

Optimisation et contrôle viable de modèles épidémiologiques de dengue

Lilian Sofía Sepúlveda Salcedo

En vue de l'obtention du diplôme de:

Doctorat en Mathématiques/Doctorado en Ingeniería

Sous supervision conjointe des:

Ph.D. Michel De Lara, Ph.D. Gerard Olivar y Ph.D. Olga Vasilieva

Université Paris Est
École Doctorale Mathématiques et STIC
France, 2015

MANEJO ÓPTIMO Y VIABLE EN MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS DE DENGUE

Lilian Sofía Sepúlveda Salcedo

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Doctorat en Mathématiques/Doctorado en Ingeniería

Bajo la cotutela de:

Ph.D. Michel De Lara, Ph.D. Gerard Olivar y Ph.D. Olga Vasilieva

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ingeniería y Arquitectura
Departamento Eléctrica, Electrónica y Computación
Colombia, 2015

“Este trabajo está dedicado a mi abuela, María Hilda. Una mujer luchadora, digna de admiración. Su valentía y fé inquebrantable, han sido los pilares de nuestra familia.” .

Agradecimientos

A mis cotutores, Michel De Lara, Gerard Olivar y Olga Vasilieva, por su apoyo y dedicación. Sus conocimientos, sus orientaciones, su forma de trabajar, su paciencia y su dedicación han sido fundamentales para mi formación doctoral.

A mi familia por ese respaldo incondicional. Su confianza, comprensión y sacrificio han sido mi fortaleza y mi estímulo durante todo este proceso.

Al profesor Héctor Jairo Martínez del Departamento de Matemáticas de la Universidad del Valle. Le agradezco por todo el apoyo brindado a lo largo de mi formación, su tiempo, su amistad y su confianza.

A mis amigos su confianza y ánimo han hecho posible alcanzar este objetivo trazado.

A las directivas de la Universidad Autónoma de Occidente, por darme tiempo para desarrollar mi proyecto de formación doctoral.

A la Secretaría Municipal de Salud de Cali, particularmente al Dr. Jorge Rojas, director del Programa de Vigilancia Epidemiológica del Dengue, por facilitar la información necesaria para realizar este estudio en la ciudad de Cali.

De la Universidad Nacional de Colombia, agradezco al profesor Juan Bernardo Gómez, coordinador del programa de Doctorado en Ingeniería-Automática y a Natalia Jaramillo, coordinadora de la Oficina de Relaciones Interinstitucionales. Su gestión y disposición hicieron posible la realización del convenio de cotutela con la Université Paris-Est. A los profesores Jorge Catumba y Jorge Armando Amador por su asesoramiento en el uso del MatLab como lenguaje de programación.

Al Programa Nacional de Ciencias Básicas de COLCIENCIAS. Su apoyo financiero permitió la interacción con mi cotutor de Francia. A todas las personas que participaron e hicieron posible la culminación de este trabajo, muchas gracias por su apoyo y enseñanzas.

Índice

Agradecimientos	IV
1. Introducción	9
I Análisis Teórico	25
2. Modelamiento Matemático del Dengue	27
2.1. Introducción	27
2.2. Modelo de Ross-Macdonald	30
2.2.1. Descripción del modelo de Ross-Macdonald	30
2.2.2. Análisis cualitativo del modelo de Ross-Macdonald	32
2.3. Modelo SIR-SI	38
2.3.1. Descripción del modelo SIR-SI	38
2.3.2. Análisis cualitativo del modelo SIR-SI	40
2.4. Introduciendo Controles en los Modelos	45
2.4.1. Análisis de sensibilidad para el modelo Ross-Macdonald	46
2.4.2. Análisis de sensibilidad para el modelo SIR-SI	46
2.5. Conclusiones y Comentarios del Capítulo	47
3. Viabilidad	51
3.1. Introducción	51
3.2. El Problema de Viabilidad	52
3.2.1. Formulación del problema de viabilidad	52
3.2.2. Núcleo de viabilidad	54
3.2.3. Dominios de viabilidad	54
3.3. Puntos de Equilibrio	55
3.3.1. Control Estacionario	56

3.3.2.	Propiedades de monotonicidad	56
3.4.	Núcleo de Viabilidad	57
3.4.1.	Restricción fuerte: caso de umbral bajo	58
3.4.2.	Restricción débil: caso de umbral alto	58
3.4.3.	Restricción media: caso de umbral medio	60
3.4.4.	Teorema resumen	70
3.4.5.	Interpretación epidemiológica del Teorema resumen	71
3.5.	Controles Viables	73
3.6.	Conclusiones	74
4.	Control Óptimo	75
4.1.	Introducción	75
4.2.	Control óptimo para el modelo de Ross-Macdonald	77
4.2.1.	Combinando dos controles	77
4.2.2.	Aumentando la mortalidad del mosquito	83
4.2.3.	Reducción de la tasa de picadura	85
4.3.	Control óptimo para el modelo SIR-SI	88
4.3.1.	Planteamiento del problema	88
4.3.2.	Existencia de controles óptimos	89
4.3.3.	Caracterización de controles óptimos	90
4.4.	Recursos Limitados	91
4.4.1.	Planteamiento del problema	91
4.4.2.	Caracterización del control óptimo	92
4.5.	Conclusiones	94
II	Caso de Estudio:	
	el dengue en Santiago de Cali	95
5.	Manejo sin Incertidumbres	97
5.1.	Introducción	97
5.2.	Ajuste de Modelos	99
5.2.1.	Ajuste del Modelo de Ross-Macdonald	102
5.2.2.	Ajuste del modelo SIR-SI	106
5.3.	Núcleo de Viabilidad	109
5.3.1.	Brote epidémico de 2010	110
5.3.2.	Brote epidémico de 2013	111
5.4.	Control Óptimo para el Dengue	113

5.4.1. Manejo óptimo de un brote epidémico	116
5.4.2. Manejo óptimo de una situación endémica	128
5.4.3. Recursos Limitados	137
5.5. Conclusiones	145
6. Viabilidad Robusta	147
6.1. Introducción	147
6.2. Enfoque Robusto	148
6.3. Ross-Macdonald con Incertidumbre	151
6.3.1. Transformacion del modelo a tiempo discreto	151
6.3.2. Discusión de incertidumbres	152
6.4. Análisis de Viabilidad Robusta	153
6.4.1. Definición del núcleo robusto de viabilidad	154
6.4.2. Hipótesis sobre el conjunto de incertidumbres	155
6.4.3. Ecuación de programación dinámica	156
6.5. Resultados Numéricos	157
6.5.1. Discretizacion de estados, control e incertidumbres	158
6.5.2. Resultados numéricos del núcleo viable robusto	159
6.6. Conclusiones y Comentarios del Capítulo	161
7. Conclusiones y Trabajo Futuro	163
7.1. Conclusiones	163
7.2. Trabajo Futuro	164
A. Matriz Segundo Momento Aditivo	167
B. Teorema de Comparación	169
C. Frontera Derecha del Núcleo	171

Lista de Figuras

2.1.	Diagrama de transferencia para un modelo de compartimentos SIR.	28
2.2.	Vectores del campo de direcciones en la frontera de la región de interés biológico Ψ , para el modelo de Ross-Macdonald. . .	33
2.3.	Un único punto de equilibrio del modelo de Ross-Macdonald. Aquí las nuloclinas de (2.1) se cortan en un solo punto E_{libre} dentro de Ψ	34
2.4.	Dos puntos de equilibrio del modelo Ross-Macdonald. Aquí, las nuloclinas de (2.1) tienen dos puntos de intersección dentro de Ψ	35
3.1.	Vectores del campo (g_m, g_h) sobre la frontera del conjunto restringido de estados \mathbb{V}^0	60
3.2.	Caso $m_\infty = 1$. Gráfica de solución de la ecuación diferencial (3.30a)–(3.30b). Para esta gráfica, se asume $A_h = 0,31066$, $A_m = 0,02906$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\bar{u} = 0,03733$ y $\bar{H} = 0.5$	64
3.3.	Caso $m_\infty < 1$. Gráfica de solución de la ecuación diferencial (3.30a)–(3.30b) . Para esta gráfica, se asume $A_h = 0,31066$, $A_m = 0,02906$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\bar{u} = 0,03733$ y $\bar{H} = 0.4$	64
3.4.	El conjunto complemento (parte sombreada) del núcleo de viabilidad $\mathbb{V}(\bar{H})$ con respecto al conjunto de restricciones \mathbb{V}^0 , cuando $m_\infty < 1$	68
3.5.	Núcleo de viabilidad en función del umbral \bar{H} de personas infectadas y de la tasa máxima de mortalidad de mosquitos \bar{u} debida a la aplicación del control.	72
5.1.	Incidencia diaria de dengue en Cali, de 2001 a 2014 (fuente: datos de la Secretaría de Salud Municipal).	99

5.2.	Canales endémicos y casos semanales de dengue en Cali, de 2009 a 2014. Fuente: SIVIGILA.	103
5.3.	Proporción de personas infectadas con el virus del dengue obtenida al ajustar el modelo de Ross-Macdonald a los casos diarios de los brotes epidémicos de 2010 (a) y de 2013 (b), en Cali.	105
5.4.	Proporción de personas con dengue obtenida al ajustar el modelo SIR-SI a los casos semanales de 2010 y de 2011.	108
5.5.	Núcleos de viabilidad con $\bar{u} = 0.2$ y $\bar{u} = 0.8$, cuando la proporción máxima de personas infectadas no debe exceder el 1%. Año 2010.	110
5.6.	Núcleos de viabilidad para tres valores del umbral \bar{H} , con $\bar{u} = 0.8$. Año 2010.	111
5.7.	Núcleos de viabilidad con $\bar{u} = 0.2$ y $\bar{u} = 0.8$, cuando $\bar{H} = 1\%$. Año 2013.	112
5.8.	Núcleos de viabilidad para tres valores del umbral \bar{H} , con $\bar{u} = 0.8$. Año 2013.	112
5.9.	Dos controles viables y sus correspondientes estados viables.	114
5.10.	Soluciones óptimas de (4.9) con la <i>Estrategia 2</i> . La curva con línea discontinua corresponde a $A_2 = 0$ (despreciar el costo del mosquito infectado) y la curva de línea con segmento y punto corresponde a $A_2 = 131$ (considerar el costo del mosquito infectado).	117
5.11.	Soluciones óptimas de (4.9) con $\bar{u}_m = 0, 2$, $A_3 = 32, 75$ (insecticida de baja letalidad y bajo costo, <i>Estrategia 1</i>) y con $\bar{u}_m = 0, 8$, $A_3 = 65, 5$ (insecticida de alta letalidad y alto costo, <i>Estrategia 2</i>).	118
5.12.	Soluciones numéricas de (4.9), con $\bar{u}_m = 0, 8$ y $A_3 = 65, 5$ (<i>Estrategia 2</i>). La curva con línea discontinua corresponde a un horizonte de tiempo 30 días y la curva de línea de segmento y punto al horizonte de tiempo de 45 días.	119
5.13.	Soluciones numéricas de (4.13), con $\bar{u}_\alpha = 0.7$, $A_4 = 20$ (<i>Estrategia 3</i>) y con $\bar{u}_\alpha = 0.3$, $A_4 = 10$ (<i>Estrategia 3</i>). La curva de línea discontinua corresponde a la <i>Estrategia 3</i> y la curva de segmento y punto a la <i>Estrategia 4</i>	120
5.14.	Soluciones óptimas de (4.3), con $\bar{u}_m = 0.8$, $A_3 = 101.4$, $\bar{u}_\alpha = 0.7$, $A_4 = 20$ para la <i>Estrategia 5</i>	121

5.15. Soluciones óptimas de (4.3), con $\bar{u}_m = 0.8$, $A_3 = 101.4$, $\bar{u}_\alpha = 0.3$, $A_4 = 10$ para la <i>Estrategia 6</i>	122
5.16. Soluciones óptimas de (4.3), con $\bar{u}_m = 0.2$, $A_3 = 50.7$, $\bar{u}_\alpha = 0.7$, $A_4 = 20$ para la <i>Estrategia 7</i>	122
5.17. Soluciones óptimas de (4.3), con $\bar{u}_m = 0.2$, $A_3 = 50.7$, $\bar{u}_\alpha = 0.3$, $A_4 = 10$ para la <i>Estrategia 8</i>	123
5.18. Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad com- binado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30 % (<i>Estrategia 1*</i>).	129
5.19. Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad com- binado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70 % (<i>Estrategia 2*</i>).	130
5.20. Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad com- binado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30 % (<i>Estrategia 3*</i>).	130
5.21. Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad com- binado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70 % (<i>Estrategia 4*</i>).	131
5.22. Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30 %, <i>Estrategia 1*</i> . Año 2011.	134
5.23. Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70 %, <i>Estrategia 2*</i> . Año 2011.	134
5.24. Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30 %, <i>Estrategia 3*</i> . Año 2011.	135
5.25. Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70 %, <i>Estrategia 4*</i> . Año 2011.	135
5.26. Solución numérica para el problema de control óptimo con recursos limitados, dado en (4.20), cuando se tiene poca limi- tación de recursos (<i>Escenario 1</i>).	138

5.27. Solución numérica para el problema de control óptimo con recursos limitados, dado en (4.20), cuando se tiene limitación media de recursos (<i>Escenario 2</i>).	140
5.28. Solución numérica de (4.20), cuando se tiene bastante limitación de recursos (<i>Escenario 3</i>).	141
5.29. Comparación de <i>Escenario 1</i> y <i>Escenario base</i>	142
5.30. Comparación de <i>Escenario 2</i> y <i>Escenario base</i>	143
5.31. Comparación de <i>Escenario 3</i> y <i>Escenario base</i>	144
6.1. Núcleos de viabilidad en el caso determinístico, en tiempo continuo y en tiempo discreto ($\mathbb{S}_L = \{0,0766\} \times \{0,00722\}$).	159
6.2. Núcleos de viabilidad determinístico ($\mathbb{S}_L = \{0,0766\} \times \{0,00722\}$) y robustos en el caso medio ($\mathbb{S}_M = [0, 5] \times [0, 25]$) y en el caso alto ($\mathbb{S}_H = [0, 10] \times [0, 50]$).	160

Lista de Tablas

2.1.	Descripción de los parámetros del modelo de Ross-Macdonald.	31
2.2.	Descripción de los parámetros del modelo SIR-SI.	39
2.3.	Índices de sensibilidad normalizados del número reproductivo básico R_0 (2.5) con respecto a cada uno de los parámetros del modelo de Ross-Macdonald.	46
2.4.	Índices normalizados de sensibilidad del número reproductivo básico \mathcal{R}_0 (2.17) con respecto a cada uno de los parámetros del modelo SIR-SI.	47
5.1.	Valor inicial e intervalos de búsqueda para las componentes del vector de parámetros θ definido en (5.4). Basados en [12, 28, 43].	104
5.2.	Valores estimados de los parámetros del modelo de Ross-Macdonald, obtenidos al ajustar los casos observados en los brotes epidémicos de 2010 y de 2013, en Cali.	105
5.3.	Valor inicial e intervalos de búsqueda para las componentes del vector de parámetros θ definido en (5.8). Basados en [12, 28, 43].	107
5.4.	Valores estimados de los parámetros del modelo SIR-SI, obtenidos al ajustar los datos observados de 2010 y de 2011.	108
5.5.	Valores estimados A_m y A_h para el 2010 y el 2013.	109
5.6.	Valores de la proporción máxima de personas infectadas con las diferentes estrategias.	124
5.7.	Estimativos de costo, casos potencialmente evitados y la ACER para todas las estrategias.	126
5.8.	Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1, 4, 5, 6, 7 y 8.	127
5.9.	Valores estimados de la ICER para las Estrategias 4, 5, 7 y 8.	127

5.10. Estimativos de costo y casos potencialmente evitados para todas las estrategias 1*, 2*, 3* y 4*. Modelos SIR-SI en el año 2010. 132

5.11. Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1*, 2*, 3* y 4*. Modelo SIR-SI en el año 2010. 132

5.12. Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1*, 2* y 4*. Modelo SIR-SI en el año 2010. 132

5.13. Valores estimados de la ACER para las Estrategias 1*, 2*, 3* y 4*. Modelos SIR-SI en el año 2011. 136

5.14. Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1* y 2*. Modelos SIR-SI en el año 2011. 136

Résumés / Summaries

Résumé de la thèse en français

Les épidémies humaines sont un problème important de santé publique dans le monde. La modélisation mathématique fait partie de la panoplie des instruments pour les combattre. La thèse “Optimisation et contrôle viable de modèles épidémiologiques de dengue” se penche sur le cas de la dengue, une maladie endémique en Colombie.

Le document de thèse est organisé en deux grandes parties, une partie I plus théorique et une partie II plus appliquée.

Dans la partie I théorique, la dynamique de propagation d’une maladie infectieuse transmise par vecteur (comme la dengue, par moustiques) est représentée par des systèmes d’équations différentielles, reliant populations d’individus et de vecteurs. Nous considérons le modèle épidémique de Ross-Macdonald et le modèle endémique SIR SI. Après l’analyse quantitative de ces modèles, ce travail de thèse comporte deux contributions théoriques originales.

L’étude du comportement transitoire traite du contrôle d’un épisode épidémique dans sa phase aiguë, avant son éventuelle extinction asymptotique. Nous cherchons, en jouant sur la variable de contrôle qu’est la mortalité du vecteur, à maintenir la proportion d’humains infectés (état) sous un seuil donné pour tous les temps (contrainte de viabilité). Par définition, le noyau de viabilité est l’ensemble des états initiaux pour lesquels il existe au moins une trajectoire de contrôles qui permette de satisfaire la contrainte de viabilité. Notre principale contribution est une description complète du noyau. Nous discutons de possibles contrôles viables, dont l’application garantit la satisfaction de la contrainte.

Ensuite, nous analysons deux problèmes de contrôle optimal. L’un est la gestion d’un épisode épidémique à une échelle de temps courte. L’autre traite

d'une maladie infectieuse endémique à une échelle plus longue où sont prises en compte les naissances et les morts des populations (humains et vecteurs). Nous déterminons les conditions nécessaires d'existence d'une solution optimale en utilisant le principe du maximum de Pontryagin. Nous abordons aussi l'analyse du cas de ressources limitées dans le temps.

Dans la partie II, nous appliquons les approches de la partie I théorique à la gestion d'épisodes de dengue dans la ville de Santiago de Cali.

Nous estimons les paramètres des modèles par moindres carrés, avec les données fournies par le Programme de vigilance épidémiologique du Secrétariat municipal de santé. Nous calculons numériquement le noyau de viabilité ajusté aux données observées durant les épisodes épidémiques de 2010 et 2013. Pour ce qui est du contrôle optimal, nous utilisons l'algorithme traditionnel de balayage avant et arrière, et comparons plusieurs alternatives pour le contrôle chimique du moustique. La meilleure stratégie est une combinaison d'aspersion d'un insecticide de faible létalité et d'implémentation de mesures de protection qui réduisent modérément le taux de piqûre du moustique.

Enfin, nous abordons le problème de contrôle dynamique de la dengue sous incertitude. Nous développons un modèle de type Ross-Macdonald en temps discret avec incertitudes. Le noyau robuste de viabilité est l'ensemble des états initiaux tels qu'il existe au moins une stratégie d'aspersion d'insecticide qui garantisse que le nombre de personnes infectées se maintienne au-dessous d'un seuil, pour tous les temps, et ce quelles que soient les incertitudes. Sous des hypothèses appropriées sur l'ensemble des scénarios d'incertitudes (correspondant à l'indépendance temporelle), une équation de programmation dynamique permet de calculer numériquement des noyaux. Après avoir choisi trois ensembles d'incertitudes emboîtés — un déterministe (sans incertitude), un moyen et un grand — nous pouvons mesurer l'incidence des incertitudes sur la taille du noyau, notamment sur sa réduction par rapport au cas déterministe (sans incertitude).

Résumé de thèse vulgarisé pour le grand public en français

La thèse “Optimisation et contrôle viable de modèles épidémiologiques de dengue” approche le contrôle de la dengue, une maladie endémique en Colombie, par des méthodes mathématiques.

Par la théorie de la viabilité, nous contrôlons le comportement transitoire d’un épisode épidémique dans sa phase aiguë. Ensuite, nous analysons deux problèmes de contrôle optimal : (a) un épisode épidémique à une échelle de temps courte ; (b) une maladie infectieuse endémique à une échelle plus longue où sont prises en compte les naissances et les morts des populations (humains et vecteurs).

Nous appliquons les approches théoriques à la gestion d’épisodes de dengue dans la ville de Santiago de Cali. La meilleure stratégie est une combinaison d’aspersion d’un insecticide de faible létalité et d’implémentation de mesures de protection qui réduisent modérément le taux de piqûre du moustique. Enfin, nous abordons le problème de contrôle de la dengue malgré des incertitudes.

Summary of the Thesis in English

Human epidemics are an important problem of public health in the world. Mathematical modelling is part of the instruments to fight them. The thesis “Optimization and viable control of epidemiological models of dengue” deals with the case of the dengue, an endemic disease in Colombia.

The document is organized in two parts, a more theoretical Part I, and a Part II centered on applications.

In Part I, the dynamics of propagation of an infectious vector-borne disease (such as dengue, transmitted by mosquitoes) is represented by systems of differential equations, connecting populations of individuals and vectors. We consider the epidemic model of Ross-Macdonald, and an endemic model of SIR-SI type. After the stability analysis of these dynamical models, this work brings forward two original theoretical contributions.

The study of the transitory behavior deals with the control of an epidemic episode in its acute phase, before its possible asymptotic extinction. We look, by playing on the variable of control that is the mortality of the vector, to maintain human infected proportion (state) under a given threshold for all times (viability constraint). By definition, the viability kernel is the set of all initial states for which there is at least a trajectory of controls which allows to satisfy the viability constraint. Our main contribution is a complete description of the kernel. We discuss possible viable controls, whose application guarantees the satisfaction of the constraint.

Then, we analyze two problems of optimal control. First problem is concerned with handling of an epidemic outbreak over a short timescale. Second one deals with an endemic infectious disease over a longer scale, where births and deaths within both populations (human and vector) are taken into account. We determine the necessary conditions of existence of an optimal solution by using the maximum principle of Pontryagin. We also tackle the case of resources limited over the time span.

In part II, we apply the theoretical approaches of part I to the management of episodes of dengue in the city of Santiago of Cali.

We estimate the parameters of the models by least squares, with the data supplied by the Program of epidemiological vigilance of the Municipal Secretariat of Public Health. We calculate numerically the viability kernel, fitted to the data observed during the epidemic episodes of 2010 and 2013. As for optimal control, we use the traditional forward-backward sweep algorithm, and compare several alternatives for the chemical control of the mosquito.

The best strategy is a combination of spraying of an insecticide of low lethality, together with implementation of protective measures, which moderately reduce the biting rate of the mosquitos.

Finally, we tackle the problem of dynamic control of the dengue under uncertainty. We develop a Ross-Macdonald model at discrete time with uncertainties. The robust viability kernel is the set of all initial states such as there is at least a strategy of insecticide spraying which guarantees that the number of infected people remains below a threshold, for all times, and whatever the uncertainties. Under proper assumptions on the set of scenarios of uncertainties (corresponding to temporal independence), an equation of dynamic programming allows to numerically calculate kernels. Having chosen three nested subsets of uncertainties — a deterministic one (without uncertainty), a medium one and a large one — we can measure the incidence of the uncertainties on the size of the kernel, in particular on its reduction with respect to the deterministic case (without uncertainty).

Summary of the Thesis Popularized for the General Public in English

The thesis “Optimization and viable control of epidemiological models of dengue” tackles the control of the dengue, an endemic disease in Colombia, by mathematical methods.

By the viability theory, we control the transitory behavior of an epidemic episode in its acute phase. Then, we analyze two problems of optimal control: (a) an epidemic outbreak over a short timescale; (b) an endemic infectious disease over a longer scale, with births and deaths taken into account for both populations (human and vector).

We apply the theoretical approaches to the management of episodes of dengue in the city of Santiago of Cali. The best strategy is a combination of spraying of an insecticide of low lethality, together with the implementation of protective measures, which moderately reduce the biting rate of the mosquitos. Finally, we approach the problem of dengue control under uncertainties.

Capítulo 1

Introduction en français

Les épidémies humaines ont été et restent un problème important de santé publique dans le monde. Depuis plus de cent ans, la modélisation mathématique fait partie de la panoplie des instruments pour les combattre. En Colombie, une maladie endémique comme la dengue est considérée, par les autorités, comme un problème de santé publique de grande importance. La dernière décennie a vu croître de manière significative l'usage, entre les académiques et les professionnels de santé en Colombie, des outils mathématiques et statistiques pour analyser la dynamique de propagation des maladies infectieuses [8, 14, 25, 31, 44]. Cette thèse s'inscrit dans ce courant d'utilisation de la modélisation mathématique pour contribuer à combattre les épidémies humaines.

Nous présentons le contexte scientifique de la thèse *Optimisation et contrôle viable de modèles épidémiologiques de dengue*, ses principaux apports, puis le détail du plan du document et les conclusions.

Contexte de la thèse

Les modèles mathématiques permettent d'exprimer des propriétés essentielles de la dispersion d'une maladie, dans une forme simplifiée qui en rendent possible l'analyse. Cette analyse peut alors contribuer à prévenir des situations pathologiques, à établir la prévalence et l'incidence de maladies, et à prendre des décisions fondées, pour leur contrôle ou leur éventuelle suppression.

Dans la grande majorité des recherches mathématiques, la dynamique de propagation est représentée par des systèmes d'équations différentielles —

comme dans la famille des modèles à compartiments du type SIR, SIS, SEIR, etc.

Puis, on étudie leur comportement asymptotique, à l'aide de l'instrument majeur qu'est le *nombre reproductif basique* pour étudier la stabilité de points d'équilibre [7, 13, 17, 21].

Enfin, on propose des stratégies de gestion de la maladie qui reposent sur la modification de certains paramètres (taux de vaccination, taux de mortalité d'un vecteur) de sorte que le nombre reproductif basique soit plus petit que un. Sous cette condition, on montre généralement que le système dynamique étudié possède un comportement asymptotiquement stable et que ses trajectoires convergent éventuellement vers un point d'équilibre endémique (sans infectés).

Cette méthode a permis et permet encore des approches efficaces de lutte contre la propagation d'épidémies. Cette thèse se veut une approche complémentaire qui met l'accent sur le contrôle du comportement transitoire du système, où l'infection peut éventuellement atteindre des niveaux assez élevés.

Apports de la thèse

Après l'analyse quantitative de la dynamique de deux modèles compartimentaux pour la dynamique de transmission d'une maladie infectieuse par vecteur, comme la dengue, ce travail de thèse comporte deux contributions théoriques originales :

- A) l'étude de problèmes de contrôle optimal sous deux échelles de temps, une échelle courte associée à un pic épidémique, et une autre échelle beaucoup plus longue où sont prises en compte les naissances et les morts des populations (humains et vecteurs);
- B) l'étude du comportement transitoire — un thème peu abordé de façon systématique — par des méthodes basées sur la théorie de viabilité [3, 16].

Enfin, le travail de thèse comporte une substantielle partie appliquée à la gestion de pics épidémiques de dengue dans la ville de Santiago de Cali, grâce à une coopération avec des professionnels du département municipal de santé. Nous y traitons en particulier les incertitudes, sur la dynamique de propagation d'un pic épidémique de dengue, en développant un problème de viabilité robuste que nous résolvons numériquement.

Plan du document de thèse et contenu

Le document de thèse est organisé en deux grandes parties, une partie I plus théorique et une partie II plus appliquée.

Contributions théoriques (partie I)

La partie I, qui a pour objet de présenter les résultats théoriques de viabilité et de contrôle optimal, comprend trois chapitres.

Modélisation et analyse qualitative de deux modèles

Dans le Chapitre 2, on rappelle la description et l'analyse qualitative de deux modèles bien connus des interactions entre humains et vecteurs:

- le modèle épidémique de Ross-Macdonald, où les abondances des deux populations sont supposées stationnaires ;
- le modèle endémique SIR SI, où la taille totale de chaque population reste bornée.

Ce chapitre prend fin avec l'analyse de sensibilité du nombre reproductif basique, par rapport aux paramètres du modèle. Cette analyse nous permet de déterminer des variables de contrôle possibles pour chaque modèle.

Viabilité

Le Chapitre 3 traite du contrôle du pic épidémique dans sa phase aiguë, avant son éventuelle extinction asymptotique. Pour cela, nous nous donnons un seuil de proportion d'humains infectés à ne pas dépasser. Puis nous cherchons, en jouant sur la variable de contrôle qu'est la mortalité du vecteur, à maintenir la proportion d'humains infectés (état) sous ce seuil donné (contrainte de viabilité), et ce pour tous les temps. Dans le cas déterministe, ce problème de contrôle viable (du modèle épidémique de Ross-Macdonald) admet une solution ou non selon l'état initial (humains et vecteurs). Par définition, le *noyau de viabilité* est l'ensemble des états initiaux du système dynamique contrôlé (ici, le système d'équations qui décrit la dynamique du modèle Ross-Macdonald) pour lesquels il existe au moins une trajectoire de contrôles qui permette de satisfaire la contrainte de viabilité. Une fois déterminé le dit noyau, on peut rechercher les *contrôles viables*, précisément ceux

dont l'application garantit la satisfaction de toutes les restrictions imposées sur les états transitoires du système. Notre principale contribution est une description complète géométrique du noyau de viabilité. Nous étudions en particulier comment se déforme avec les paramètres du modèle. Nous discutons de possibles contrôles viables.

Ce chapitre est organisé de la manière suivante. Dans la Section 3.2., nous exposons le problème de viabilité consistant à identifier des contrôles (taux de mortalité du moustique) qui garantissent de maintenir, pour tous les temps, la proportion des personnes infectées au-dessous d'un seuil fixé. Ensuite, nous introduisons les notions de noyau de viabilité et de domaines de viabilité. Dans la Section 3.3, nous déterminons les *équilibres viables* (ils font partie du noyau de viabilité) et nous montrons une propriété de monotonie du système différentiel. Cette propriété sera fondamentale pour caractériser le noyau de viabilité.

Dans la Section 3.4, nous présentons une caractérisation géométrique du noyau de viabilité. Elle est donnée en fonction du seuil de proportion de personnes infectées à ne pas dépasser, selon qu'il est faible, moyen ou élevé. Dans la dernière partie de cette section, nous discutons l'interprétation épidémiologique de la caractérisation du noyau de viabilité du modèle Ross-Macdonald, avec pour variable de contrôle le taux de mortalité des moustiques.

Dans la Section 3.5, de possibles contrôles viables sont présentés. Ils sont tels que les trajectoires qu'ils engendrent satisfont les contraintes de viabilité pour tous les temps. Enfin, dans la Section 3.6, nous concluons et présentons des observations sur de possibles extensions.

Contrôle optimal

Dans le Chapitre 4, nous analysons deux problèmes de contrôle optimal. L'un est la gestion d'un pic épidémique à une échelle courte. L'autre traite d'une maladie infectieuse endémique à une échelle beaucoup plus longue où sont prises en compte les naissances et les morts des populations (humains et vecteurs). Nous déterminons les conditions nécessaires d'existence d'une solution optimale en utilisant le *principe du maximum de Pontryagin*. Nous abordons l'analyse du cas de ressources limitées dans la partie finale du chapitre.

Ce chapitre se divise en trois sections. Dans la Section 4.2, nous étudions les conditions nécessaires d'optimalité et l'existence de solution au problème de contrôle optimal. Ce dernier consiste à minimiser les coûts de la maladie, par rapport à deux contrôles qui pilotent la dynamique du modèle

épidémiologique de Ross-Macdonald. Le même problème de contrôle optimal est analysé dans la Section 4.3, mais sous la dynamique du modèle endémique SIR-SI. Pour contrôles, nous en avons considéré un qui réduit le taux de piqûre du moustique et un autre qui augmente la mortalité du moustique. Dans la Section 4.4, nous abordons le problème de contrôle optimal qui vise à minimiser les coûts de la maladie lorsque les ressources sont limitées. Enfin, dans la Section 4.5, nous présentons nos conclusions et observations finales.

Contributions appliquées (partie II)

Dans la partie II, nous montrons les résultats numériques que nous avons obtenus, dans le cas particulier de la ville de Santiago de Cali, à partir de l'analyse théorique effectuée dans la partie I. La partie II est divisée en deux chapitres.

Évaluation de stratégies de gestion, sans incertitudes

Dans le Chapitre 5, nous commençons par une brève description de la situation de la dengue à Cali, au sud-ouest de la Colombie, et de sa gestion par les autorités de santé publique municipale. En effet, ces dernières considèrent cette maladie endémique comme un problème de santé publique de grande importance.

Ensuite, nous présentons les estimations de paramètres que nous obtenons après avoir résolu un problème de moindres carrés dérivé de l'ajustement de chacun des modèles aux données fournies par le Programme de vigilance épidémiologique du Secrétariat municipal de santé.

Dans la Section 5.3, nous présentons des résultats numériques pour le noyau de viabilité du modèle de Ross-Macdonald — ajusté aux données observées durant les pics épidémiques de 2010 et 2013 à Cali — en se basant sur la caractérisation du noyau viable discuté dans le Chapitre 3. En imposant le même seuil d'infectés pour les deux années, nous obtenons que le noyau de viabilité de 2013 est un peu plus grand que celui de 2010.

Dans la Section 5.4, nous montrons les résultats obtenus — tant pour le modèle épidémique de Ross-Macdonald, que pour le modèle endémique SIR-SI — de chacun des problèmes de contrôle optimal analysés au Chapitre 4, au moyen de l'algorithme traditionnel de balayage avant et arrière [23]. Dans les simulations numériques, nous considérons les alternatives suivantes pour le contrôle chimique du moustique

- A) l'aspersion d'un insecticide de forte létalité, de prix élevé ;
- B) l'aspersion d'un insecticide de faible létalité, de prix bas ;

et pour le contrôle associé à la réduction du taux de piqûre du moustique

- C) les mesures de protection prises par les individus diminuent considérablement le taux de piqûre du moustique ;
- D) les mesures de protection prises par les individus diminuent modérément le taux de piqûre du moustique.

Suite à notre analyse coût-bénéfice, nous obtenons que la meilleure stratégie est une combinaison d'aspersion d'un insecticide de faible létalité et d'implémentation de mesures de protection qui réduisent modérément le taux de piqûre du moustique.

Enfin, dans la Section 5.4, nous discutons des résultats des simulations numériques obtenues avec le logiciel GPOPS [34, 37],, quand les ressources sont limitées pour le contrôle optimal d'un pic épidémique. Les conclusions et les observations finales se trouvent en Section 5.5.

Évaluation de stratégies de gestion sous incertitudes

Dans le Chapitre 6, nous abordons le problème de contrôle dynamique de la dengue sous incertitudes, en utilisant le cadre théorique de la viabilité robuste tel que proposé par De Lara e Doyen dans [16].

Ce chapitre est organisé de la manière suivante. Dans la Section 6.2, nous présentons une brève introduction à la théorie de la viabilité avec incertitudes, dans une perspective robuste. Dans la Section 6.3, nous développons un modèle de type Ross-Macdonald en temps discret et discutons les facteurs qui sont source possible d'incertitudes dans la dynamique.

Dans la Section 6.4, nous formulons un problème de viabilité robuste et nous introduisons le concept de *noyau robuste de viabilité*. Ce dernier est l'ensemble des états initiaux (moustiques infectés et personnes infectées), tels qu'il existe au moins une stratégie d'aspersion d'insecticide qui garantisse que le nombre de personnes infectées se maintienne au-dessous d'un seuil, pour tous les temps (discrets), et ce *quelles que soient les incertitudes*. Sous des hypothèses appropriées sur l'ensemble des scénarios d'incertitudes (correspondant à l'indépendance temporelle), nous obtenons une équation de programmation dynamique qui permet de calculer ce noyau.

Dans la Section 6.5, nous présentons les résultats du calcul numérique du noyau robuste de viabilité. Après avoir choisi trois ensembles d'incertitudes emboîtés — un déterministe (sans incertitude), un moyen et un grand — nous pouvons mesurer l'incidence des incertitudes sur la taille du noyau, notamment sur sa réduction par rapport au cas déterministe (sans incertitude). La Section 6.6 contient les conclusions de ce chapitre.

Conclusions

Cette thèse en mathématiques appliquées est une contribution théorique et pratique au problème de contrôle d'une maladie infectieuse transmise par vecteur. Nous avons donné une vision large de la problématique avec :

- (a) l'étude du comportement transitoire de la maladie, où l'infection peut atteindre des niveaux assez élevés,
- (b) la mise en rapport des coûts et des bénéfices, et l'optimisation des ressources investies dans l'implémentation des stratégies de contrôle.

Nous avons présenté le contrôle viable de la dengue, avec et sans incertitude, en utilisant le modèle classique de Ross-Macdonald avec contrôle chimique de la population de moustiques. Dans le cas sans incertitude, après avoir fixé un seuil, (restriction de viabilité) que la proportion de personnes infectées ne doit pas dépasser, nous avons identifié le noyau de viabilité. C'est l'ensemble des états initiaux du système (modèle en temps continu) pour lesquels au moins une trajectoire de contrôle permette que la trajectoire d'état associée satisfasse la contrainte de viabilité. Dans la version en temps discret du modèle de Ross Macdonald, nous avons mesuré l'impact de l'incertitude sur le noyau de viabilité sans incertitude. Les résultats numériques que nous avons obtenus montrent qu'une variabilité réaliste des taux de piqûre (moustique et individus) produit une réduction significative du noyau de viabilité obtenu sans prendre en compte l'incertitude.

En contrôle optimal, nous avons abordé le problème d'optimisation des coûts de la maladie et d'aspersion d'un insecticide et d'usage de répellents (crèmes, fumées), pour le modèle épidémique de Ross-Macdonald. Après avoir ajusté le modèle aux données d'incidence quotidienne de l'épisode épidémique de 2010 à Cali, nous avons comparé huit stratégies de contrôle différentes. Nous avons trouvé que, si les fonds disponibles le permettent, la meilleure stratégie à

mettre en application est l'usage d'un insecticide de faible létalité (20 %) avec mesures de protection contre les piqûres de moustiques qui permettent de les réduire de 30 %.

À une échelle de temps plus longue (un an), nous avons aussi étudié le problème d'optimisation des coûts de la maladie et d'aspersion d'un insecticide et d'usage de répellents, pour le modèle endémique SIR-SI. Dans ce cas, nous avons considéré deux années avec des comportements différents — 2010 (avec épisode épidémique) et 2011 (sans épisode épidémique) — pour comparer quatre stratégies. Nous avons montré que, que ce soit avec ou sans épisode épidémique, la meilleure stratégie bon marché est d'utiliser un insecticide de faible létalité (20 %) avec mesures de protection contre les piqûres de moustiques qui permettent de les réduire de 30 %.

Introducción

Las epidemias en la población humana han sido y siguen siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. Por más de cien años, el modelamiento matemático ha sido parte de la gama de instrumentos para combatirlas. En Cali, ciudad ubicada al sur-occidente de Colombia, una enfermedad endémica como el dengue es considerada por las autoridades como un problema de salud pública de gran importancia.

La última década ha visto crecer el uso, entre los académicos y los profesionales de la salud en Colombia, de herramientas matemáticas y estadísticas para analizar la dinámica de propagación de enfermedades infecciosas (véase [8, 14, 25, 31, 44]). Esta tesis hace parte de dichas investigaciones, donde el uso de modelos matemáticos contribuye a combatir las epidemias en la población humana.

A continuación presentamos los antecedentes de la tesis, sus principales aportes y el esquema del documento.

Antecedentes de la tesis

Los modelos matemáticos utilizados permiten establecer propiedades esenciales de la transmisión de una enfermedad en forma simplificada, haciendo posible su análisis. Este análisis contribuye a prevenir futuras situaciones patológicas, determinar la prevalencia e incidencia de la enfermedad y coadyuvar a tomar decisiones objetivas para su control o su eventual eliminación. En la gran mayoría de la investigación matemática, la dinámica de transmisión está representada por un sistema de ecuaciones diferenciales – como en la familia de los modelos de tipo compartimental SI, SIR, SEIR, etc. Luego se estudia el comportamiento asintótico del sistema ($t \rightarrow \infty$, donde t es el tiempo), utilizando el *número reproductivo básico* para establecer la estabilidad de los *puntos de equilibrio* [7, 13, 17, 21].

Por último, se establecen estrategias para el control de la enfermedad basadas en la modificación de determinados parámetros (tasa de vacunación, tasa de mortalidad del vector) de manera que el *número reproductivo básico* sea menor que uno. Bajo esta condición, la dinámica del sistema estudiado tiene un comportamiento asintóticamente estable y sus trayectorias finalmente convergen a un punto de equilibrio libre de enfermedad, donde no hay personas infectadas.

Este método ha permitido y sigue permitiendo enfoques eficaces para luchar contra la propagación de enfermedades infecciosas. Esta tesis pretende ser un enfoque complementario que se centra en el control del comportamiento transitorio del sistema ($0 < t < \infty$), donde, con el tiempo, la infección puede llegar a niveles bastante altos.

Aportes de la tesis

Tras el análisis cualitativo de la dinámica de dos modelos compartimentales para la propagación de una enfermedad infecciosa transmitida por vectores, como el dengue, esta tesis tiene dos aportes teóricos:

- A) el estudio de los problemas de control óptimo en dos escalas de tiempo, una escala corta asociada con un brote epidémico, y la otra escala más larga donde se consideran los nacimientos y muertes en ambas poblaciones (mosquitos y humanos).
- B) el estudio del comportamiento transitorio – un tema poco investigado sistemáticamente– usando métodos basados en la teoría de viabilidad [3, 16].

Por último, la tesis incluye una sustancial parte aplicada al manejo del dengue en la ciudad de Santiago de Cali, a través de la cooperación con los profesionales de la Secretaría Municipal de Salud. Tratamos especialmente la incertidumbre sobre la dinámica de la propagación de un brote de dengue, con el desarrollo de un problema de sostenibilidad robusta que solucionamos numéricamente.

Esquema del documento

El documento de la tesis está organizado en dos grandes partes, la Parte I más teórica y la Parte II más aplicada.

Parte I: análisis teórico

La Parte I, que tiene como objetivo presentar los resultados teóricos de viabilidad y control óptimo, tiene tres capítulos.

Modelamiento matemático del dengue

El Capítulo 2, nos recuerda la descripción y análisis cualitativo de dos modelos bien conocidos para describir la dinámica de transmisión de una enfermedad transmitida por vectores:

- A) el modelo epidémico de Ross-Macdonald donde ambas poblaciones permanecen constantes,
- B) y el modelo endémico SIR-SI donde el tamaño total de cada población permanece acotada.

Este capítulo se finaliza con el análisis de sensibilidad del llamado *número reproductivo básico*, respecto a los parámetros del modelo que intervienen en su cálculo. Este análisis nos permite determinar posibles controles para cada modelo.

Viabilidad

En el Capítulo 3 se aborda el control de un brote epidémico, antes de su eventual extinción asintótica. Para ello nosotros establecemos su límite superior (umbral) que no debe superar la proporción de personas infectadas en ningún instante de tiempo. Entonces buscamos, variando la mortalidad de vectores (variable de control), mantener la proporción de personas infectadas (variable de estado) bajo el umbral dado (restricción de viabilidad), en todo instante de tiempo.

En el caso determinístico, el problema de control viable (planteado para el modelo epidémico de Ross-Macdonald) puede admitir una solución dependiendo del valor inicial de las variables de estado (mosquitos infectados y

personas infectadas). Por definición, el *núcleo de viabilidad* es el conjunto de estados iniciales del sistema dinámico controlado (en este caso, del sistema de ecuaciones diferenciales que describe la dinámica del modelo de Ross-Macdonald), para los que existe al menos un control tal que la respectiva trayectoria de estado cumple la restricción de viabilidad.

Una vez determinado el *núcleo de viabilidad*, podemos buscar *controles viables*, precisamente aquellos cuya aplicación garantiza la satisfacción de todas las restricciones impuestas a los estados transitorios del sistema. Nuestro principal aporte es una caracterización geométrica del *núcleo de viabilidad*. En particular, estudiamos como el *núcleo* cambia con los parámetros del modelo. Además, se discuten posibles controles viables.

Este capítulo está organizado de la siguiente manera. En la Sección 3.2, exponemos el problema de viabilidad consistente en la identificación de controles (tasa de mortalidad del mosquito) que garanticen mantener por todos los tiempos, la proporción de personas infectadas por debajo de un límite superior fijo. Seguidamente, introducimos las nociones de *núcleo de viabilidad* y de *dominios de viabilidad*. En la Sección 3.3, determinamos los puntos de *equilibrio viables*, que forman parte del núcleo de viabilidad y mostramos la propiedad de monotonicidad del sistema. Esta propiedad será fundamental a la hora de caracterizar el *núcleo de viabilidad*.

En la Sección 3.4, presentamos una caracterización geométrica del *núcleo de viabilidad*. Dicha caracterización está dada dependiendo de si el límite superior impuesto sobre la proporción de personas infectadas es bajo, medio o alto. En la parte final de esta sección, hacemos la discusión de la interpretación epidemiológica del resultado obtenido sobre el núcleo de viabilidad para el modelo de Ross-Macdonald cuando se incorpora una variable de control sobre la tasa de mortalidad del mosquito.

En la Sección 3.5 se discuten posibles controles viables. Son aquellos controles que al ser aplicados, garantizan que la trayectoria del estado correspondiente satisfaga la restricción de viabilidad en cada instante de tiempo. Y finalmente, en la Sección 3.6 presentamos las conclusiones del capítulo junto con algunos comentarios finales.

Control óptimo

En el Capítulo 4, planteamos y analizamos problemas de control óptimo. Uno de ellos está dirigido al manejo de brotes epidémicos (escala corta de tiempo), donde las poblaciones de mosquitos y humanos permanecen esencialmente

invariantes en el tiempo. El otro, de manejo de una enfermedad infecciosa endémica (escala larga de tiempo) y tiene en cuenta los nacimientos y muertes naturales de ambas poblaciones (vectores y humanos). Determinamos las condiciones de existencia de una solución óptima, usando el *Principio del Máximo de Pontryagin*. También abordamos el análisis del caso de recursos limitados, en la parte final del capítulo.

Este capítulo está dividido en tres secciones. En la Sección 4.2, estudiamos las condiciones necesarias de optimalidad y existencia de la solución del problema de control óptimo que pretende minimizar los costos de la infección y de la aplicación de dos controles, sujeto a la dinámica del modelo epidémico de Ross-Macdonald. El mismo problema de control óptimo es analizado en la Sección 4.3, pero ahora sujeto a la dinámica del modelo endémico SIR-SI. Los dos controles que consideramos fueron: un control que reduce la tasa de picadura del mosquito y otro control que aumenta la mortalidad del mosquito. En la Sección 4.4, abordamos el problema de control óptimo, cuyo objetivo es minimizar los costos de la infección y del control, cuando se tienen recursos limitados para la aplicación de dicho control. Finalmente, en la Sección 4.5, presentamos las conclusiones y comentarios finales de este capítulo.

Parte II: el dengue en la ciudad de Cali

En la Parte II, mostramos los resultados numéricos obtenidos en el caso particular de la ciudad de Santiago de Cali, a partir del análisis teórico dado de la parte I. La parte II consta de dos capítulos.

Evaluación de las estrategias de manejo del dengue sin incertidumbres

En la introducción del Capítulo 5, hacemos una corta descripción del panorama actual del dengue en Colombia. En particular, para la ciudad de Santiago de Cali, presentamos, a groso modo, el programa de vigilancia epidemiológica y control del dengue realizado por las autoridades de salud pública municipales. De hecho, el dengue es una enfermedad endémica considerada por las autoridades municipales de salud como uno de los problemas de mayor relevancia en salud pública.

En la Sección 5.2, presentamos las estimaciones de parámetros de cada uno de los modelos estudiados en el Capítulo 2. Dichas estimaciones fueron obtenidas al resolver el problema de mínimos cuadrados resultante del ajuste

de cada modelo a los datos suministrados por el Programa de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaria Municipal de Salud.

En la Sección 5.3, mostramos los resultados numéricos para el núcleo de viabilidad del modelo de Ross-Macdonald (ajustado a los datos observados durante los brotes epidémicos de 2010 y de 2013 en Cali) basados en la caracterización discutida en el Capítulo 3. Imponiendo la misma cota superior, para ambos años, nos encontramos con que el núcleo de viabilidad del 2013 es un poco más grande que el del 2010.

La Sección 5.4 contiene los resultados numéricos de los problemas de control óptimo planteados y analizados en las Secciones 4.2 y 4.3 del Capítulo 4. Para obtener las soluciones de estos problemas, usamos el tradicional algoritmo de barrido hacia adelante y hacia atrás [23]. En las simulaciones numéricas, consideramos las siguientes alternativas para el control químico del mosquito:

- A) la aspersión de un insecticida de alta letalidad y alto costo.
- B) la aspersión de un insecticida de baja letalidad y bajo costo.

Y para el control asociado a la reducción de la tasa de picadura del mosquito:

- C) las medidas de protección tomadas por las personas disminuyen considerablemente la tasa de picadura del mosquito.
- D) las medidas de protección tomadas por las personas reducen moderadamente la tasa de picadura del mosquito.

De acuerdo con el análisis de relación costo-beneficio, la mejor estrategia es la combinación de la aspersión de un insecticida de baja letalidad y de la implementación de medidas de protección que reducen moderadamente la tasa de picadura del mosquito.

Y la parte final de la Sección 5.4 contiene algunas simulaciones numéricas para el control óptimo de un brote epidémico, cuando se tienen recursos limitados. Las simulaciones numéricas fueron obtenidas con el software GPOPS [37, 34].

Por último, las conclusiones y comentarios finales del capítulo se encuentran en la Sección 5.5.

Evaluación de las estrategias de manejo de dengue con incertidumbres

En el Capítulo 6, abordamos el problema de control dinámico del dengue en condiciones de incertidumbre, usando como marco teórico la teoría de viabilidad robusta propuesta por De Lara and Doyen, en [16]. Para ello, desarrollamos un modelo tipo Ross-Macdonald en tiempo discreto y con incertidumbres.

Este capítulo está organizado de la siguiente manera. En la Sección 6.2, presentamos una breve introducción a la teoría de viabilidad con incertidumbre, desde la perspectiva robusta. En la Sección 6.3, introducimos un modelo de tipo Ross-Macdonald en tiempo discreto y discutimos posibles factores que generan incertidumbre en su dinámica.

En la Sección 6.4, planteamos el problema robusto de viabilidad, introducimos el concepto de *núcleo de viabilidad robusto*, presentamos las hipótesis sobre el conjunto de escenarios para las incertidumbres y la ecuación de programación dinámica para calcular dicho núcleo. El *núcleo de viabilidad robusto*, es el conjunto de los estados iniciales (mosquitos infectados y personas infectadas) para los cuales existe al menos una estrategia de control que garantiza que el número de personas infectadas se mantiene por debajo del límite superior para todo tiempo (discreto), por cualquiera de las incertidumbres. En la Sección 6.5 mostramos los resultados numéricos obtenidos al implementar la ecuación de programación dinámica, introducida en la Sección 6.4. Establecimos tres diferentes conjuntos de incertidumbres: determinístico (sin incertidumbre), medio y alto, con el fin de evaluar la sensibilidad de los resultados obtenidos en el Capítulo 3. Nos encontramos con que tener en cuenta la incertidumbre encoge el núcleo de viabilidad determinístico (sin incertidumbre). Y en la Sección 6.6, presentamos las conclusiones de este capítulo.

Parte I
Análisis Teórico

Capítulo 2

Modelamiento Matemático del Dengue

2.1. Introducción

En general, en la configuración de un modelo matemático del proceso de transmisión de una enfermedad infecciosa, se utiliza un enfoque compartimental. En primer lugar, se divide la población de hospederos de un patógeno (bacteria, virus, etc.) en grupos mutuamente excluyentes (compartimientos, de acuerdo con la historia natural de la enfermedad). Por ejemplo, para cierta enfermedad infecciosa los posibles compartimentos pueden ser:

- S (susceptibles), huéspedes que pueden contraer la enfermedad;
- I (infecciosos), huéspedes que pueden transmitir la enfermedad;
- R (recuperados), huéspedes que se recuperaron de la enfermedad.

En la Figura 2.1 se ilustra de forma esquemática, un sencillo proceso de transmisión para esta enfermedad. Considérese un pequeño intervalo de tiempo, $[t, t + \Delta t]$, el cambio neto en cada compartimiento sería:

$$\Delta S(t) = \begin{array}{ccccccc} \text{nuevos} & & \text{trasferencia de} & & \text{nuevas} & & \text{susceptibles} \\ \text{susceptibles} & + & \text{recuperados} & - & \text{infecciones} & - & \text{removidos} \end{array}$$

$$\Delta I(t) = \begin{array}{ccccccc} \text{nuevas} & & \text{trasferencia a} & & \text{infectados} \\ \text{infecciones} & - & \text{recuperados} & - & \text{removidos} \end{array}$$

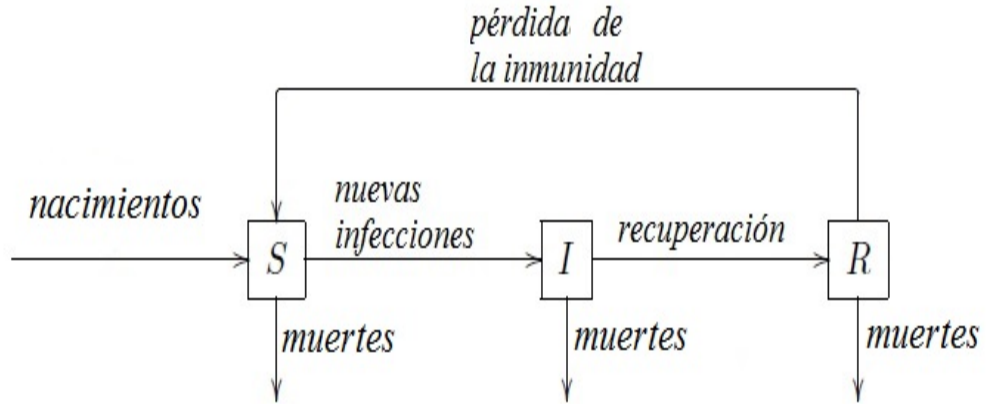


Figura 2.1: Diagrama de transferencia para un modelo de compartimentos SIR.

$$\Delta R(t) = \begin{array}{l} \text{trasferencia a} \\ \text{recuperados} \end{array} - \begin{array}{l} \text{transferencia de} \\ \text{recuperados} \end{array} - \begin{array}{l} \text{recuperados} \\ \text{removidos} \end{array}$$

Al dividir ambos lados de estas ecuaciones por Δt y hacer que $\Delta t \rightarrow 0^+$, se obtiene el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$S'(t) = \begin{array}{l} \text{afluencia} \\ \text{de nuevos} \\ \text{susceptibles} \end{array} + \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{transferencia de} \\ \text{recuperados} \end{array} - \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{incidencia} \end{array} - \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{remoción de} \\ \text{susceptibles} \end{array}$$

$$I'(t) = \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{incidencia} \end{array} - \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{transferencia a} \\ \text{recuperados} \end{array} - \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{remoción de} \\ \text{infectados} \end{array}$$

$$R'(t) = \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{transferencia a} \\ \text{recuperados} \end{array} - \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{transferencia de} \\ \text{recuperados} \end{array} - \begin{array}{l} \text{tasa de} \\ \text{remoción de} \\ \text{recuperados} \end{array}$$

Es importante tener en cuenta que la forma exacta de estos términos depende de los supuestos sobre el proceso de transmisión. Así, diferentes supuestos sobre la transmisión de la enfermedad darán lugar a diferentes formas de los modelos. Descripciones completas sobre el modelamiento matemático de la transmisión de enfermedades infecciosas, se pueden encontrar en referencias tales como: Anderson y May [2], Brauer y Castillo-Chavez [7]. Como es sabido, el dengue es una enfermedad viral transmitida al hombre por la picadura, principalmente, de la hembra del mosquito *Aedes Aegypti*. Luego, en la configuración de un modelo matemático, con el enfoque compartimental, en el proceso de transmisión del dengue están involucradas dos poblaciones: la población de vectores (mosquitos) y la población hospedera (humanos). Después de una revisión bibliográfica sobre el modelamiento matemático de la dinámica del dengue, seleccionamos dos clásicos modelos para enfermedades transmitidas por vectores:

- i) el modelo de Ross-Macdonald [2] que divide ambas poblaciones, de mosquitos y de humanos, en dos compartimientos: susceptibles e infectados.
- ii) el modelo SIR-SI descrito por Bailey en 1975 [4], donde la población de humanos se divide en tres subpoblaciones: susceptibles, infectados y recuperados, y la población de mosquitos se divide en susceptibles e infectados.

Es importante mencionar que el modelo SIR-SI, es un modelo endémico y se asume inmunidad en la población humana, para nuevas infecciones con el mismo patógeno; mientras que el modelo de Ross-Macdonald, es un modelo epidémico y no se asume inmunidad en ninguna de las poblaciones.

Esquema del capítulo

En la Sección 2.2, presentamos uno de los modelos más clásicos de enfermedades transmitidas por vectores, el *modelo de Ross-Macdonald*, modelo compartimental SI-SI. Iniciamos con la descripción del modelo, luego determinamos sus puntos de equilibrio o estacionarios. Por último, caracterizamos la estabilidad local y global de cada uno de estos puntos estacionarios. La simplicidad del modelo de Ross-Macdonald para describir la dinámica de una enfermedad transmitida por vectores usando dos variables de estado, nos facilita abordar, en el Capítulo 3, el problema de control dinámico bajo

restricciones. El segundo modelo presentando es un modelo SIR-SI, que proporciona una buena representación de la dinámica de transmisión del dengue, al considerar la inmunidad a un serotipo, que adquieren las personas infectadas por este mismo serotipo del virus tras su recuperación. En la Sección 2.3, describimos el modelo, determinamos sus puntos de equilibrio y caracterizamos la estabilidad de dichos equilibrios. Finalmente, con el propósito de identificar variables de control para ambos modelos, en la Sección 2.4 presentamos el análisis de sensibilidad del número reproductivo básico con respecto a los parámetros que intervienen en su cálculo.

2.2. Modelo de Ross-Macdonald

Una revisión bibliográfica revela que varios científicos han contribuido con el desarrollo del modelo de Ross-Macdonald, durante un periodo de 70 años. Los modelos de Ross-Macdonald están mejor definidos por un conjunto de supuestos comunes [41]. Las ideas de Ronald Ross, el trabajo teórico de George Macdonald, sentaron las bases para el estudio de la transmisión de patógenos por mosquitos. Hasta el día de hoy, la teoría de Ross-Macdonald sigue jugando un papel central en el desarrollo de investigaciones sobre la propagación de enfermedades infecciosas transmitidas por vectores.

2.2.1. Descripción del modelo de Ross-Macdonald

Diferentes estilos del modelo de Ross-Macdonald han sido publicados [40]. Entre ellas, nosotros escogimos la versión que escribieron Anderson y May en [2]. En esta versión, ambas poblaciones hospederas están normalizadas a 1 y subdividas en susceptibles e infectados. Los supuestos básicos del modelo son:

- i) Las poblaciones de humanos (N_h) y de mosquitos (N_m) permanece constantes en el tiempo. Son poblaciones cerradas.
- ii) Los humanos y los mosquitos son homogéneos en términos de susceptibilidad, exposición y atracción.
- iii) El periodo de incubación es ignorado tanto en humanos como en mosquitos.

- iv) No se considera muerte inducida por la enfermedad en los humanos, ni en los mosquitos.
- v) Los mosquitos una vez infectados no se recuperan.
- vi) No se produce una sobreinfección ni en humanos, ni en mosquitos, solo se infectan los susceptibles.
- vii) Se ignora la adquisición gradual de inmunidad en los humanos.

Sean $m(t)$ la fracción de los mosquitos infectados en el instante t , y $h(t)$ la fracción de personas infectadas en el instante t . Luego, $1 - m(t)$ y $1 - h(t)$ serían la fracción de mosquitos y de personas susceptibles en el instante t , respectivamente. La dinámica del modelo está descrita por el siguiente sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha p_m h(1 - m) - \delta m, \quad (2.1a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(1 - h) - \gamma h, \quad (2.1b)$$

con α , p_m , p_h , $\frac{N_m}{N_h}$, δ y γ son los parámetros descritos en la Tabla 2.1.

Parámetro	Descripción
$\alpha > 0$	tasa de picadura al hombre por unidad de tiempo
$N_m/N_h > 0$	número de mosquitos hembra por persona
$0 \leq p_h \leq 1$	probabilidad de infección de un humano susceptible por la picada de un mosquito infectado
$0 \leq p_m \leq 1$	probabilidad de infección de un mosquito susceptible al picar a un humano infectado
$0 \leq \gamma \leq 1$	tasa de recuperación de los humanos
$0 \leq \delta \leq 1$	tasa per cápita de muerte de los mosquitos

Tabla 2.1: Descripción de los parámetros del modelo de Ross-Macdonald.

A pesar que, entre los supuestos se ignora la adquisición de inmunidad, el modelo de Ross-Macdonald ha sido y sigue siendo la base del conocimiento para el desarrollo de modelos orientados a representar la dinámica de enfermedades transmitidas por vectores gracias a su simplicidad para explicar la interacción entre los infectados y susceptibles de cada población.

Los modelos desarrollados por Ronald Ross y George Macdonald, han dejado una marca indeleble en la teoría moderna de la epidemiología matemática, pues además de estar motivados biológicamente, ayudaron a hacer avances en la orientación de la política de salud pública para la malaria, y son lo suficientemente simples para proporcionar un lenguaje común para los científicos, los profesionales de la salud pública y los responsables políticos que trabajan por el objetivo común de establecer las estrategias eficientes de vigilancia y control para patógenos transmitidos por mosquitos.

2.2.2. Análisis cualitativo del modelo de Ross-Macdonald

El análisis, aquí planteado, del modelo de Ross-Macdonald, se divide en dos partes. En la primera parte se determinan los puntos de equilibrio del sistema (2.1) y se estudia su estabilidad local. En la segunda parte se realiza el análisis de la estabilidad global de dichos puntos de equilibrio.

Primero, notéese que la región de interés biológico,

$$\Psi = \{(m, h) | 0 \leq m \leq 1 \wedge 0 \leq h \leq 1\}, \quad (2.2)$$

es positivamente invariante. Como se puede observar en la Figura 2.2, si tomamos condiciones iniciales en la recta vertical $m = 0$, se tiene que: $\frac{dm}{dt} = \alpha p_m h > 0$ el vector asociado en el campo de direcciones apunta hacia la derecha. Si las condiciones iniciales están sobre la recta horizontal $h = 0$, se tiene: $\frac{dh}{dt} = \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m > 0$, el vector apunta hacia arriba. Ahora, si las condiciones iniciales están sobre la recta $h = 1$, se tiene: $\frac{dh}{dt} = -\gamma < 0$, el vector apunta hacia abajo y finalmente si las condiciones están sobre la recta $m = 1$, se obtiene que: $\frac{dm}{dt} = -\delta < 0$ el vector asociado en el campo de direcciones apunta hacia la izquierda.

Puntos de equilibrio

Al resolver el sistema de ecuaciones algebraicas que se obtiene al igualar a cero, el lado derecho de (2.1), se obtiene que los puntos de equilibrio para este sistema son:

- Uno en ausencia de la enfermedad,

$$E_{libre} = (0, 0). \quad (2.3)$$

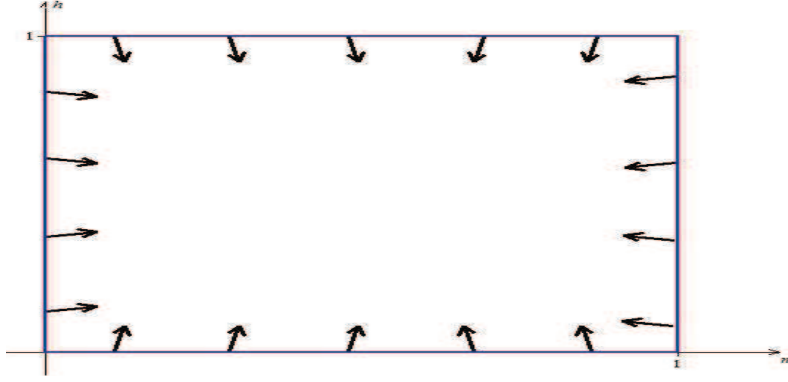


Figura 2.2: Vectores del campo de direcciones en la frontera de la región de interés biológico Ψ , para el modelo de Ross-Macdonald.

- El otro en coexistencia, llamado equilibrio endémico,

$$E_{\text{ende}} = \left(\frac{\alpha^2 p_m p_h \frac{N_m}{N_h} - \gamma \delta}{\alpha^2 p_h p_m \frac{N_m}{N_h} + \alpha \delta p_h \frac{N_m}{N_h}}, \frac{\alpha^2 p_m p_h \frac{N_m}{N_h} - \gamma \delta}{\alpha^2 p_h p_m \frac{N_m}{N_h} + \alpha \gamma p_m} \right). \quad (2.4)$$

Para que tenga sentido, desde una perspectiva biológica, la existencia del punto de equilibrio endémico, es necesario que los puntos de intersección de las curvas: $\frac{dm}{dt} = 0$ y $\frac{dh}{dt} = 0$ estén dentro del conjunto Ψ . Ambas curvas se interceptan siempre en E_{libre} , y se cortan en otro punto del interior de Ψ , E_{ende} , si:

$$\alpha^2 p_h p_m \frac{N_m}{N_h} - \gamma \delta > 0 \quad \Leftrightarrow \quad \frac{\alpha^2 p_h p_m \frac{N_m}{N_h}}{\gamma \delta} > 1.$$

Usando la matriz de la siguiente generación [7], se tiene que el llamado *número reproductivo básico*, está dado por:

$$R_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 p_h p_m \frac{N_m}{N_h}}{\gamma \delta}}. \quad (2.5)$$

Observación 1. *El punto de equilibrio endémico se acostumbra a escribir en términos del número reproductivo básico. En el caso del modelo de Ross-Macdonald, se tiene que:*

$$E_{\text{ende}} = \left(\frac{R_0^2 - 1}{R_0^2 \left(\frac{\alpha p_m + \delta}{\alpha p_m} \right)}, \frac{R_0^2 - 1}{R_0^2 \left(\frac{\alpha p_h N_m + \gamma N_h}{\alpha p_h N_m} \right)} \right). \quad (2.6)$$

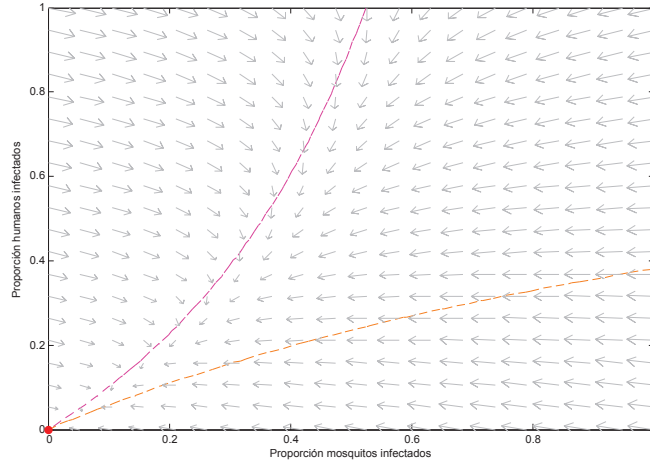


Figura 2.3: Un único punto de equilibrio del modelo de Ross-Macdonald. Aquí las nuloclinas de (2.1) se cortan en un solo punto E_{libre} dentro de Ψ .

Con los valores adecuados de los parámetros del modelo, la Figura 2.3 muestra el caso donde solo existe un único punto de corte las nuloclinas para el modelo de Ross-Macdonald, el origen. Y en la Figura 2.4, se muestra el caso donde existen dos puntos de corte en la región de interés, (2.2). En resumen, se tiene el siguiente resultado:

El sistema (2.1), tiene dos posibles puntos de equilibrio.

- Si $R_0 < 1$, entonces E_{libre} es el único punto de equilibrio en Ψ .
- Si $R_0 > 1$, entonces, ambos E_{libre} y E_{ende} , existen en Ψ .

Estabilidad de puntos de equilibrio

Para analizar la estabilidad local de cada uno de los puntos de equilibrio se usan los valores propios de la matriz jacobiana del sistema (2.1) evaluada en cada uno de dichos puntos. La matriz jacobiana para E_{libre} es:

$$J(E_{libre}) = \begin{pmatrix} -\delta & \alpha p_m \\ \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} & -\gamma \end{pmatrix}.$$

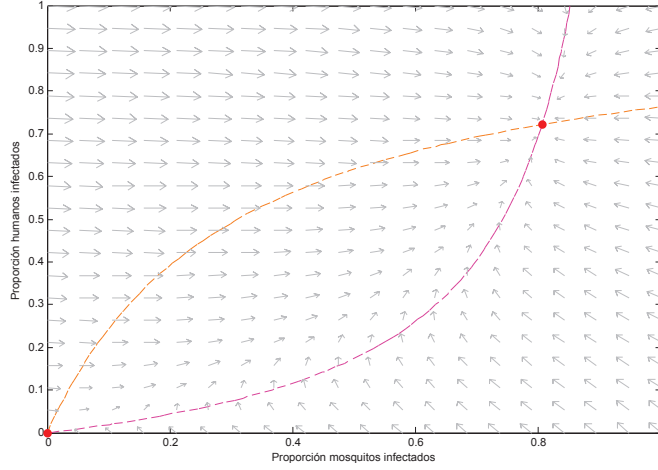


Figura 2.4: Dos puntos de equilibrio del modelo Roos-Macdonald. Aquí, las nuloclinas de (2.1) tienen dos puntos de intersección dentro de Ψ .

La matriz jacobiana para E_{ende} es:

$$J(E_{ende}) = \begin{pmatrix} -\delta - \frac{\alpha^2 p_h p_m N_m (R_0^2 - 1)}{R_0^2 (\alpha p_h N_m + N_h \gamma)} & \frac{\alpha p_m (\alpha p_m + R_0^2 \delta)}{R_0^2 (\alpha p_m + \delta)} \\ \frac{\alpha p_h N_m (\alpha p_h N_m + N_h R_0^2 \gamma)}{N_h R_0^2 (\alpha p_h N_m N_h \gamma)} & -\gamma - \frac{\alpha^2 p_h p_m N_m (R_0^2 - 1)}{N_h R_0^2 (\alpha p_m + \delta)} \end{pmatrix}.$$

Al calcular los valores propios de cada una de la matrices anteriores, se tiene el siguiente resultado expresado en términos del número reproductivo básico.

Proposición 1. *Si $R_0 < 1$, E_{libre} es el único punto de equilibrio y es global asintóticamente estable, en este caso no existirá un brote epidémico. Si $R_0 > 1$, E_{libre} es inestable, y E_{ende} es global asintóticamente estable.*

Demostración. Es claro que cuando $R_0 < 1$, el sistema (2.1) tiene un único estado estacionario E_{libre} , puesto que si $R_0 < 1$ entonces $E_{ende} \notin \Psi$. Ahora, estudiamos la estabilidad de cada uno de los puntos de equilibrio

- i) Veamos que el equilibrio libre de enfermedad E_{libre} es localmente estable si $R_0 < 1$ y es inestable si $R_0 > 1$.

La estabilidad local de E_{libre} se determina en base a los signos de los valores propios de la matriz jacobiana $J(E_{libre})$. Los valores propios de

$J(E_{libre})$ son:

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -\frac{1}{2}[(\gamma + \delta) + \sqrt{(\gamma + \delta)^2 - 4\gamma\delta(1 - R_0)}] , \\ \lambda_2 &= -\frac{1}{2}[(\gamma + \delta) - \sqrt{(\gamma + \delta)^2 - 4\gamma\delta(1 - R_0)}] .\end{aligned}\tag{2.7}$$

Cuando $R_0 < 1$ tenemos que

$$(\gamma + \delta)^2 - 4\gamma\delta(1 - R_0) > 0 ,$$

así que

$$\lambda_1 < 0 , \quad \lambda_2 < 0 .$$

Entonces, E_{libre} es localmente estable.

Cuando $R_0 > 1$ tenemos que

$$(\gamma + \delta)^2 - 4\gamma\delta(1 - R_0) = (\gamma + \delta)^2 + 4\gamma\delta(R_0 - 1) > 0 ,$$

así que

$$\lambda_1 < 0 , \quad \lambda_2 > 0 .$$

Por lo tanto, E_{libre} es inestable.

- ii) Veamos que si $R_0 < 1$, el equilibrio E_{libre} es global asintóticamente estable. Para hacerlo, usaremos el *Teorema de Poincare-Bendixson* [45], que permite clasificar todos los posibles comportamientos en el espacio de fases en dos dimensiones, de un campo de clase \mathcal{C}^1 que tengan un número finito de puntos estacionarios. A groso modo, se pueden clasificar en términos de convergencia (divergencia) a puntos estacionarios u órbitas periódicas y no existe otro tipo de comportamiento. Primero veamos que no existe una órbita periódica contenida en Ψ . Usando el criterio de Bendixson-Dulac [45] y tomando $\mathbf{f} = (f_1, f_2) = (\frac{dm}{dt}, \frac{dh}{dt})$, se tiene:

$$\operatorname{div} \mathbf{f} = - \left(\alpha p_m \frac{N_m}{N_h} m + \alpha p_h h + \delta + \gamma \right) < 0 .$$

En el interior geométrico de Ψ , la divergencia del campo siempre es negativa, es decir, no cambia de signo. Luego se puede concluir que (2.1) no tiene órbitas cerradas completamente contenidas en Ψ . Como el único punto de equilibrio del sistema (2.1) es E_{libre} , aplicando el Teorema de Poincare-Bendixson [45], se tiene que E_{libre} es global asintóticamente estable en Ψ .

Hasta ahora tenemos que, si $R_0 < 1$ el único punto de equilibrio del sistema (2.1), E_{libre} , es global asintóticamente estable; y es inestable si $R_0 > 1$. Centremos nuestra atención en el punto de equilibrio E_{ende} , que solo tiene sentido cuando $R_0 > 1$.

i) Veamos que E_{ende} es localmente estable.

Para determinar la estabilidad local de E_{ende} , usamos el criterio de Routh-Hürwitz. El polinomio característico asociado a $J(E_{ende})$ es

$$p(\lambda) = \lambda^2 + A\lambda + B,$$

donde

$$A = -tr(J(E_{ende})) = \gamma + \delta + (R_0 - 1) \left(\frac{\gamma\delta}{\delta + \alpha p_m} + \frac{\gamma\delta}{\gamma + \alpha p_h p} \right). \quad (2.8a)$$

$$B = det(J(E_{ende})) = \gamma\delta(R_0 - 1). \quad (2.8b)$$

Como $R_0 > 1$, se tiene que $A > 0$ y $B > 0$. Luego por el criterio de Routh-Hürwitz, E_{ende} es local asintóticamente estable.

ii) Veamos que el equilibrio E_{ende} es global asintóticamente estable.

En efecto, ya demostramos que (2.1) no tiene órbitas cerradas completamente contenidas en Ψ , cuando estudiamos la estabilidad global de E_{libre} . Así, para el sistema (2.1) se tiene que:

- $\mathbf{f} = (f_1, f_2) = \left(\frac{dm}{dt}, \frac{dh}{dt}\right)$ es continuamente diferenciable.
- Si $R_0 > 1$, el punto de equilibrio $E_{ende} \in \Psi - \{E_{libre}\}$ es local asintóticamente estable.
- $\Psi - \{E_{libre}\}$ no contiene órbitas cerradas.

Aplicando el Teorema de Poincare-Bendixson [45], tenemos que cuando $R_0 > 1$, el punto de equilibrio E_{ende} es global asintóticamente estable en $\Psi - \{E_{libre}\}$.

□

En el modelo de Ross-Macdonald, además de no considerar la inmunidad que adquieren las personas al serotipo de dengue del cual se recuperaron, hemos

omitido nacimientos y muertes tanto en la población de humanos como la de mosquitos, pues la escala de tiempo de una epidemia es generalmente mucho más corta que la escala de tiempo demográfica. Ahora, pensando en una escala de tiempo más larga, vamos a incluir los nacimientos y las muertes en ambas poblaciones. Para ello vamos a formular un modelo SIR-SI donde el total de cada población permanece acotada.

2.3. Modelo SIR-SI

El modelo de la transmisión descrito por Bailey en 1975 [4], proporciona la base para los modelos de dengue que abordan la dinámica de transmisión del dengue con un solo serotipo del virus. La población de personas está representada por un modelo SIR (susceptibles, infectados, recuperados y estos últimos adquieren inmunidad permanente), mientras la población de mosquitos está representada por un modelo SI (el mosquito se mantiene infeccioso hasta su muerte).

2.3.1. Descripción del modelo SIR-SI

Denotemos por $N_m(t)$ y $N_h(t)$ el tamaño total en el tiempo t de las poblaciones de mosquitos y humanos, respectivamente. La población de mosquitos, $N_m(t)$, se divide en: $S_m(t)$ mosquitos susceptibles al dengue y $I_m(t)$ mosquitos infectados con un serotipo del virus que pueden transmitirlo a una persona. Mientras que, la población de humanos, $N_h(t)$, se divide en: $S_h(t)$ personas que pueden contraer dengue, $I_h(t)$ personas infectadas que pueden contagiar con este serotipo del virus a un mosquito, y $R_h(t)$ personas que se recuperaron de este serotipo del virus y tienen inmunidad permanente.

Se tienen los siguientes supuestos para la formulación del modelo:

- i) Los humanos y los mosquitos son homogéneos en términos de susceptibilidad, exposición y atracción.
- ii) El periodo de incubación es ignorado tanto en humanos como en mosquitos.
- iii) No se considera muerte inducida por la enfermedad en los humanos, ni en los mosquitos.

- iv) Los mosquitos una vez infectados no se recuperan.
- v) No se produce una sobreinfección ni en humanos, ni en mosquitos, solo se infectan los susceptibles.
- vi) Las tasas de reclutamiento tanto de mosquitos como de humanos susceptibles, son constantes.

La dinámica de transmisión está dada por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_m}{dt} &= \Lambda_m - \alpha p_m \frac{S_m I_h}{N_h} - \delta_m S_m , \\
 \frac{dI_m}{dt} &= \alpha p_m \frac{S_m I_h}{N_h} - \delta_m I_m , \\
 \frac{dS_h}{dt} &= \Lambda_h - \alpha p_h \frac{S_h I_m}{N_h} - \delta_h S_h , \\
 \frac{dI_h}{dt} &= \alpha p_h \frac{S_h I_m}{N_h} - (\gamma + \delta_h) I_h , \\
 \frac{dR_h}{dt} &= \gamma I_h - \delta_h R_h ,
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

donde:

Parámetro	Descripción
α	la tasa de picadura promedio por unidad de tiempo del mosquito
p_h	la proporción de picaduras sobre el hombre que producen una infección
p_m	la probabilidad de que un mosquito se vuelva infeccioso
γ	la tasa de recuperación de la enfermedad para los humanos
Λ_m	la tasa de reclutamiento de los mosquitos susceptibles
Λ_h	la tasa de reclutamiento de los humanos susceptibles
δ_m	la tasa per cápita de muerte natural de los mosquitos
δ_h	la tasa per cápita de muerte natural de los humanos

Tabla 2.2: Descripción de los parámetros del modelo SIR-SI.

Las poblaciones totales de mosquitos (N_m) y de humanos (N_h), pueden ser determinadas por $N_m = S_m + I_m$ y $N_h = S_h + I_h + R_h$ o a través de las

ecuaciones diferenciales.

$$\frac{dN_m}{dt} = \Lambda_m - \delta_m N_m , \quad (2.10a)$$

$$\frac{dN_h}{dt} = \Lambda_h - \delta_h N_h . \quad (2.10b)$$

La región factible para el sistema (2.9) está dada por

$$\mathcal{D} = \mathcal{D}_m \times \mathcal{D}_h \subset \mathbb{R}_+^2 \times \mathbb{R}_+^3 ,$$

donde

$$\mathcal{D}_m = \left\{ (S_m, I_m) \in \mathbb{R}_+^2 \mid S_m + I_m \leq \frac{\Lambda_m}{\delta_m} \right\} ,$$

y

$$\mathcal{D}_h = \left\{ (S_h, I_h, R_h) \in \mathbb{R}_+^3 \mid S_h + I_h + R_h \leq \frac{\Lambda_h}{\delta_h} \right\} .$$

2.3.2. Análisis cualitativo del modelo SIR-SI

La teoría de los sistemas asintóticamente autónomos [9], implica que si el tamaño total de la población tiene un límite constante, entonces el sistema es equivalente al sistema en que el tamaño total de la población se sustituye por dicho límite. Obsérvese que $N_m \rightarrow \frac{\Lambda_m}{\delta_m}$ y $N_h \rightarrow \frac{\Lambda_h}{\delta_h}$ cuando $t \rightarrow \infty$, por lo tanto podemos asumir que

$$\begin{aligned} S_m &= \frac{\Lambda_m}{\delta_m} - I_m , \\ R_h &= \frac{\Lambda_h}{\delta_h} - (S_h + I_h) . \end{aligned} \quad (2.11)$$

Luego, la dinámica del sistema (2.9) está determinada por la segunda, la tercera y la cuarta de las ecuaciones en (2.9). Además, si normalizamos respecto a $\frac{\Lambda_m}{\delta_m}$ y $\frac{\Lambda_h}{\delta_h}$ (poblaciones límites), introduciendo el siguiente cambio de variables

$$\begin{aligned} m_S &= \frac{S_m}{\Lambda_m/\delta_m} & m_I &= \frac{I_m}{\Lambda_m/\delta_m} , \\ h_S &= \frac{S_h}{\Lambda_h/\delta_h} , & h_I &= \frac{I_h}{\Lambda_h/\delta_h} , & h_R &= \frac{R_h}{\Lambda_h/\delta_h} , \end{aligned} \quad (2.12)$$

obtenemos el siguiente sistema tridimensional normalizado, con el que trabajaremos de aquí en adelante.

$$\frac{dm_I}{dt} = \alpha p_m (1 - m_I) h_I - \delta_m m_I, \quad (2.13a)$$

$$\frac{dh_S}{dt} = \delta_h (1 - h_S) - \alpha p_h \xi h_S m_I, \quad (2.13b)$$

$$\frac{dh_I}{dt} = \alpha p_h \xi h_S m_I - (\gamma + \delta_h) h_I, \quad (2.13c)$$

con $\xi = \frac{\Lambda_m}{\delta_m} \frac{\delta_h}{\Lambda_h}$, donde $m_I(t)$, $h_S(t)$ y $h_I(t)$ son las proporciones de mosquitos infectados, personas susceptibles y personas infectadas en el instante t , respectivamente. Nuestra región de interés biológico es:

$$\Phi = \left\{ (m_I, h_S, h_I) \in \mathbb{R}_+^3 \mid 0 \leq m_I \leq 1 \wedge 0 \leq h_S + h_I \leq 1 \right\}, \quad (2.14)$$

que es positivamente invariante respecto al sistema (2.13) (al igual que para el modelo Ross-Macdonald, se puede probar que el vector asociado a su campo de direcciones sobre la frontera no apunta hacia el exterior).

Puntos de equilibrio

Al resolver el sistema de ecuaciones algebraicas que se obtiene igualando a cero el lado derecho de (2.13), los puntos de equilibrio son:

- El equilibrio libre de la enfermedad:

$$\mathcal{E}_{libre} = (0, 1, 0). \quad (2.15)$$

- El equilibrio endémico:

$$\mathcal{E}_{ende} = (m_I^*, h_S^*, h_I^*), \quad (2.16a)$$

donde

$$m_I^* = \frac{\delta_h(\alpha^2 p_m p_h \xi - \delta_m(\gamma + \delta_h))}{\alpha p_h \xi (\alpha p_m \delta_h + \delta_m(\gamma + \delta_h))}, \quad (2.16b)$$

$$h_S^* = \frac{\alpha p_m \delta_h + \delta_m(\gamma + \delta_h)}{\alpha p_m (\alpha p_h \xi + \delta_h)}, \quad (2.16c)$$

$$h_I^* = \frac{\delta_h(\alpha^2 p_m p_h \xi - \delta_m(\gamma + \delta_h))}{\alpha p_m (\alpha p_h \xi + \delta_h)(\gamma + \delta_h)}. \quad (2.16d)$$

Para que tenga sentido biológico el punto de equilibrio \mathcal{E}_{ende} se debe cumplir que

$$\alpha^2 p_m p_h \xi - \delta_m(\gamma + \delta_h) > 0.$$

Usando el método de la matriz de la siguiente generación [7], tenemos que el número reproductivo básico, está dado por:

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 p_h p_m \xi}{\delta_m(\gamma + \delta_h)}}. \quad (2.17)$$

Al igual que para el modelo de Ross-Macdonald, podemos escribir el punto de equilibrio endémico \mathcal{E}_{ende} en términos del número reproductivo básico \mathcal{R}_0 (2.17).

$$\mathcal{E}_{ende} = (m_I^*, h_S^*, h_I^*), \quad (2.18a)$$

donde

$$m_I^* = \frac{(\mathcal{R}_0^2 - 1)\delta_h}{\delta_h \mathcal{R}_0^2 + \alpha p_h \xi}, \quad (2.18b)$$

$$h_S^* = \frac{\alpha p_m \delta_h + \delta_m(\gamma + \delta_h)}{\delta_m(\gamma + \delta_h)\mathcal{R}_0^2 + \alpha p_m \delta_h}, \quad (2.18c)$$

$$h_I^* = \frac{(\mathcal{R}_0^2 - 1)\delta_h}{(\delta_m(\gamma + \delta_h)\mathcal{R}_0^2 + \alpha p_m \delta_h)(\gamma + \delta_h)}. \quad (2.18d)$$

Estabilidad de los puntos de equilibrio

La estabilidad local del punto de equilibrio libre de enfermedad dado en (2.15), se determina en base a los signos de los valores propios de su matriz jacobiana. La matriz jacobiana del sistema (2.13) evaluada en el punto de equilibrio \mathcal{E}_{libre} es:

$$J(\mathcal{E}_{libre}) = \begin{pmatrix} -\delta_m & 0 & \alpha p_m \\ -\alpha p_h \xi & -\delta_h & 0 \\ \alpha p_h \xi & 0 & -\delta_h - \gamma \end{pmatrix}.$$

Los valores propios matriz $J(\mathcal{E}_{libre})$ son:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\delta_h < 0, \\ \lambda_2 &= \frac{-(\gamma + \delta_m + \delta_h) - \sqrt{(\gamma + \delta_m + \delta_h)^2 - 4\delta_m(\gamma + \delta_h)(1 - \mathcal{R}_0^2)}}{2}, \\ \lambda_3 &= \frac{-(\gamma + \delta_m + \delta_h) + \sqrt{(\gamma + \delta_m + \delta_h)^2 - 4\delta_m(\gamma + \delta_h)(1 - \mathcal{R}_0^2)}}{2}. \end{aligned}$$

Es fácil ver que los dos valores propios λ_2 y λ_3 tienen parte real negativa si $\mathcal{R}_0 < 1$, y por lo tanto podemos establecer el siguiente lema.

Lema 1. *El punto de equilibrio libre de la enfermedad \mathcal{E}_{libre} dado en (2.15), es local asintóticamente estable si $\mathcal{R}_0 < 1$ e inestable si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Respecto a la estabilidad global del punto de equilibrio \mathcal{E}_{libre} , libre de enfermedad, tenemos el siguiente resultado.

Proposición 2. *El equilibrio libre de enfermedad $\mathcal{E}_{libre} = (0, 1, 0)$ de (2.13) es global asintóticamente estable en Φ , si $\mathcal{R}_0 < 1$.*

Demostración. Consideremos la función de Lyapunov

$$V(m_S, h_S, h_I) = (\gamma + \delta_h)m_I + \alpha p_m h_I.$$

Obsérvese que $V(m_S, h_S, h_I)$ es definida positiva. En efecto,

i) $V(0, 0, 0) = 0$.

- ii) $V(m_S, h_S, m_I) > 0$ para todo $(m_S, h_S, h_I) \in \Phi - \{(0, 0, 0)\}$, donde Φ es el conjunto de estados definido en (2.14).

Además, su derivada a lo largo de la solución de (2.18) (derivada orbital),

$$\begin{aligned}
 \dot{V} &= \frac{\partial V}{\partial m_I} \frac{dm_I}{dt} + \frac{\partial V}{\partial h_S} \frac{dh_S}{dt} + \frac{\partial V}{\partial h_I} \frac{dh_I}{dt} . \\
 &= (\gamma + \delta_h) \frac{dm_I}{dt} + \alpha p_m \frac{dh_I}{dt} . \\
 &= \delta_m(\gamma + \delta_h) m_I (\mathcal{R}_0^2 h_S - 1) - \alpha p_m m_I h_I (\gamma + \delta_h) . \\
 &\leq \delta_m(\gamma + \delta_h) m_I (\mathcal{R}_0^2 h_S - 1) < 0, \quad \text{si } R_0 < 1 .
 \end{aligned}$$

De donde podemos concluir que \dot{V} es definida negativa si $\mathcal{R}_0 < 1$. Luego, el equilibrio libre de enfermedad $\mathcal{E}_{libre} = (0, 1, 0)$ es global asintóticamente estable. □

Para el punto de equilibrio \mathcal{E}_{ende} , tenemos que la matriz jacobiana es:

$$J(\mathcal{E}_{ende}) = \begin{pmatrix} -\delta_m - \alpha p_m h_I^* & 0 & \alpha p_m (1 - m_I^*) \\ -\alpha p_h \xi h_S^* & -\delta_h - \alpha p_h \xi m_I^* & 0 \\ \alpha p_h \xi h_S^* & \alpha p_h \xi m_I^* & -\delta_h - \gamma \end{pmatrix} ,$$

donde m_I^* , h_S^* y h_I^* están descritos en (2.18). El siguiente lema, establecido y demostrado en [26], se utiliza para corroborar que todos los valores propios de la matriz $J(\mathcal{E}_{ende})$ tienen parte real negativa.

Lema 2. *Sea M una matriz real 3×3 . Si $\text{tr}(M)$, $\det(M)$ y $\det(M^{[2]})$ son negativos, entonces todos los valores propios de M tienen parte real negativa. Se denota por $M^{[2]}$ la matriz segundo compuesto aditivo de M .¹*

Aplicando el Lema 2, se tiene que

¹En el Anexo A está dada la descripción de $M^{[2]}$ y como se calcula para una matriz 3x3

i)

$$\text{tr}(J(\mathcal{E}_{\text{ende}})) = -(\alpha p_m h_I^* + \alpha p_h \xi m_I^* + \delta_m + 2\delta_h + \gamma) < 0 ,$$

ii)

$$\det(J(\mathcal{E}_{\text{ende}})) = - \left[\alpha^2 p_m p_h \xi \delta_h m_I^* h_S^* + \frac{\alpha p_m [\alpha p_h \xi m_I^* h_S^* (\gamma + \delta_h) (1 - h_S^*)]}{m_I^* h_S^*} \right] < 0 ,$$

iii)

$$\begin{aligned} \det(J^{[2]}(\mathcal{E}_{\text{ende}})) &= -\alpha^2 p_m p_h \xi h_S^* (1 - m_I^*) (\gamma + \alpha p_m h_I^* + \alpha p_h \xi m_I^* + \delta_m + \delta_h) \\ &\quad - (\gamma + \alpha p_m h_I^* + \delta_m + \delta_h) (\alpha p_m h_I^* + \alpha p_h \xi m_I^* + \delta_m + \delta_h) (\gamma + \alpha p_h \xi m_I^* + 2\delta_h) < 0 . \end{aligned}$$

Luego, el punto de equilibrio endémico $\mathcal{E}_{\text{ende}}$, es local asintóticamente estable. La prueba de la estabilidad global de $\mathcal{E}_{\text{ende}}$, la omitiremos aquí. Ésta puede verse en [46].

2.4. Introduciendo Controles en los Modelos

Con la idea de determinar la mejor manera de reducir la mortalidad y morbilidad humanas debido al dengue, es necesario conocer la importancia relativa de los diferentes factores responsables de su transmisión y prevalencia. La transmisión de la enfermedad está directamente relacionada con el número reproductivo básico, y la prevalencia de la enfermedad está directamente relacionada con el punto de equilibrio endémico.

Para determinar el impacto de cada parámetro en el número reproductivo básico de ambos modelos, se utiliza el denominado índice de sensibilidad normalizado hacia adelante.

Definición 1. *El índice de sensibilidad normalizado hacia adelante de una cantidad Y que depende diferenciablemente de un parámetro p , se define como el cociente entre el cambio relativo de Y y el cambio relativo de p [10]. Esto es:*

$$\Upsilon_k^y = \frac{\frac{\partial Y}{Y}}{\frac{\partial p}{p}} = \frac{\partial Y}{\partial p} \times \frac{p}{Y} .$$

2.4.1. Análisis de sensibilidad para el modelo Ross-Macdonald

En la Tabla 2.3 se registran los resultados obtenidos al calcular los índices de sensibilidad del número reproductivo básico R_0 del modelo de Ross-Macdonald, dado por (2.5), respecto a cada uno de los seis parámetros que intervienen en su cálculo.

Parámetro	Descripción	Índice
α	tasa de picadura	1
δ	tasa de mortalidad natural del mosquitos	-0.5
p_h	probabilidad de contagio de un humano	0.5
p_m	probabilidad de contagio de un mosquito	0.5
γ	tasa de recuperación de humanos	-0.5
$\frac{N_m}{N_h}$	número de mosquitos hembra por persona	0.5

Tabla 2.3: Índices de sensibilidad normalizados del número reproductivo básico R_0 (2.5) con respecto a cada uno de los parámetros del modelo de Ross-Macdonald.

De acuerdo con la Tabla 2.3, si se aumenta (o disminuye) la tasa de picadura α en 10 %, aumenta (o disminuye) R_0 en un 10 %. Obsérvese que, $\Upsilon_{\delta}^{R_0} = \Upsilon_{\gamma}^{R_0}$, $\Upsilon_{p_m}^{R_0} = \Upsilon_{p_h}^{R_0} = \Upsilon_{N_m/N_h}^{R_0}$. Además, R_0 es más sensible a los cambios en la tasa de picadura, puesto que

$$|\Upsilon_{\alpha}^{R_0}| > \max\{|\Upsilon_{\delta}^{R_0}|, |\Upsilon_{\gamma}^{R_0}|, |\Upsilon_{N_m/N_h}^{R_0}|, |\Upsilon_{p_m}^{R_0}|, |\Upsilon_{p_h}^{R_0}|\} .$$

Podemos concluir que como la mayor disminución en el número reproductivo básico R_0 , se logra reduciendo α , se debería privilegiar la implementación de estrategias de control dirigidas a disminuir la tasa de picadura del mosquito, como por ejemplo: el uso de repelentes o toldillos.

2.4.2. Análisis de sensibilidad para el modelo SIR-SI

En la Tabla 2.4 se registran los resultados obtenidos al calcular los índices normalizados de sensibilidad del número reproductivo básico \mathcal{R}_0 (2.17), del modelo SIR-SI, respecto a cada uno de los siete parámetros que intervienen en su cálculo.

Parámetro	Descripción	Índice
α	tasa de picadura	1
p_h	probabilidad de contagio de un humano	0.5
p_m	probabilidad de contagio de un mosquito	0.5
Λ_m	tasa de reclutamiento de mosquitos	0.5
Λ_h	tasa de reclutamiento de humanos	-0.5
δ_m	tasa de mortalidad natural de mosquitos	-1
δ_h	tasa de mortalidad de humanos	$\frac{\gamma}{2(\gamma + \delta_h)} \in \left(0, \frac{1}{2}\right)$
γ	tasa de recuperación de humanos	$-\frac{\gamma}{2(\gamma + \delta_h)} \in \left(-\frac{1}{2}, 0\right)$

Tabla 2.4: Índices normalizados de sensibilidad del número reproductivo básico \mathcal{R}_0 (2.17) con respecto a cada uno de los parámetros del modelo SIR-SI.

De acuerdo con la Tabla 2.4, tenemos que \mathcal{R}_0 es más sensible a los cambios en la tasa de picadura y/o la tasa de mortalidad natural de los mosquitos, dado que:

$$|\Upsilon_{\alpha}^{\mathcal{R}_0}| = |\Upsilon_{\delta_m}^{\mathcal{R}_0}| > \max\{|\Upsilon_{\delta_h}^{\mathcal{R}_0}|, |\Upsilon_{\gamma}^{\mathcal{R}_0}|, |\Upsilon_{\Lambda_h}^{\mathcal{R}_0}|, |\Upsilon_{p_m}^{\mathcal{R}_0}|, |\Upsilon_{p_h}^{\mathcal{R}_0}|, |\Upsilon_{\Lambda_m}^{\mathcal{R}_0}|\}.$$

Luego, podemos concluir que la mayor disminución en el número reproductivo básico R_0 , se logra reduciendo α o aumentando δ_m . Por lo tanto, entre las estrategias de control se deben privilegiar todas aquellas que disminuyen la tasa de picadura del mosquito o aumenten la tasa de mortalidad del mosquito (por ejemplo la aspersión de insecticidas).

2.5. Conclusiones y Comentarios del Capítulo

Aunque en la literatura existen muchos modelos matemáticos, para este trabajo decidimos usar dos clásicos modelos compartimentales: el modelo de Ross-Macdonald y el modelo SIR-SI con ambas poblaciones acotadas. Estos modelos, no solo se han ganado un lugar en la historia, por sus contribuciones en el estudio de la dinámica de enfermedades transmitidas por mosquitos,

sino que también por sus aportes a las bases cuantitativas de la epidemiología matemática.

A continuación resumimos los resultados mas relevantes sobre estos dos modelos.

- i) El modelo de Ross-Macdonald es un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que describen los cambios en las proporciones de mosquitos y personas infectadas. Estamos conscientes de sus mayores omisiones:
- a) la adquisición de inmunidad (gradual o permanente) al serotipo del virus,
 - b) la ausencia de la mortalidad inducida por la enfermedad tanto para mosquito como para las personas,
 - c) y la no inclusión del periodo de latencia.

Considerando el número reproductivo básico, correspondiente a este modelo

$$R_0^2 = \frac{\alpha^2 p_m p_h \frac{N_m}{N_h}}{\gamma \delta},$$

tenemos que, la transmisión es ayudada por

- a) las altas densidades de mosquitos ($\frac{N_m}{N_h}$),
- b) las altas tasas de picadura (α),
- c) y las altas susceptibilidades de infección de mosquitos y de humanos (p_m y p_h).

De otro lado, la transmisión es obstaculizada por

- d) la rápida recuperación de los humanos infectados (γ),
- e) y por la alta tasa de mortalidad del mosquito (δ).

También, establecimos que cuando el número reproductivo básico R_0 es menor que uno, el sistema tiene un solo punto de equilibrio libre de enfermedad que es global asintóticamente estable. Pero, si R_0 es mayor que uno, el equilibrio libre de enfermedad se vuelve inestable y surge un

equilibrio endémico – coexistencia de mosquitos y personas infectadas – que es global asintóticamente estable.

- ii) El modelo SIR-SI, tiene en cuenta la inmunidad que adquieren las personas al serotipo de dengue del cual se recuperaron. Además, el hecho de incorporar los nacimientos y muertes en ambas poblaciones, permite considerar una escala de tiempo más larga que la del modelo Ross-Macdonald. Este modelo no es apto cuando circulan simultáneamente varios serotipos del virus del dengue.

Si el número reproductivo básico correspondiente a este modelo (\mathcal{R}_0) es menor que uno, el punto de equilibrio libre de la enfermedad es global asintóticamente estable y la enfermedad no se establece. Pero, cuando \mathcal{R}_0 es mayor que uno, el equilibrio libre de la enfermedad se vuelve inestable y el equilibrio endémico es global asintóticamente estable. Así debido a los nuevos nacimientos, la enfermedad se hace endémica. El número reproductivo básico está dado por

$$\mathcal{R}_0^2 = \frac{\alpha^2 p_h p_m \xi}{\delta_m(\gamma + \delta_h)} .$$

- iii) De acuerdo con los índices de sensibilidad del número reproductivo básico con respecto a cada uno de los parámetros en ambos modelos, podemos decir que las estrategias de intervención deben centrarse en la reducción del contacto entre el mosquito y el humano o en la reducción de la población del mosquito, como por ejemplo, la utilización de repelentes y toldillos y/o la aspersión de insecticidas.

Capítulo 3

Viabilidad para el Modelo Ross-Macdonald

3.1. Introducción

Como se mencionó en la introducción, muchos estudios sobre modelamiento matemático de enfermedades infecciosas consisten en analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio de un sistema de ecuaciones diferenciales (modelos de compartimientos como SIR, SIS, SEIR). Dichos estudios se centran en el comportamiento asintótico y su estabilidad, dejando así de lado el comportamiento transitorio del sistema, donde la infección puede alcanzar niveles bastante altos. En este Capítulo 3 nos enfocaremos en el estudio del comportamiento transitorio de un sistema que describe la dinámica de transmisión del dengue, usando elementos de la teoría de viabilidad [3, 16].

La teoría de la viabilidad es una de las teorías matemáticas especialmente motivadas por las ciencias económicas y biológicas. A través de ella, se han diseñado y desarrollado métodos matemáticos y algoritmos para estudiar la adaptación de la evolución de un sistema dinámico a restricciones impuestas previamente.

Esto es, considérese un sistema dinámico que representa la evolución de una enfermedad infecciosa dentro de una población. Se introduce una estrategia de control denotado por $\mathbf{u}(t)$ y se plantea el sistema controlado:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}'(t) &= \mathbf{f}(\mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \\ \mathbf{u}(t) &\in \mathbb{U}(\mathbf{x}(t)), \end{aligned} \tag{3.1}$$

donde $t \in [0, \infty)$, $\mathbf{x}(\cdot)$ es el vector n -dimensional que pertenece al espacio de estados \mathbb{X} , \mathbf{f} es un campo vectorial y $\mathbf{u} : \mathbb{R}^+ \rightarrow [\mathbf{u}_{min}, \mathbf{u}_{max}]$ es una función continua trozos. Sea $\mathbb{K} \subset \mathbb{X}$, el llamado conjunto de restricciones. Este enfoque tiene por objeto buscar los controles $\mathbf{u}(\cdot)$ capaces de mantener el vector de estados $\mathbf{x}(\cdot)$, que satisface (3.1), en el conjunto deseado \mathbb{K} para todo $t > 0$.

Esquema del capítulo

La Sección 3.2 inicia con el planteamiento del problema de viabilidad para el modelo Ross-Macdonald (2.1) con control sobre la población de mosquitos (aspersión de insecticida) resultante de querer mantener la proporción de personas infectadas por debajo de un umbral dado. Como la existencia de dichas políticas de fumigación depende crucialmente de los estados iniciales, se define el *núcleo de viabilidad*. Y en §3.2.3 se definen y caracterizan los dominios viables del modelo Ross-Macdonald con control, porque son una herramienta para calcular el núcleo de viabilidad. Dado que el núcleo de viabilidad contiene puntos de equilibrio viables, estos se estudian en la Sección 3.3.

En la Sección 3.4 se muestra la caracterización geométrica del núcleo de viabilidad. Dicha caracterización depende de si la cota superior impuesto sobre el estado, es baja, media o alta. En la parte final de esta sección, hacemos una discusión sobre la interpretación epidemiológica de dicha caracterización. En la Sección 3.5, discutimos algunos controles viables. Finalmente, las conclusiones y comentarios finales de este capítulo se presentan en la Sección 3.6.

3.2. El Problema de Viabilidad

Formulamos el problema de viabilidad que consiste en mantener el número de infectados bajos en el modelo de Ross-MacDonald. Después, introducimos el núcleo de viabilidad y dominios de viabilidad.

3.2.1. Formulación del problema de viabilidad

Consideremos el modelo de Ross-MacDonald introducido en (2.1). Sean

$$A_m = \alpha p_m, \quad A_h = \alpha p_h \frac{N_m}{N_m}. \quad (3.2)$$

y la función continua a trozos $u(\cdot) : t \rightarrow u(t) \in [\underline{u}, \bar{u}]$, donde $\underline{u} = \delta$, el control sobre la población del mosquitos que representa la tasa de mortalidad debida al uso de insecticidas.

Pensando en políticas de salud pública establecidas por las entidades gubernamentales, y asumiendo que el sistema de vigilancia permite tener información permanente del número de individuos infectados, se impone la restricción al sistema de que el número de infectados siempre debe estar por debajo de un umbral, que denotaremos \bar{H} . Esta cota superior \bar{H} , tal que

$$0 < \bar{H} < 1, \quad (3.3)$$

es el número máximo de personas infectadas toleradas en cada instante $t \geq 0$. El problema de viabilidad para el modelo de Ross-Macdonald con control sobre la población de mosquitos sería el siguiente. Dada la dinámica definida por

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= A_m h(t)(1 - m(t)) - u(t)m(t), \\ \frac{dh}{dt} &= A_h m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t), \end{aligned} \quad (3.4a)$$

determinar si existe una función continua a trozos $u(\cdot)$,

$$u(\cdot) : t \mapsto u(t), \quad \underline{u} \leq u(t) \leq \bar{u}, \quad \forall t \geq 0, \quad (3.4b)$$

que satisfaga la restricción de viabilidad

$$h(t) \leq \bar{H}, \quad \forall t \geq 0. \quad (3.4c)$$

Para determinar la solución de (3.4), primero debemos identificar las condiciones iniciales, $(m(0), h(0))$, para las variables de estado (mosquitos y humanos infectados), para las cuales existe una tasa de mortalidad por fumigación, $u(t)$ como (3.4b), tal que la solución de que inicia en $(m(0), h(0))$ satisface (7.8d). Dicho conjunto de condiciones iniciales es el llamado *núcleo de viabilidad*. Una vez determinado dicho núcleo, se pueden establecer *controles viables* cuya aplicación al sistema garantiza la satisfacción de (7.8d). Este método fue exitosamente aplicado a problemas de manejo de industrias pesqueras [18] y de manejo sostenible de recursos renovables [16, 19], entre otros.

3.2.2. Núcleo de viabilidad

Definición 2. Al conjunto de estados iniciales (m_0, h_0) para los cuales existe una política de fumigación (3.4b) tal que la solución del sistema (3.4a) satisface la restricción (7.8d), lo llamaremos núcleo de viabilidad y lo denotaremos por $\mathbb{V}(\bar{H})$. Esto es

$$\mathbb{V}(\bar{H}) = \left\{ (m_0, h_0) \left| \begin{array}{l} \text{Existe un } u(\cdot) \text{ como (3.4b)} \\ \text{tal que la solución de (3.4a)} \\ \text{que inicia en } (m_0, h_0) \\ \text{satisface la restricción (7.8d)} \end{array} \right. \right\}. \quad (3.5)$$

El núcleo de viabilidad es un subconjunto del conjunto de estados deseados, también llamado conjunto de restricciones:

$$\mathbb{V}^0 = \{(m, h) | 0 \leq m \leq 1, 0 \leq h \leq \bar{H}\} = [0, 1] \times [0, \bar{H}]. \quad (3.6)$$

3.2.3. Dominios de viabilidad

Se definen los dominios viables del sistema (3.4a) y se presenta una caracterización geométrica de ellos, porque serán necesarios para caracterizar el núcleo de viabilidad.

Definición 3. Un subconjunto \mathbb{V} del conjunto de estados $[0, 1] \times [0, 1]$ se dice que es un dominio viable, para el sistema (3.4a), si existe una función de control $u(\cdot)$ como (3.4b) tal que la solución de (3.4a) que inicia en $(m_0, h_0) \in \mathbb{V}$ permanece dentro de \mathbb{V} para todo $t \geq 0$.

Al sistema (3.4a), asociamos el campo vectorial (g_m, g_h) dado por estas dos componentes:

$$\begin{aligned} g_m(m, h, u) &= A_m h(1 - m) - um, \\ g_h(m, h) &= A_h m(1 - h) - \gamma h. \end{aligned} \quad (3.7)$$

Tenemos una caracterización geométrica de los dominios viables del sistema (3.4a). Primero, observamos que el sistema (3.4a) es *Marchaud* (véase [3, p. 203, Definición 6.1.3]):

- la restricción (3.4b) sobre los controles se escribe $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, donde $[\underline{u}, \bar{u}]$ es cerrado;

- las componentes del campo vectorial (g_m, g_h) en (3.7) son continuas;
- el campo vectorial (g_m, g_h) y el conjunto $[\underline{u}, \bar{u}]$ tienen un crecimiento lineal (porque las derivadas parciales de (g_m, g_h) son suaves y definidas en el compacto $[0, 1] \times [0, 1]$);
- el conjunto $\{(g_m, g_h) \mid u \in [\underline{u}, \bar{u}]\}$ es convexo, por todo (m, h) , porque $g_m(m, h, u)$ depende de manera lineal del control u .

Segundo, observamos el siguiente resultado probado en [3, p. 20, Teorema 6.1.4].

Proposición 3 ([3]). *Para un sistema controlado Marchaud, un subconjunto cerrado \mathbb{V} es viable si, para cualquier punto en \mathbb{V} , el cono contingente contiene al menos un vector del campo vectorial cuando el control varía.*

En nuestro caso, obtuvimos la siguiente caracterización geométrica de dominios viables.

Proposición 4. *Consideramos un subconjunto cerrado \mathbb{V} de $[0, 1] \times [0, 1]$. El subconjunto \mathbb{V} es un dominio de viabilidad, para el sistema (3.4a), si, siempre que (m, h) varíe a lo largo de la frontera de \mathbb{V} , existe un control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, tal que el vector $(g_m(m, h, u), g_h(m, h))$ es interior a \mathbb{V} .*

Si el subconjunto cerrado \mathbb{V} tiene una frontera $\partial\mathbb{V}$ suave por trozos, es suficiente que el producto escalar entre el vector (g_m, g_h) y un vector (no nulo) normal exterior al conjunto \mathbb{V} sea menor o igual que cero, para que el conjunto \mathbb{V} sea un dominio de viabilidad para el sistema (3.4a).

3.3. Puntos de Equilibrio

En sistemas con control, existe una familia de equilibrios del sistema parametrizados por decisiones estacionarias. Dentro de ellos, los puntos de equilibrios que satisfacen las restricciones hacen parte del núcleo de viabilidad, son los llamados *puntos de equilibrio viables*. Por tal razón, es importante determinar los *puntos de equilibrios viables* de (3.4a).

3.3.1. Control estacionario: tasa de mortalidad por fumigación constante

Un caso particular, que será de gran utilidad más adelante, es cuando el control del mosquito es estacionario. Esto es, pensemos en una tasa de mortalidad debida a la fumigación constante:

$$u(t) = u_m, \quad \forall t \geq 0, \quad \underline{u} \leq u_m \leq \bar{u}. \quad (3.8)$$

El sistema (3.4a) tiene los mismos puntos de equilibrio del modelo Ross-Macdonald (2.1), estudiado en el Capítulo 2, es decir el equilibrio libre de la enfermedad $(0, 0)$ y el punto de equilibrio endémico:

$$E_{u_m}^* = (m^*, h^*) = \left(\frac{A_m A_h - \gamma u_m}{A_h A_m + u_m A_h}, \frac{A_m A_h - \gamma u_m}{A_h A_m + \gamma A_m} \right). \quad (3.9)$$

Dicho punto $E_{u_m}^*$, existe y es global asintóticamente estable cuando

$$\frac{A_m A_h}{\gamma u_m} > 1. \quad (3.10)$$

Los puntos de equilibrio viables son los puntos (m^*, h^*) tal que $h^* \leq \bar{H}$. Con (3.10), deducimos que los puntos de equilibrio viables son los puntos (3.9) tal que:

$$0 < \frac{A_m A_h - \gamma u_m}{A_h A_m + \gamma A_m} \leq \bar{H}. \quad (3.11)$$

3.3.2. Propiedades de monotonicidad

El sistema (3.4a) tiene propiedades de monotonicidad que serán prácticas para caracterizar el núcleo de viabilidad.

Proposición 5. Sean $(\underline{m}(t), \underline{h}(t))$ la solución de (3.4a) cuando $u(t) = \underline{u}$ y $(\bar{m}(t), \bar{h}(t))$ la solución de (3.4a) cuando $u(t) = \bar{u}$. Si

$$\bar{m}(0) \leq m(0) \leq \underline{m}(0), \quad (3.12)$$

$$\bar{h}(0) \leq h(0) \leq \underline{h}(0), \quad (3.13)$$

entonces

$$\bar{m}(t) \leq m(t) \leq \underline{m}(t), \quad \bar{h}(t) \leq h(t) \leq \underline{h}(t), \quad \forall t > 0. \quad (3.14)$$

Demostración. Nótese que las componentes del campo vectorial (g_m, g_h) en (3.7) son suaves y que

$$\frac{\partial g_m}{\partial h} = A_m(1 - m) \geq 0, \quad \frac{\partial g_h}{\partial m} = A_h(1 - h) \geq 0. \quad (3.15)$$

De acuerdo a la Definición 8 del Anexo 3, (g_m, g_h) es cuasi monótono en (m, h) para cualquier control $t \rightarrow u(t)$.

Denotamos por $(\overline{g}_m, \overline{g}_h)$ y $(\underline{g}_m, \underline{g}_h)$ los campos vectoriales cuando $u = \overline{u}$ y \underline{u} en (3.7). Como

$$\overline{g}_m \leq g_m \leq \underline{g}_m, \quad \overline{g}_h \leq g_h \leq \underline{g}_h, \quad (3.16)$$

por el *Teorema de comparación* [2], se tiene que si $\overline{m}(0) \leq m(0) \leq \underline{m}(0)$ y $\overline{h}(0) \leq h(0) \leq \underline{h}(0)$, entonces

$$\overline{m}(t) \leq m(t) \leq \underline{m}(t), \quad \overline{h}(t) \leq h(t) \leq \underline{h}(t),$$

para todo t .

□

3.4. Caracterización del Núcleo de Viabilidad

Vamos a mostrar que la caracterización del núcleo de viabilidad (3.5) depende de si la cota superior \overline{H} para el número de personas infectadas en (7.8d) es: baja, media o alta.

- (a) Cuando la cota \overline{H} es baja en (7.8d), se impone una restricción bastante fuerte sobre la proporción de personas infectadas. En este caso, el núcleo de viabilidad (3.5) se reduce al origen $(0, 0)$. La demostración de este resultado se encuentra en §3.4.1.
- (b) Si cota \overline{H} es media en (7.8d), caso más interesante, el núcleo de viabilidad (3.5) es un subconjunto del conjunto (3.6) de estados deseados, cuya frontera superior derecha es una curva suave. El §3.4.3 contiene el estudio de este caso.
- (c) Por último, cuando \overline{H} es alta en (7.8d), esto es, se permite que la proporción de personas infectadas sea grande. Aquí, el núcleo de viabilidad es todo el conjunto de restricciones (3.6). Este hecho es demostrado en §3.4.2.

3.4.1. Restricción fuerte: caso de umbral bajo

Cuando la restricción (7.8d) impuesta es fuerte, es decir el umbral \bar{H} para la proporción de personas infectadas es bajo, se tiene el siguiente resultado.

Proposición 6. *Cuando*

$$\bar{H} < \frac{A_h - \gamma\bar{u}/A_m}{\gamma + A_h}, \quad (3.17)$$

entonces el núcleo de viabilidad (3.5) consiste únicamente del origen:

$$\mathbb{V}(\bar{H}) = \{(0, 0)\}. \quad (3.18)$$

Demostración. Nótese que el estado $(0, 0)$ es un equilibrio viable, como lo vimos en §3.3.1.

Segundo, si se toman condiciones iniciales por fuera de $\{(0, 0)\}$, veamos que, para cualquier $u(\cdot)$ como (3.4b), la solución de (3.4a) viola la restricción (7.8d).

En efecto, sean $\bar{m}(t)$ y $\bar{h}(t)$ soluciones de (3.4a) cuando $u(t) = \bar{u}$. Como (3.17) implica (3.10), el punto de equilibrio

$$E_{\bar{u}}^* = (m_{\bar{u}}^*, h_{\bar{u}}^*) = \left(\frac{A_m A_h - \gamma\bar{u}}{A_h A_m + \bar{u} A_h}, \frac{A_m A_h - \gamma\bar{u}}{A_h A_m + \gamma A_m} \right), \quad (3.19)$$

existe y es global asintóticamente estable, como lo vimos en §3.3.1. Entonces, $\bar{h}(t)$ tiende a $h_{\bar{u}}^*$ con $\bar{H} < h_{\bar{u}}^*$. Así que, por (3.17) y (3.19), tenemos $\bar{h}(t) > \bar{H}$ a partir de t bastante grande.

De la Proposición 5, se tiene que $\bar{h}(t) \leq h(t)$, para todo $t \geq 0$, así que, para t bastante grande, se tiene que $\bar{H} < \bar{h}(t) \leq h(t)$.

Entonces, para cualquier condición inicial por fuera de $\{(0, 0)\}$, para cualquier $u(\cdot)$ como (3.4b), la solución de (3.4a) viola la restricción (7.8d) al menos en un instante. \square

3.4.2. Restricción débil: caso de umbral alto

Cuando la restricción (7.8d) impuesta es débil, esto es, el umbral \bar{H} para la proporción de humanos infectados es alto, se tiene el siguiente resultado.

Proposición 7. *Cuando*

$$\bar{H} \geq \frac{A_h}{\gamma + A_h}, \quad (3.20)$$

entonces el conjunto restringido de estados \mathbb{V}^0 es fuertemente invariante y por consiguiente es el núcleo de viabilidad. Es decir,

$$\mathbb{V}(\bar{H}) = \mathbb{V}^0 = [0, 1] \times [0, \bar{H}]. \quad (3.21)$$

Demostración. Considérese el campo vectorial (g_m, g_h) descrito en (3.7) que corresponde al sistema (3.4a). Vamos a estudiar la dirección de (g_m, g_h) en los cuatros bordes del rectángulo \mathbb{V}^0 y mostrar que, por cualquier control, la dirección “va hacia el interior de \mathbb{V}^0 ” (es decir, pertenece al cono contingente, que es cerrado). Eso es suficiente para mostrar que \mathbb{V}^0 es fuertemente invariante, por la Proposición 3.

- Si se toman condiciones iniciales sobre la recta vertical $m = 0$ (con $h \geq 0$), se tiene que:

$$g_m(0, h, u) = A_m h \geq 0, \quad g_h(0, h) = -\gamma h \leq 0. \quad (3.22)$$

Luego, para cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, el vector (g_m, g_h) siempre apunta hacia el interior de \mathbb{V}^0 , como se observa en la Figura 3.1.

- Al tomar condiciones iniciales sobre la recta horizontal $h = 0$ (con $m \geq 0$), se tiene que:

$$g_m(0, h, u) = -um \leq 0, \quad g_h(0, h) = A_h m \geq 0. \quad (3.23)$$

Luego, para cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, el vector (g_m, g_h) siempre es interior de \mathbb{V}^0 , como se observa en la Figura 3.1.

- Al tomar condiciones iniciales sobre la recta vertical $m = 1$, se tiene que

$$g_m(1, h, u) = -u \leq -\underline{u} \leq 0. \quad (3.24)$$

Luego, para cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, el vector (g_m, g_h) siempre apunta hacia la izquierda de la recta $m = 1$. Entonces, (g_m, g_h) siempre es interior a \mathbb{V}^0 (véase Figura 3.1).

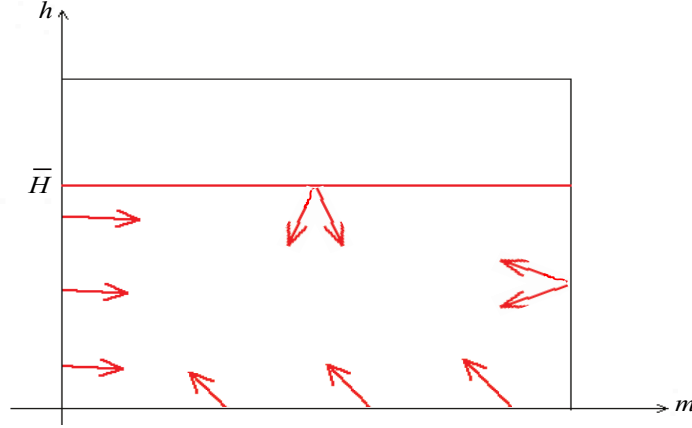


Figura 3.1: Vectores del campo (g_m, g_h) sobre la frontera del conjunto restringido de estados \mathbb{V}^0 .

- Finalmente, si las condiciones iniciales están sobre la recta horizontal $h = \bar{H}$ (con $m \leq 1$), se tiene que

$$g_h(m, \bar{H}) = A_h m(1 - \bar{H}) - \gamma \bar{H} \leq A_h(1 - \bar{H}) - \gamma \bar{H} \leq 0, \quad (3.25)$$

por (3.20) (que se escribe $A_h(1 - \bar{H}) \leq \gamma \bar{H}$). Luego, para cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, el vector (g_m, g_h) siempre apunta hacia abajo de la recta $h = \bar{H}$. Por lo tanto, el vector (g_m, g_h) siempre es interior a \mathbb{V}^0 (véase Figura 3.1).

Por lo tanto, el conjunto de restricciones \mathbb{V}^0 es fuertemente invariante. Luego, el núcleo de viabilidad es todo el conjunto \mathbb{V}^0 . \square

3.4.3. Restricción media: caso de umbral medio

Cuando la restricción no es ni muy débil ni muy fuerte, se tiene el siguiente resultado. Introducimos

$$\hat{m} = \frac{\gamma \bar{H}}{A_h(1 - \bar{H})}, \quad (3.26)$$

el valor de m sobre la recta $h = \bar{H}$ donde la componente $g_h(m, h)$ de (3.7) es cero, es decir

$$g_h(\hat{m}, \bar{H}) = \hat{m}(1 - \bar{H}) - \gamma \bar{H} = 0. \quad (3.27)$$

Proposición 8. *Cuando*

$$0 < \frac{A_h - \gamma \bar{u}/A_m}{\gamma + A_h} < \bar{H} < \frac{A_h}{\gamma + A_h}, \quad (3.28)$$

tenemos que \hat{m} definido en (3.26) es tal que

$$\hat{m} = \frac{\gamma \bar{H}}{A_h(1 - \bar{H})} < 1, \quad (3.29)$$

y existe $m_\infty > \hat{m}$ tal que la ecuación diferencial

$$-g_m(m, \mathcal{H}(m), \bar{u})\mathcal{H}'(m) + g_h(m, \mathcal{H}(m)) = 0, \quad (3.30a)$$

con condición inicial

$$\mathcal{H}(\hat{m}) = \bar{H}, \quad (3.30b)$$

tiene una solución de la forma

$$\mathcal{H} : [\hat{m}, m_\infty] \rightarrow [0, \bar{H}], \quad \text{con} \quad \begin{cases} \text{ó } \hat{m} < m_\infty < 1 \text{ y } \mathcal{H}(m_\infty) = 0, \\ \text{ó } m_\infty = 1. \end{cases} \quad (3.31)$$

Entonces el núcleo de viabilidad (3.5) es

$$\mathbb{V}(\bar{H}) = ([0, \hat{m}] \times [0, \bar{H}]) \cup \left\{ (m, h) \mid \hat{m} \leq m \leq m_\infty, \ 0 \leq h \leq \mathcal{H}(m) \right\}. \quad (3.32)$$

Nuestra prueba consta de tres lemas. El Lema 3 describe la solución de (3.30a)–(3.30b). En el Lema 4, mostramos que el conjunto $\mathbb{V}(\bar{H})$, definido en (3.32), es un dominio viable. Y por último, en el Lema 5, mostramos que el conjunto $\mathbb{V}(\bar{H})$ es el dominio viable más grande dentro del conjunto de restricciones (3.6).

Lema 3. *Cuando se cumple (3.28), existe \mathcal{H} , solución de la ecuación diferencial (3.30a) que satisface la condición inicial (3.30b) y tiene la forma (3.31). Dicha solución, \mathcal{H} , es estrictamente decreciente.*

Demostración. Hacemos la prueba en 5 puntos.

1. Primero, observamos que

$$\begin{aligned}
g_m(\hat{m}, \bar{H}, \bar{u}) &= A_m \bar{H}(1 - \hat{m}) - \bar{u} \hat{m}, \quad \text{por (3.4a).} \\
&= A_m \bar{H} - (A_m \bar{H} + \bar{u}) \hat{m}. \\
&= A_m \bar{H} - (A_m \bar{H} + \bar{u}) \frac{\gamma \bar{H}}{A_h(1 - \bar{H})}, \quad \text{de acuerdo con (3.26).} \\
&= \frac{\bar{H}}{A_h(1 - \bar{H})} [A_m A_h(1 - \bar{H}) - \gamma(A_m \bar{H} + \bar{u})]. \\
&= \frac{\bar{H}}{A_h(1 - \bar{H})} [A_m A_h - \gamma \bar{u} - (A_m A_h + \gamma A_m) \bar{H}] < 0, \quad \text{por (3.28).}
\end{aligned}$$

2. Segundo, mostramos que existe una solución local de (3.30a)–(3.30b). En efecto, en la vecindad de \hat{m} y $\mathcal{H}(\hat{m}) = \bar{H} > 0$, el coeficiente $g_m(m, h, \bar{u})$ de $\mathcal{H}'(m)$ en (3.30a) es negativo por el ítem 1.

Entonces, podemos escribir (3.30a) como

$$\mathcal{H}'(m) = \frac{g_h(m, \mathcal{H}(m))}{g_m(m, \mathcal{H}(m), \bar{u})} = \frac{A_h m(1 - \mathcal{H}(m)) - \gamma \mathcal{H}(m)}{A_m \mathcal{H}(m)(1 - m) - \bar{u} m}. \quad (3.33)$$

Aplicando el teorema de Cauchy-Lipschitz a (3.30a)–(3.30b), existe una solución local \mathcal{H} de (3.30a) definida en un intervalo I alrededor de \hat{m} . Denotamos

$$I_+ = I \cap [\hat{m}, +\infty[. \quad (3.34)$$

3. Tercero, mostramos que la solución local $\mathcal{H} : I_+ \rightarrow \mathbb{R}$ es estrictamente decreciente en la vecindad de \hat{m} . Por eso, vamos a estudiar el signo de $g_h(m, \mathcal{H}(m))$ por $m \approx \hat{m}$. Tenemos

$$\begin{aligned}
g_h(m, \mathcal{H}(m)) &= g_h(m, \mathcal{H}(m)) - g_h(\hat{m}, \bar{H}), \quad \text{por (3.27).} \\
&= A_h m(1 - \mathcal{H}(m)) - \gamma \mathcal{H}(m) - A_h \hat{m}(1 - \bar{H}) + \gamma \bar{H}. \\
&= A_h(m - \hat{m})(1 - \bar{H}) + A_h m(\bar{H} - \mathcal{H}(m)) + \gamma(\bar{H} - \mathcal{H}(m)).
\end{aligned}$$

Como $g_h(\hat{m}, \bar{H}) = 0$ por (3.27), tenemos que $\mathcal{H}'(\hat{m}) = 0$ por (3.33). Entonces $\mathcal{H}(m) - \bar{H} = o(m - \hat{m})$, cuando $m \rightarrow \hat{m}_+$. Deducimos que

$$g_h(m, \mathcal{H}(m)) = A_h(m - \hat{m})(1 - \bar{H}) + o(m - \hat{m}). \quad (3.35)$$

Entonces, cuando $m > \hat{m}$, $m \approx \hat{m}$, tenemos que $g_h(m, \mathcal{H}(m)) > 0$. Así, por (3.33) y el ítem 1, $\mathcal{H} : I_+ \rightarrow \mathbb{R}$ es estrictamente decreciente en la vecindad de \hat{m} .

4. Cuarto, mostramos que la solución local $\mathcal{H} : I_+ \rightarrow \mathbb{R}$ es estrictamente decreciente. En efecto, si, al contrario, existe $m \in I_+$, $m > \hat{m}$, tal que $\mathcal{H}'(m) = 0$, denotamos \tilde{m} el mas pequeño. Por el ítem 3, sabemos que $\mathcal{H}'(m) < 0$ en la vecindad de \hat{m} (excepto en \hat{m}), así que $\tilde{m} > \hat{m}$. Por definición de \tilde{m} , tenemos $\mathcal{H}'(m) < 0$ por $m \in]\hat{m}, \tilde{m}[$. Entonces, $\mathcal{H}(\tilde{m}) < \bar{H} = \mathcal{H}(\hat{m})$. De eso y de (3.7), deducimos que

$$\begin{aligned} g_h(\tilde{m}, \mathcal{H}(\tilde{m})) &= A_h \tilde{m}(1 - \mathcal{H}(\tilde{m})) - \gamma \mathcal{H}(\tilde{m}) . \\ &> A_h \hat{m}(1 - \bar{H}) - \gamma \bar{H} = g_h(\hat{m}, \bar{H}) = 0 , \quad \text{por (3.27).} \end{aligned}$$

Así, por (3.33) y el ítem 1, obtenemos que $\mathcal{H}'(\tilde{m}) > 0$. Entonces, llegamos a una contradicción, porque $\mathcal{H}'(\tilde{m}) = 0$ por definición. Así, \tilde{m} no existe y la solución local $\mathcal{H} : I_+ \rightarrow \mathbb{R}$ es estrictamente decreciente.

5. Por último, mostramos que la solución local $\mathcal{H} : I_+ \rightarrow \mathbb{R}$ tiene la forma dada en (3.31). En efecto, consideremos dos casos.
- Si, por todo $m \in I_+$, $0 < \mathcal{H}(m)$, mostramos que $I_+ = [\hat{m}, +\infty[$. En efecto, como \mathcal{H} decrece, tenemos $0 < \mathcal{H}(m) \leq \bar{H}$. Así, deducimos que la solución $\mathcal{H}(m)$ de la ecuación (3.30a), existe por todo $m \in [\hat{m}, +\infty[$. Denotamos $m_\infty = 1$.
 - Si existe un $m \in I_+$ tal que $\mathcal{H}(m) = 0$, llamamos \tilde{m} el mas pequeño. Tenemos que $\mathcal{H}(\tilde{m}) = 0$ y, como \mathcal{H} decrece, tenemos que $0 \leq \mathcal{H}(m) \leq \bar{H}$ por todo $m \in [\hat{m}, \tilde{m}]$. Debemos considerar dos casos, como se puede observar en las Figuras 3.3 y 3.2.
 - Si $\tilde{m} \geq 1$, deducimos que $0 \leq \mathcal{H}(m) \leq \bar{H}$ por todo $m \in [\hat{m}, 1]$. Denotamos $m_\infty = 1$.
 - Si $\tilde{m} < 1$, tenemos que $\mathcal{H}(\tilde{m}) = 0$ y que $0 \leq \mathcal{H}(m) \leq \bar{H}$ por todo $m \in [\hat{m}, \tilde{m}]$. Denotamos $m_\infty = \tilde{m} < 1$.

Concluimos entonces, que la solución de la ecuación diferencial (3.30a) que satisface la condición inicial (3.30b), tiene la forma (3.31) y es estrictamente decreciente \square

Lema 4. *Cuando se cumple (3.28), el conjunto $\mathbb{V}(\bar{H})$, dado en en (3.32), es un dominio de viabilidad para el sistema (3.4a).*

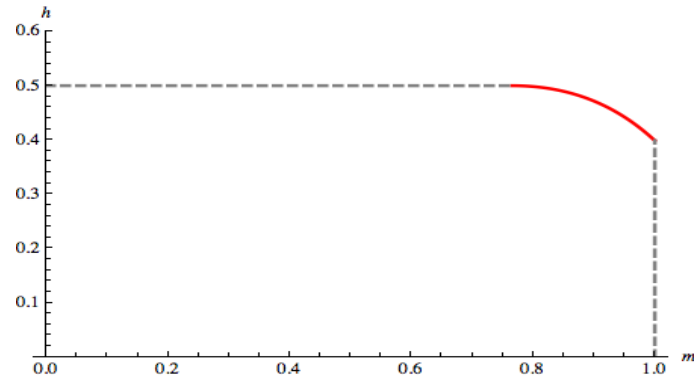


Figura 3.2: Caso $m_\infty = 1$. Gráfica de solución de la ecuación diferencial (3.30a)–(3.30b). Para esta gráfica, se asume $A_h = 0,31066$, $A_m = 0,02906$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\bar{u} = 0,03733$ y $\bar{H} = 0.5$.

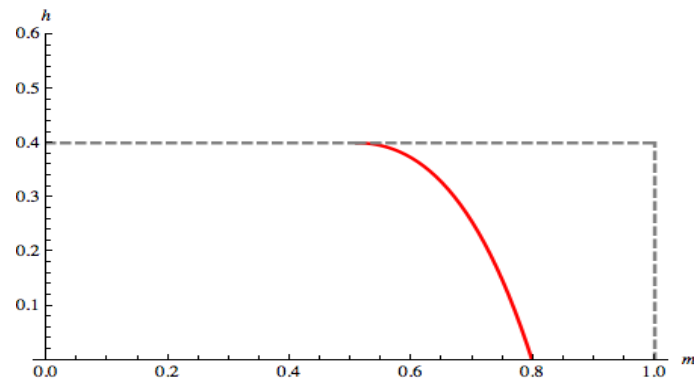


Figura 3.3: Caso $m_\infty < 1$. Gráfica de solución de la ecuación diferencial (3.30a)–(3.30b). Para esta gráfica, se asume $A_h = 0,31066$, $A_m = 0,02906$, $\gamma = \frac{1}{10}$, $\bar{u} = 0,03733$ y $\bar{H} = 0.4$.

Demostración. Sea la función escalar \mathcal{L} definida, para todo vector (n_m, n_h) , todo estado (m, h) y control u , por

$$\mathcal{L}(m, h, n_m, n_h, u) = g_m(m, h, u)n_m + g_h(m, h)n_h . \quad (3.36)$$

Nótese que \mathcal{L} puede verse como el producto escalar entre el vector (g_m, g_h) y el vector (n_m, n_h) .

Vamos a verificar que, para cualquier punto sobre una parte suave de la frontera suave a trozos de $\mathbb{V}(\overline{H})$, existe a lo menos un control $u \in [\underline{u}, \overline{u}]$ tal que el valor del \mathcal{L} en (3.36), es menor o igual a cero cuando (n_m, n_h) es un vector normal exterior al conjunto $\mathbb{V}(\overline{H})$. En los puntos esquinas entre dos partes suave, averiguaremos lo mismo pero con dos vectores normales exteriores que corresponden a cada una de las partes suaves.

Por (3.32), la frontera del conjunto $\mathbb{V}(\overline{H})$ está formada por los trozos suaves:

- el segmento horizontal $\{(m, 0) | 0 < m < m_\infty\}$,
 - el segmento vertical $\{(0, h) | 0 < h < \overline{H}\}$,
 - el segmento horizontal $\{(m, \overline{H}) | 0 < m < \hat{m}\}$,
 - la curva suave $\{(m, \mathcal{H}(m)) | \hat{m} < m < m_\infty\}$,
 - y, eventualmente, el segmento vertical $\{(1, h) | 0 < h < \mathcal{H}(m_\infty)\}$ cuando $m_\infty = 1$.
- (a) En el segmento horizontal $\{(m, 0) | 0 < m < m_\infty\}$, en el segmento vertical $\{(0, h) | 0 < h < \overline{H}\}$ y en el punto $(0, \overline{H})$, se puede averiguar fácilmente que siempre hay un vector de (g_m, g_h) que es interior a $\mathbb{V}(\overline{H})$ (inspirándose de la prueba de la Proposición 7). Y el punto $(0, 0)$ es un equilibrio viable.
- (b) A lo largo del segmento $\{(m, \overline{H}) | 0 < m < \hat{m}\}$, un vector normal exterior es

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ n_h \end{pmatrix}, \quad n_h > 0,$$

así que, por cualquier control $u \in [\underline{u}, \overline{u}]$, \mathcal{L} (definido en (3.36)) vale

$$\mathcal{L}(m, \overline{H}, n_m, n_h, u) = g_h(m, \overline{H}) < 0,$$

por (3.27) y porque $m < \hat{m}$.

- (c) A lo largo de la curva $\{(m, \mathcal{H}(m)) | \hat{m} < m < m_\infty\}$, un vector normal exterior es

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mathcal{H}'(m) \\ 1 \end{pmatrix} \neq \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Entonces, por el control \bar{u} , \mathcal{L} está dado por

$$\mathcal{L}(m, \bar{H}, n_m, n_h, \bar{u}) = -g_m(m, \mathcal{H}(m), \bar{u})\mathcal{H}'(m) + g_h(m, \mathcal{H}(m)) = 0,$$

porque $\mathcal{H}(m)$ es solución la ecuación diferencial (3.30a).

- (d) En el punto esquina (\hat{m}, \bar{H}) ,

- un vector normal exterior al segmento horizontal $\{(m, \bar{H}) | 0 \leq m \leq \hat{m}\}$, sabemos que es

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ n_h \end{pmatrix}, \quad n_h > 0.$$

Así que, por cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, \mathcal{L} (definido en(3.36)) vale

$$\mathcal{L}(\hat{m}, \bar{H}, n_m, n_h, u) = g_h(\hat{m}, \bar{H})n_h = 0, \quad \text{por (3.27).}$$

- un vector normal exterior a la curva $\{(m, \mathcal{H}(m)) | \hat{m} \leq m \leq m_\infty\}$.

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mathcal{H}'(\hat{m}) \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \quad \text{por (3.33) y (3.27).}$$

Así que, por cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, \mathcal{L} (3.36) vale

$$\mathcal{L}(\hat{m}, \bar{H}, n_m, n_h, u) = g_h(\hat{m}, \bar{H}) = 0, \quad \text{por (3.27).}$$

- (e) Cuando $m_\infty < 1$ en (3.31) (véase Figura 3.3), solo consideramos el punto esquina $(m_\infty, 0)$.

- Un vector normal exterior al segmento horizontal $\{(m, 0) | 0 \leq m \leq m_\infty\}$ en el punto $(m_\infty, 0)$ es

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} n_m \\ 0 \end{pmatrix}, \quad n_m > 0.$$

Así que, por cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, \mathcal{L} está dado por

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(m_\infty, 0, n_m, n_h, u) &= g_m(m_\infty, 0, u)n_m. \\ &= -um_\infty n_m \leq \underline{u}m_\infty n_m \leq 0. \end{aligned}$$

- Un vector normal exterior a la curva $\{(m, \mathcal{H}(m)) | \hat{m} \leq m \leq m_\infty\}$ en el punto $(m_\infty, 0)$ es

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mathcal{H}'(m_\infty) \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Así que, por el control \bar{u} , \mathcal{L} está dado por

$$\mathcal{L}(m_\infty, 0, n_m, n_h, \bar{u}) = -g_m(m_\infty, 0, \bar{u})\mathcal{H}'(m_\infty) + g_h(m_\infty, 0) = 0,$$

por (3.30a).

- (f) Cuando $m_\infty = 1$ en (3.31) (véase Figura 3.2), debemos considerar dos partes de la frontera de $\mathbb{V}(\bar{H})$.

- En el segmento vertical $\{(1, h) | 0 \leq h \leq \mathcal{H}(1)\}$, un vector normal exterior al conjunto \mathbb{V} tiene la forma

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} n_m \\ 0 \end{pmatrix}, \quad n_m > 0.$$

Así que, por cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, \mathcal{L} (definido en (3.36)) está dado por

$$\mathcal{L}(1, h, n_m, 0, u) = g_m(1, h, u)n_m = -un_m \leq -\bar{u}n_m \leq 0.$$

- Y el punto esquina $(1, \mathcal{H}(1))$.
 - Un vector normal exterior al segmento vertical $\{(1, h) | 0 \leq h \leq \mathcal{H}(1)\}$ es

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} n_m \\ 0 \end{pmatrix}, \quad n_m > 0.$$

Así que, por cualquier control $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$, \mathcal{L} está dado por

$$\mathcal{L}(1, \mathcal{H}(1), n_m, 0, u) = g_m(1, \mathcal{H}(1), u)n_m = -un_m \leq -\bar{u}n_m \leq 0.$$

- Un vector normal a la curva $\{(m, \mathcal{H}(m)) | \hat{m} < m < m_\infty\}$ en el punto $(1, \mathcal{H}(1))$ es

$$\begin{pmatrix} n_m \\ n_h \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mathcal{H}'(1) \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Así que, por el control \bar{u} , \mathcal{L} (3.36) está dado por

$$\mathcal{L}(1, \mathcal{H}(1), n_m, n_h, \bar{u}) = -g_m(1, \mathcal{H}(1), \bar{u})\mathcal{H}'(1) + g_h(1, \mathcal{H}(1)) = 0,$$

por (3.30a).

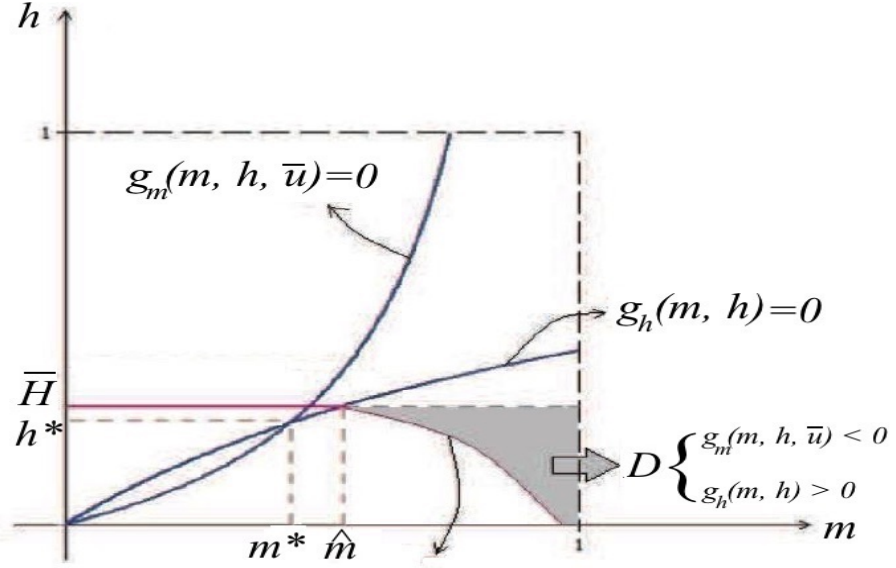


Figura 3.4: El conjunto complemento (parte sombreada) del núcleo de viabilidad $\mathbb{V}(\bar{H})$ con respecto al conjunto de restricciones \mathbb{V}^0 , cuando $m_\infty < 1$.

Por la Proposición 4, podemos concluir que $\mathbb{V}(\bar{H})$ es un dominio de viabilidad. \square

Lema 5. Cuando se cumple (3.28), el conjunto $\mathbb{V}(\bar{H})$, dado en (3.32), es el más grande dominio de viabilidad para el sistema (3.4a), dentro del conjunto de restricciones (3.6).

Demostración. Se debe demostrar que, para cualquier $u(\cdot)$ como (3.4b), la trayectoria que inicia en un punto del conjunto

$$D = \mathbb{V}^0 \setminus \mathbb{V}(\bar{H}) . \quad (3.37)$$

no satisface la restricción (7.8d) para algún $t > 0$. El conjunto D , cuando $m_\infty < 1$, corresponde a la parte sombreada mostrada en la Figura 3.4.

Sea $(m(0), h(0)) \in D$. Primero, mostremos que existe un punto $(\bar{m}(0), \bar{h}(0))$ tal que

$$\bar{h}(0) = h(0) , \quad h(0) = \mathcal{H}(\bar{m}(0)) . \quad (3.38)$$

Por (3.32), como $(m(0), h(0)) \notin \mathbb{V}(\bar{H})$, tenemos que $h(0) \leq \bar{H}$ y que

- si $m_\infty = 1$, entonces $\mathcal{H}(m_\infty) < h(0)$;
- Si $m_\infty < 1$, entonces $0 = \mathcal{H}(m_\infty) \leq h(0)$.

Entonces, en los dos casos, concluimos que $h(0) \in [\mathcal{H}(m_\infty), \bar{H}]$.

Del otro lado, sabemos por el Lema 3, que la solución local $\mathcal{H} : [\hat{m}, m_\infty] \rightarrow [\mathcal{H}(m_\infty), \bar{H}]$ es estrictamente decreciente. Entonces, existe $\bar{m}(0) \in [\mathcal{H}(m_\infty), \bar{H}]$ tal que $h(0) = \mathcal{H}(\bar{m}(0))$.

Segundo, sea $(\bar{m}(t), \bar{h}(t))$ la solución de (3.4a) cuando $u(t) = \bar{u}$ cuyo punto inicial es $(\bar{m}(0), \bar{h}(0))$ como (3.38), es decir que está sobre la frontera derecha de $\mathbb{V}(\bar{H})$. Definimos

$$T = \inf\{t \mid \bar{m}(t) < \hat{m}\} . \quad (3.39)$$

Obsérvese que $T < +\infty$. En efecto, como se cumple (3.28), tenemos que

$$\frac{A_h - \gamma\bar{u}/A_m}{\gamma + A_h} < \bar{H} \Rightarrow m_u^* = \frac{A_m A_h - \gamma\bar{u}}{A_h A_m + \bar{u} A_h} < \frac{\gamma\bar{H}}{A_h(1 - \bar{H})} = \hat{m} ,$$

por la definición del punto de equilibrio endémico (3.19) y del punto \hat{m} en (3.26). Como lo vimos en §3.3.1, el punto de equilibrio endémico (3.19) existe y es global asintóticamente estable. Entonces $\bar{m}(t) \rightarrow m_u^*$ cuando $t \rightarrow +\infty$. Concluimos que existe un t tal que $\bar{m}(t) < \hat{m}$ y, así, $T < +\infty$.

De $T < +\infty$, deducimos que $\bar{m}(T) = \hat{m}$ y que, $\forall t \in [0, T]$, $\bar{m}(t) \geq \hat{m}$. Por eso, $\mathcal{H}(\bar{m}(t))$ está bien definido por $t \in [0, T]$. Mostramos que $\bar{h}(T) = \mathcal{H}(\bar{m}(T))$.

- Si $\bar{m}(0) = \hat{m}$, tenemos que $\mathcal{H}(\bar{m}(0)) = \mathcal{H}(\hat{m}) = \bar{H}$ por (3.30b). Como $h(0) = \mathcal{H}(\bar{m}(0))$ por (3.38), concluimos que $\bar{h}(T) = \bar{h}(0) = \mathcal{H}(\bar{m}(0)) = \mathcal{H}(\bar{m}(T))$.
- Si $\bar{m}(0) > \hat{m}$, entonces $T > 0$ y, por (3.4a), (3.7) y (3.30a), tenemos que

$$\frac{d}{dt}[\bar{h}(t) - \mathcal{H}(\bar{m}(t))] = g_m(\bar{m}(t), \bar{h}(t), \bar{u}) - \mathcal{H}'(\bar{m}(t))g_h(\bar{m}(t), \bar{h}(t)) = 0 .$$

Entonces, $\bar{h}(t) - \mathcal{H}(\bar{m}(t)) = \bar{h}(0) - \mathcal{H}(\bar{m}(0)) = 0$ por (3.38). Concluimos que $\bar{h}(T) = \mathcal{H}(\bar{m}(T))$.

Tenemos $(\bar{m}(0), \bar{h}(0)) \in \mathbb{V}(\bar{H})$ por (3.32) y (3.38). De (3.32), deducimos que todo punto $(m, \bar{h}(0)) \in \mathbb{V}(\bar{H})$ cuando $m \leq \bar{m}(0)$. Como $(m(0), h(0)) \notin \mathbb{V}(\bar{H})$ y que $h(0) = \bar{h}(0)$ por (3.38), concluimos que $m(0) > \bar{m}(0)$. Con el Teorema de Comparación 2, se deduce que $h(T) > \bar{h}(T)$. Pero, $\bar{h}(T) = \bar{H}$, así que $h(T) > \bar{H}$.

Por consiguiente, para cualquier $u(\cdot)$ como (3.4b), la trayectoria que inicia en un punto del conjunto $\mathbb{V}^0 \setminus \mathbb{V}(\bar{H})$ no satisface la restricción (7.8d) para el tiempo T . \square

3.4.4. Teorema resumen de la caracterización del núcleo de viabilidad

En el siguiente teorema se resume la descripción del núcleo de viabilidad dependiendo de si la cota superior \bar{H} para el número de personas infectadas en (7.8d) es: baja, media o alta.

Teorema 1. *El núcleo de viabilidad, $\mathbb{V}(\bar{H})$, del sistema (3.4a), es de la siguiente forma.*

i) Restricción débil (umbral de humanos infectados alto). Si

$$\frac{A_h}{\gamma + A_h} < \bar{H}, \quad (3.40)$$

entonces, el núcleo de viabilidad, $\mathbb{V}(\bar{H})$, del sistema (3.4a) es todo el conjunto restringido de estados, esto es:

$$\mathbb{V}(\bar{H}) = \mathbb{V}^0 = \{(m, h) | 0 \leq m \leq 1, 0 \leq h \leq \bar{H}\} = [0, 1] \times [0, \bar{H}]. \quad (3.41)$$

ii) Restricción media (umbral de humanos infectados medio). Si

$$0 < \frac{A_h - \gamma \bar{u} / A_m}{\gamma + A_h} < \bar{H} < \frac{A_h}{\gamma + A_h}, \quad (3.42)$$

entonces, el núcleo de viabilidad es un subconjunto del conjunto de restricciones cuya frontera superior derecha es una curva suave y decreciente,

$$\mathbb{V}(\bar{H}) = ([0, \hat{m}] \times [0, \bar{H}]) \cup \left\{ (m, h) \mid \hat{m} \leq m \leq m_\infty, h \leq \mathcal{H}(m) \right\}, \quad (3.43a)$$

donde $\mathcal{H} : m \mapsto \mathcal{H}(m)$ es la solución de

$$-g_m(m, \mathcal{H}(m), \bar{u})\mathcal{H}'(m) + g_h(m, \mathcal{H}(m)) = 0, \quad (3.43b)$$

$$\mathcal{H}(\hat{m}) = \bar{H}. \quad (3.43c)$$

iii) *Restricción fuerte (umbral de humanos infectados bajo). Cuando*

$$\bar{H} < \frac{A_h - \gamma\bar{u}/A_m}{\gamma + A_h}, \quad (3.44)$$

el núcleo de viabilidad consiste únicamente del origen:

$$\mathbb{V}(\bar{H}) = \{(0, 0)\}. \quad (3.45)$$

Demostración. Las demostraciones de cada uno de los casos, se tiene por las proposiciones 7, 8 y 6, respectivamente. \square

3.4.5. Interpretación epidemiológica del Teorema resumen

Nótese que el resultado presentado en el Teorema 1 tiene mucho sentido desde el punto de vista epidemiológico. Por un lado, al permitir que muchas personas se infecten (restricción débil), si la proporción de personas infectadas es menor o igual que la cota superior impuesta (\bar{H}), siempre existe una política de control que me garantiza que la proporción de personas infectadas se mantendrá por debajo de dicha cota, por todos los tiempos.

La otra situación extrema, es cuando no permitimos muchas personas infectadas (restricción fuerte). En este caso, la única condición inicial que satisface la restricción de estado impuesta, es que en ambas poblaciones no haya ningún infectado. Esto es, la erradicación total del virus del dengue, tanto en humanos como mosquitos.

El caso más interesante, y podría decirse más realista, es cuando la cota superior es media (satisface la condición (3.42)). Aquí, el núcleo de viabilidad es el subconjunto del conjunto de restricciones cuya frontera superior coincide con la trayectoria de fases del sistema asociada a la máxima tasa de mortalidad por fumigación permitida.

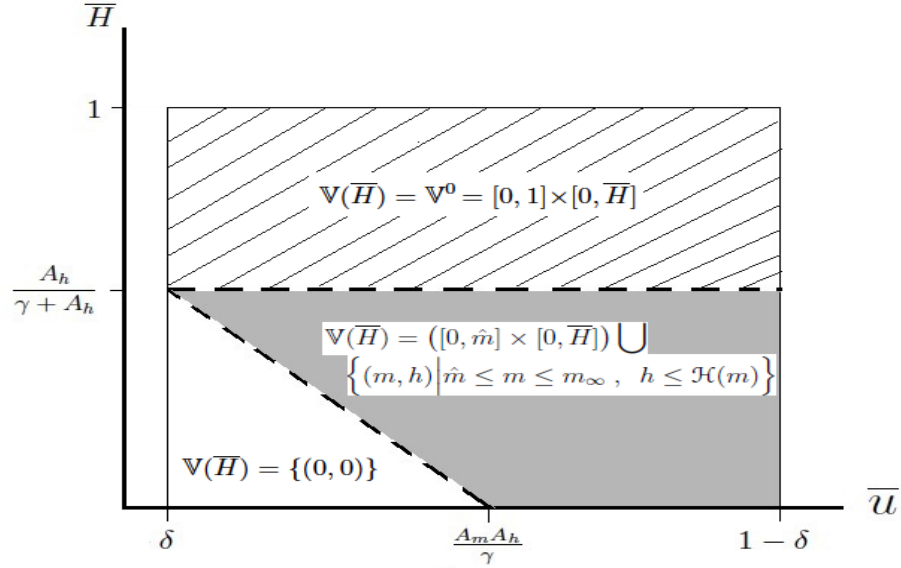


Figura 3.5: Nucleo de viabilidad en función del umbral \bar{H} de personas infectadas y de la tasa máxima de mortalidad de mosquitos \bar{u} debida a la aplicación del control.

Deteniéndonos un poco en el caso medio, tenemos que la condición (3.42) del Teorema 1, puede escribirse de la siguiente forma:

$$\frac{A_h}{\gamma + A_h} - \frac{\gamma}{A_m(\gamma + A_h)} \bar{u} < \bar{H} < \frac{A_h}{\gamma + A_h}. \quad (3.46)$$

Esta nueva forma (3.46) de la desigualdad (3.42), nos permite visualizar la relación entre \bar{H} y \bar{u} . En la Figura 3.5 se puede observar la gráfica de \bar{H} versus \bar{u} .

Si consideramos la igualdad en ambos lados de (3.46), generamos las dos rectas con línea discontinua que se observa en la Figura 3.5. Si la pareja de valores de \bar{u} y \bar{H} se encuentra en la región sombreada con gris—equivalente a tener una cota media—el núcleo de viabilidad es un subconjunto del conjunto de restricciones $\mathbb{V}^0 = [0, 1] \times [0, \bar{H}]$, cuya frontera superior derecha es la curva suave dada en (3.43b). Cuando la pareja de valores (\bar{u}, \bar{H}) , se encuentra en la zona no sombreada (corresponde a una cota baja), el núcleo de viabilidad esta compuesto únicamente por el origen. Y cuando los valores de \bar{u} y \bar{H} , que se encuentran en la región sombreada con líneas (correspondiente a una

cota alta), el núcleo de viabilidad es todo el conjunto de restricciones $\mathbb{V}^0 = [0, 1] \times [0, \overline{H}]$.

3.5. Caracterización de Controles Viables

Una vez caracterizado el núcleo de viabilidad, vamos a discutir algunos posibles controles viables.

- i) Al tener una restricción fuerte como en (3.44), si existe una persona o un mosquito infectado, no podremos satisfacer la restricción de mantener la proporción de personas infectadas por debajo del cota superior \overline{H} para todo instante $t > 0$, con ningún control $u(\cdot)$ como en (3.4b).
- ii) Cuando la restricción es débil como en (3.40), en la Proposición 7 demostramos que el conjunto de restricciones $\mathbb{V}^0 = [0, 1] \times [0, \overline{H}]$ es fuertemente invariante. Por lo tanto, con cualquier control $u(\cdot)$ como en (3.4b), podemos satisfacer la restricción de estado, siempre que la proporción de personas infectadas sea menor o igual al umbral. Por ejemplo, usar siempre el control mínimo $\bar{u} = \delta$ que es equivalente a no aplicar control alguno.
- iii) Si la restricción es media como en (3.42), un control viable podría ser usar siempre el control máximo, u por todos los tiempos. Sin embargo, aunque este control nos garantiza el cumplimiento de la restricción (7.8d), en algunos momentos podríamos estar eliminando más mosquitos de los necesarios. Si nos guiamos por la intuición, mientras estemos lejos de la frontera superior de $\mathbb{V}(\overline{H})$ en (3.32), podríamos usar un control más débil y a medida que nos acercamos a su frontera superior lo aumentamos. Es decir, podemos diseñar una política de elección del control u que dependa de la distancia del estado en cada instante de tiempo t a la frontera superior del núcleo.

Con t fijo, sea d_t una función que mide la distancia entre el punto $(m(t), h(t))$ y la frontera superior del núcleo de viabilidad, un posible control viable para el problema (3.4) sería:

$$u(t) = (1 - d_t) \bar{u} + d_t \underline{u}. \quad (3.47)$$

3.6. Conclusiones y Comentarios del Capítulo

Logramos identificar el núcleo de viabilidad para el modelo de Ross-Macdonald, dependiendo del umbral impuesto, para la proporción de personas infectadas. Fijado el umbral \bar{H} , pudimos determinar todos los estados iniciales — parejas del número de mosquitos y personas infectadas — tales que la proporción de personas infectadas siempre se mantiene por debajo de dicho umbral para todo instante $t > 0$ (restricción de estado).

- i) Cuando el umbral es muy alto, cualquier pareja de estados $(m_0, h_0) \in [0, 1] \times [0, \bar{H}]$ hace parte del núcleo de viabilidad. Además, no es necesario control alguno para satisfacer la restricción.
- ii) Cuando el umbral es muy bajo, el núcleo esta compuesto únicamente por el punto $(0, 0)$. La única solución que satisface la restricción de estado, es $m(t) \equiv 0$ y $h(t) \equiv 0$ para todo $t > 0$.
- iii) Cuando el umbral es medio, el núcleo de viabilidad es el conjunto descrito en (3.43). En este caso, identificamos un par de controles viables, (i) $u(t) = \bar{u}$ y (ii) dado por (3.47).

A pesar que los resultados presentados están basados en el modelo de Ross-Macdonald (un modelo clásico y simple en la epidemiología matemática), la idea de buscar controles viables que permiten mantener el número de infectados por debajo de un umbral durante los brotes de enfermedad, proporciona un mirada diferente a dos enfoques tradicionales:

- el diseño de estrategias que mantienen el número reproductivo básico estrictamente menor de uno para asegurar la convergencia hacia un punto de equilibrio libre de enfermedad,
- o el diseño de estrategias que minimicen o maximicen costos como insumos u otros gastos asociados a la vigilancia y control de la enfermedad.

Adicionalmente, este enfoque de la implementación de políticas viables puede resultar más practicable en la vida real que la implementación de de políticas óptimas.

Capítulo 4

Control Óptimo para Dos Modelos de Dengue

4.1. Introducción

En el capítulo anterior, nos centramos en el problema de la capacidad de elegir en cada instante un control que permita a la evolución del sistema controlado satisfacer las restricciones impuestas sobre el estado para todos los instantes $t > 0$. Ahora, queremos abordar la cuestión de adoptar aquel control que se considere el “mejor”, desde determinado punto de vista, previamente establecido.

La consideración de los costos asociados a la enfermedad del dengue y a la aplicación de estrategias de control, nos lleva a plantear la pregunta:

¿Cómo combinar de manera óptima las diferentes alternativas de control para el dengue, de tal manera que los costos directos e indirectos asociados a la enfermedad y la aplicación de dichas estrategias de control se reduzcan al mínimo?

La teoría matemática detrás de dicha cuestión es la llamada *teoría de control óptimo* u *optimización dinámica*, ya que nos provee un método para la evaluación de la compensación entre el costo del control y el costo económico y social de la enfermedad. La teoría de control óptimo puede verse como el reflejo del desarrollo del cálculo variacional, al enfrentar problemas de tipo variacional pero que no encajaban enteramente en los problemas clásicos variacionales.

Considérese el sistema dinámico controlado,

$$\begin{aligned} \mathbf{x}'(t) &= \mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \\ \mathbf{u}(t) &\in \mathbb{U} \subseteq \mathbb{R}^m, \end{aligned} \tag{4.1}$$

donde $t \in [0, T]$, $0 < T < \infty$, es el tiempo, $\mathbf{x}(\cdot)$ es el vector n -dimensional que pertenece al espacio de estados $\mathbb{X} \subseteq \mathbb{R}^n$, \mathbf{f} es un campo vectorial variable en el tiempo y $\mathbf{u} = (u_1(t), \dots, u_m(t)) \in \mathbb{U}$, $\forall t \in [0, T]$ es una función continua trozos, llamada variable o función de control. Y defínase el funcional,

$$J(\mathbf{u}) = L(\mathbf{x}(T)) + \int_0^T \mathbf{g}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) dt, \tag{4.2}$$

donde L es diferenciable con respecto a \mathbf{x} y \mathbf{g} es continuamente diferenciable respecto a cada uno de sus argumentos, $(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t))$. El problema es encontrar el proceso óptimo $(\mathbf{x}(\cdot), \mathbf{u}(\cdot))$, que satisface (4.1) y optimice (maximice o minimice) el funcional (4.2).

Esquema del capítulo

Este capítulo se centra en el estudio de las condiciones necesarias de optimalidad, en la existencia de la solución del problema de control óptimo para el dengue y la caracterización de dicha solución [23]. Se utilizan las herramientas de la teoría de control óptimo usando los modelos introducidos en el Capítulo 2, con situaciones diferentes en la dinámica de la enfermedad:

- i) el modelo de Ross-Macdonald, estudiado en la Sección 2.2, considerando un período de tiempo corto, por lo que no se incluyen las muertes y nacimientos en ninguna de las poblaciones.
- ii) el modelo SIR-SI clásico, estudiado en la Sección 2.3, que contempla las muertes y los nacimientos en ambas poblaciones y la inmunidad adquirida por las personas recuperadas de la enfermedad.

En la primera Sección 4.2, analizaremos el problema de minimizar los costos asociados a la infección y a la aplicación de dos controles sujeto a la dinámica dada por el modelo Ross-Macdonald. Introducimos dos controles, un control dirigido a aumentar la tasa de mortalidad del mosquito, y el otro control para disminuir la tasa de picadura del mosquito. En la Sección 4.3, abordamos el

problema de control óptimo al incorporar estos mismos controles, pero ahora sujeto la dinámica dada por el modelo SIR-SI. En la Sección 4.4, se estudia el problema de control óptimo para el modelo Ross-Macdonald cuando se tienen recursos limitados para la aplicación del control. Por último en la Sección 4.5, presentamos las conclusiones para este capítulo.

4.2. Control óptimo para el modelo de Ross-Macdonald

Consideremos el modelo de Ross-Macdonald descrito en la Sección 2.2. Vamos a introducir las siguientes estrategias de control:

- i) un control que afecte la tasa de mortalidad natural del mosquito (δ),
- ii) un control que afecte la tasa de picadura del mosquito sobre los humanos (α).

Buscamos minimizar el costo de tener mosquitos y humanos infectados y el costo de la aplicación de los dos controles mencionados. Para los costos asociados a la infección tomaremos una función lineal y para los costos de aplicación de cada control una función cuadrática, de acuerdo con lo que se encuentra en la literatura sobre el costo del control de epidemias [23].

4.2.1. Reduciendo la tasa de picadura y aumentando la mortalidad del mosquito

Primero, vamos plantear el problema de control óptimo cuando incorporamos los dos controles mencionados en la sección anterior al modelo de Ross-Macdonald. Para ello, denotemos:

- i) $u_m(t)$ la variable de control que actúa sobre la tasa de mortalidad del mosquito δ con el propósito de aumentarla. Por ejemplo, podría ser la tasa de mortalidad del mosquito debida a la aspersión de un insecticida.
- ii) $u_\alpha(t)$ la variable de control que actúa sobre la tasa de picadura del mosquito con el fin de disminuirla. Por ejemplo, podría ser el factor promedio de reducción en la tasa de picadura α debido a la implementación de medidas como el uso de repelentes o toldillos para evitar las picaduras del mosquito.

Ambos controles los incorporaremos en el modelo de Ross-Macdonald (2.1). Sean A_1, A_2, A_3, A_4 constantes no negativas y $T > 0$ el horizonte de tiempo. El problema de control óptimo resultante es:

Minimizar

$$J(u_m, u_\alpha) = \int_0^T \left[A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_3 u_m^2(t) + A_4 u_\alpha^2(t) \right] dt, \quad (4.3a)$$

sujeito a:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha(1 - u_\alpha(t))p_m h(t)(1 - m(t)) - (\delta + u_m(t))m(t); \quad m(0) = m_0 \geq 0, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha(1 - u_\alpha(t))p_h \frac{N_m}{N_h} m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t); \quad h(0) = h_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (4.3b)$$

con

$$(m_0, h_0) \neq (0, 0),$$

y

$$\begin{aligned} 0 \leq u_m(t) \leq \bar{u}_m < (1 - \delta), \quad \forall t \in [0, T], \\ 0 \leq u_\alpha(t) \leq \bar{u}_\alpha < 1, \quad \forall t \in [0, T], \end{aligned} \quad (4.3c)$$

donde \bar{u}_m es la tasa máxima de mortalidad del mosquito debida a la aspersión de insecticida y \bar{u}_α es el máximo porcentaje de reducción de la tasa de picadura del mosquito.

Existencia de controles óptimos

Está claro que el problema de control óptimo (4.3), solamente es atractivo cuando la enfermedad persiste. Por lo tanto, de aquí en adelante, asumimos que el número reproductivo básico correspondiente al modelo de Ross-Macdonald es mayor que uno. Esto es,

$$R_0^2 = \frac{\alpha^2 p_h p_m \frac{N_m}{N_h}}{\gamma \delta} > 1, \quad (4.4)$$

Proposición 9. *Si se satisface la relación (4.4), entonces para todas las funciones de control continuas a trozos*

$$u_m(t) : [0, T] \mapsto [0, \bar{u}_m], \quad u_\alpha(t) : [0, T] \mapsto [0, \bar{u}_\alpha], \quad (4.5)$$

el conjunto de soluciones del problema de valor inicial (4.3b) es no vacío y acotado en $[0, T]$.

Demostración. Sea $\mathbf{f} = (f_1, f_2) = (\frac{dm}{dt}, \frac{dh}{dt})$, donde $\frac{dm}{dt}$ y $\frac{dh}{dt}$ corresponden al lado derecho del sistema dado en (4.3b).

Como \mathbf{f} es continua y satisface la condición de Lipschitz con respecto a las variables de estado (m, h) , por el *Teorema de Picard-Lindelöf* (ver [11, p.12, Teorema 3.1]), existe una única solución $(m(t), h(t)) \in [0, 1] \times [0, 1]$ correspondiente a cada pareja de controles admisibles $(u_m(t), u_\alpha(t)) \in [0, \bar{u}_m] \times [0, \bar{u}_\alpha]$. Esta solución es acotada cuando $t \rightarrow \infty$ (ambas variables de estado son fracciones menores que 1).

Observemos que, cuando ambas variables de control están en su límite inferior, esto es $u_m(t) = u_\alpha(t) = 0$, se satisface la relación (4.4). Luego, las trayectorias del sistema (4.3b) (las cuales coinciden con (2.1)) con condiciones iniciales positivas, son atraídas por el punto de equilibrio endémico E_{ende} dado en (2.4).

De otro lado, cuando ambas variables de control están en su límite superior, es decir es $u_m(t) = \bar{u}_m$ y $u_\alpha(t) = \bar{u}_\alpha$, puede haber una bifurcación definida por el siguiente umbral:

$$\widehat{R}_0^2 = \frac{\alpha^2(1 - u_\alpha)^2 p_h p_m \frac{N_m}{N_h}}{\gamma(\delta + u_m)} < R_0^2 .$$

Nótese que,

- i) si $1 < \widehat{R}_0 < R_0$ entonces las trayectorias del sistema (4.3b), con condiciones iniciales no negativas son atraídas al “modificado” punto de equilibrio endémico $\widehat{E}_{ende} \in [0, 1] \times [0, 1]$ tal que $\widehat{E}_{ende} < E_{ende}$ en el sentido de “componente a componente”.
- ii) si $\widehat{R}_0 < 1 < R_0$ entonces las trayectorias del sistema (4.3b), con condiciones iniciales no negativas son atraídas al punto de equilibrio libre de enfermedad $E_{libre} = (0, 0)$.

Luego, independiente de la bifurcación, estas trayectorias permanecen acotadas para $t \geq 0$.

Adicionalmente, tenemos que las funciones $f_1(m, h)$ y $f_2(m, h)$ definidas por el lado derecho del sistema (2.1), son cuasimonotonas crecientes en el sentido de que

$$\frac{\partial f_1}{\partial h} \geq 0 \quad \text{and} \quad \frac{\partial f_2}{\partial m} \geq 0 .$$

Entonces el *Teorema de Comparación* (véase [45]), garantiza que ambas trayectorias $(m(t), h(t))$ se mantendrán entre las trayectorias generadas por las cotas inferiores y superiores del control, para todo par de controles admisibles.

Por lo tanto, el sistema dinámico con controles (4.3b) tiene solución única para cada par controles $(u_m(t), u_\alpha(t)) \in [0, \overline{u}_m] \times [0, \overline{u}_\alpha]$, $t \in [0, T]$.

□

La siguiente proposición establece la existencia de una solución del problema de control óptimo (4.3).

Proposición 10 (Existencia de controles óptimos). *Existe un par de controles óptimos $(u_m^*(t), u_\alpha^*(t))$ que satisfacen (4.3c), y sus correspondientes soluciones $(m^*(t), h^*(t))$ del problema con valor inicial (4.3b), que minimizan el funcional (4.3a).*

Demostración. Tenemos que:

- i) El conjunto de soluciones de (4.3b) es no vacío y acotado para toda par de controles $(u_m(t), u_\alpha(t)) \in [0, \overline{u}_m] \times [0, \overline{u}_\alpha]$. (Por la Proposición 9).
- ii) El conjunto de controles $[0, \overline{u}_m] \times [0, \overline{u}_\alpha]$ es cerrado y convexo en \mathbb{R}^2 .
- iii) Tanto el conjunto de condiciones iniciales (m_0, h_0) , como el conjunto de estados terminales $(m(T), h(T))$ son compactos.
- iv) El sistema (4.3b) es lineal respecto al vector de control $(u_m(t), u_\alpha(t))$.
- v) El integrando del funcional objetivo en (4.3a), es convexo con respecto a $u_m(t)$ y u_α , y satisface

$$A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_3 u_m^2(t) + A_4 u_\alpha^2(t) \geq A \left(u_m^2(t) + u_\alpha^2(t) \right), \quad A = \frac{1}{2}(A_3 + A_4)$$

Las condiciones (i)-(v) indican que las hipótesis (a), (b), (c) del Teorema 4.1 y las hipótesis (d'), (e') del Corolario 4.1 de Fleming and Rishel [20] se satisfacen. Esto último, garantiza la existencia de los controles $u_m^*(t) : [0, T] \rightarrow [0, \overline{u}_m]$ y $u_\alpha^*(t) : [0, T] \rightarrow [0, \overline{u}_\alpha]$ que minimizan el funcional $J(u_m, u_\alpha)$ dado en (4.3a).

□

Caracterización de controles óptimos

El problema (4.3) puede resolverse por la aplicación directa del *Principio del Máximo de Pontryagin* [36]. Este principio transforma (4.3) en el problema de minimización puntual con respecto al vector de control (u_m, u_α) del Hamiltoniano H , definido por:

$$H = A_1 h + A_2 m + A_3 u_m^2 + A_4 u_\alpha^2 + \lambda_1 \left[\alpha(1 - u_\alpha) p_m h(1 - m) - (u_m + \delta) m \right] + \lambda_2 \left[\alpha(1 - u_\alpha) p_h \frac{N_m}{N_h} m(1 - h) - \gamma h \right], \quad (4.6)$$

donde λ_1 y λ_2 son las llamadas *variables adjuntas* o *variables de co-estado*.

Proposición 11. *Dado el par de controles óptimos $(u_m^*(t), u_\alpha(t))$ y sus correspondientes estados $(m^*(t), h^*(t))$ de (4.3b), que minimizan el funcional (4.3a) sobre $[0, \bar{u}_m] \times [0, \bar{u}_\alpha]$, existen las variables adjuntas $(\lambda_1(t), \lambda_2(t)) : [0, T] \mapsto \mathbb{R}^2$ que satisfacen las ecuaciones diferenciales*

$$\lambda_1' = -A_2 + \lambda_1(\alpha(1 - u_\alpha) p_m h + \delta + u_m) - \lambda_2 \alpha(1 - u_\alpha) p_h \frac{N_m}{N_h} (1 - h),$$

$$\lambda_2' = -A_1 - \lambda_1 \alpha(1 - u_\alpha) p_m (1 - m) + \lambda_2 \left(\alpha(1 - u_\alpha) p_h \frac{N_m}{N_h} m + \gamma \right), \quad (4.7a)$$

con las condiciones de transversalidad:

$$\lambda_1(T) = \lambda_2(T) = 0. \quad (4.7b)$$

Además, la solución óptima $(u_m^*(t), u_\alpha^*(t))$ está dada por

$$u_m^*(t) = \min \left(\bar{u}_m, \max \left(\frac{\lambda_1(t) m^*(t)}{2A_3}, 0 \right) \right), \quad (4.8a)$$

$$u_\alpha^*(t) = \min \left(\bar{u}_\alpha, \max \left(\frac{\lambda_1 \alpha p_m h^*(t)(1 - m^*(t)) + \lambda_2 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m^*(t)(1 - h^*(t))}{2A_4}, 0 \right) \right). \quad (4.8b)$$

Demostración. De acuerdo con el Principio del Máximo de Pontryagin, las ecuaciones diferenciales que satisfacen las variables adjuntas se obtienen mediante la diferenciación del Hamiltoniano H definido en (4.6). Esto es,

$$\lambda'_1 = -\frac{\partial H}{\partial m} = -A_2 + \lambda_1(\alpha(1 - u_\alpha)p_m h + \delta + u_m) - \lambda_2\alpha(1 - u_\alpha)p_h \frac{N_m}{N_h}(1 - h),$$

$$\lambda'_2 = -\frac{\partial H}{\partial h} = -A_1 - \lambda_1\alpha(1 - u_\alpha)p_m(1 - m) + \lambda_2\left(\alpha(1 - u_\alpha)p_h \frac{N_m}{N_h}m + \gamma\right),$$

y deben satisfacer las condiciones de transversalidad, $\lambda_i(T) = 0$ para $i = 1, 2$. Igualando a cero la derivada de H definido en (4.6), con respecto a cada uno de los controles, tenemos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_m} &= 2A_3u_m - \lambda_1 m = 0, \\ \Rightarrow u_m &= \frac{\lambda_1 m}{2A_3}. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_\alpha} &= 2A_4u_m - \lambda_1\alpha p_m h(1 - m) - \lambda_1\alpha p_h \frac{N_m}{N_h}m(1 - h), \\ \Rightarrow u_\alpha &= \frac{\lambda_1 \alpha p_m h(1 - m) + \lambda_2 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h}m(1 - h)}{2A_4}. \end{aligned}$$

Como los controles deben satisfacer (4.3c), se tiene que:

$$u_m^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u_m} > 0, \\ \psi_1 & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u_m} = 0, \\ \overline{u_m} & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u_m} < 0, \end{cases}$$

donde $\psi_1 = \frac{\lambda_1(t)m^*(t)}{2A_3}$.

y

$$u_m^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u_\alpha} > 0, \\ \psi_2 & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u_\alpha} = 0, \\ \bar{u}_\alpha & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u_\alpha} < 0 \end{cases}$$

donde $\psi_2 = \frac{\alpha p_m \lambda_1(t) h^*(t) (1 - m^*(t)) + \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} \lambda_2(t) m^*(t) (1 - h^*(t))}{2A_3}$.

Estas últimas son equivalentes a:

$$u_m^*(t) = \min \left(\bar{u}_m, \max \left(\frac{\lambda_1(t) m^*(t)}{2A_3}, 0 \right) \right),$$

$$u_\alpha^*(t) = \min \left(\bar{u}_\alpha, \max \left(\frac{\lambda_1(t) \alpha p_m h^*(t) (1 - m^*(t)) + \lambda_2 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m^*(t) (1 - h^*(t))}{2A_4}, 0 \right) \right).$$

□

Ahora vamos a considerar los casos particulares del problema control óptimo planteado en (4.3),

- i) Considerar únicamente el control dirigido a aumentar la tasa de mortalidad del mosquito. Esto es, $u_m \neq 0$ y $u_\alpha = 0$.
- ii) Considerar únicamente el control dirigido a reducir la tasa de picadura. Estos es, $u_m = 0$ y $u_\alpha \neq 0$.

4.2.2. Aumentando la mortalidad del mosquito

En este caso, vamos a considerar $A_4 = 0$ y $u_\alpha(t) \equiv 0$ para todo t . Sea $u_m(t)$ la tasa de mortalidad del mosquito debida al insecticida, el problema de control óptimo es:

Minimizar

$$J(u_m) = \int_0^T [A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_3 u_m^2(t)] dt, \quad (4.9a)$$

sujeto a:

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha p_m h(t)(1 - m(t)) - (\delta + u_m(t))m(t); & m(0) &= m_0 \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t); & h(0) &= h_0,\end{aligned}\tag{4.9b}$$

con

$$0 \leq u_m(t) \leq \bar{u}_m < 1 - \delta, \quad t \in [0, T]. \tag{4.9c}$$

donde \bar{u}_m se define como antes (véase (4.3)).

La convexidad del integrando de (4.9a) con respecto a la variable de control $u_m(t)$, la linealidad del sistema (4.9b) en el control y la acotación de las variables de estado $(m(t), h(t))$, se combinan para garantizar la existencia de una solución óptima de (4.9).

El Hamiltoniano H esta dado por:

$$\begin{aligned}H &= A_1 h + A_2 m + A_3 u_m^2 + \lambda_1 [\alpha p_m h(1 - m) - (\delta + u_m)m] \\ &\quad + \lambda_2 [\alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(1 - h) - \gamma h],\end{aligned}\tag{4.10}$$

donde λ_1 y λ_2 , son las variables adjuntas o variables de co-estado. Aplicando el Principio del Máximo de Pontryagin [36], tenemos el siguiente resultado.

Proposición 12 (Caracterización de control óptimo). *Para el control $u_m^*(t)$, y sus correspondiente vector de estado $(m^*(t), h^*(t))$ de (4.9b), que minimizan el funcional (4.9a), sobre $[0, \bar{u}_m]$, existen las variables adjuntas λ_1 y λ_2 que satisfacen las ecuaciones diferenciales*

$$\begin{aligned}\lambda_1' &= -A_2 + \lambda_1(\alpha p_m h + \delta + u_m) - \lambda_2 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} (1 - h) \\ \lambda_2' &= -A_1 - \lambda_1 \alpha p_m (1 - m) + \lambda_2 \left(\alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m + \gamma \right),\end{aligned}\tag{4.11a}$$

con las condiciones de transversalidad:

$$\lambda_1(T) = \lambda_2(T) = 0. \tag{4.11b}$$

Además, $u_m^*(t)$ esta dado por:

$$u_m^*(t) = \min \left(\bar{u}_m, \max \left(\frac{\lambda_1(t)m^*(t)}{2A_3}, 0 \right) \right). \tag{4.12}$$

Nótese que (4.11) coincide con (4.7) cuando $u_\alpha(t) = 0$.

Demostración. De acuerdo con el Principio del Máximo de Pontryagin, las ecuaciones diferenciales que satisfacen las variables adjuntas se obtienen mediante la diferenciación del Hamiltoniano H descrito en (4.10), con respecto a las variables de estado. Esto es,

$$\lambda'_1 = -\frac{\partial H}{\partial m} = -A_2 + \lambda_1(\alpha p_m h + \delta + u_m) - \lambda_2 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} (1 - h) ,$$

$$\lambda'_2 = -\frac{\partial H}{\partial h} = -A_1 - \lambda_1 \alpha p_m (1 - m) + \lambda_2 \left(\alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m + \gamma \right) ,$$

y deben satisfacer las condiciones de transversalidad, $\lambda_1(T) = \lambda_2(T) = 0$.

Igualando a cero la derivada del Hamiltoniano H dado en (4.10), con respecto al control u_m , se obtiene

$$\frac{\partial H}{\partial u_m} = 2A_3 u_m - \lambda_1 = 0 \Rightarrow u_m = \frac{\lambda_1 m}{2A_3}$$

Dado que el problema involucra cotas en los controles, tenemos que:

$$u_m^*(t) = \min \left(\bar{u}_m, \max \left(\frac{\lambda_1(t) m^*(t)}{2A_3}, 0 \right) \right) .$$

□

4.2.3. Reducción de la tasa de picadura

Ahora, pensemos que solo vamos a enfocar todo el esfuerzo en campañas dirigidas a la implementación de medidas por parte de las personas para protegerse de la picadura del mosquito. En este caso, $A_3 = 0$, $u_\alpha(t) \equiv 0$, $\forall t$ y sea $u_\alpha(t)$, como antes, el factor que reduce la tasa de picadura del mosquito α debida al uso de repelentes o toldillos. El problema de control óptimo es:

Minimizar

$$J(u_m) = \int_0^T \left[A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_4 u_\alpha^2(t) \right] dt , \quad (4.13a)$$

sujeto a:

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha(1 - u_\alpha(t))p_m h(t)(1 - m(t)) - \delta m(t); \quad m(0) = m_0, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha(1 - u_\alpha(t))p_h \frac{N_m}{N_h} m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t); \quad h(0) = h_0,\end{aligned}\tag{4.13b}$$

con

$$0 \leq u_\alpha(t) \leq \bar{u}_\alpha < 1, \quad \forall t \in [0, T]. \tag{4.13c}$$

donde \bar{u}_α se define como antes (ver (4.3)).

El Hamiltoniano para el problema (4.13) esta dado por

$$\begin{aligned}H = & A_1 h + A_2 m + A_4 u_\alpha^2 + \lambda_1 [\alpha(1 - u_\alpha) p_m h(1 - m) - \delta m] \\ & + \lambda_2 [\alpha(1 - u_\alpha) p_h \frac{N_m}{N_h} m(1 - h) - \gamma h],\end{aligned}\tag{4.14}$$

donde λ_1 y λ_2 , son las variables adjuntas o variables de co-estado.

Proposición 13. *Para el control $u_\alpha^*(t)$, y sus correspondientes estados $(m^*(t), h^*(t))$ de (4.13b), que minimizan el funcional (4.13a), sobre $[0, \bar{u}_\alpha]$, existen la variables adjuntas λ_1 y λ_2 que satisfacen:*

$$\begin{aligned}\lambda_1' &= -A_2 + \lambda_1(\alpha(1 - u_\alpha)p_m h + \delta) - \lambda_2 \alpha(1 - u_\alpha) p_h \frac{N_m}{N_h} (1 - h), \\ \lambda_2' &= -A_1 - \lambda_1 \alpha(1 - u_\alpha) p_m (1 - m) + \lambda_2 (\alpha(1 - u_\alpha) p_h \frac{N_m}{N_h} m + \gamma),\end{aligned}\tag{4.15a}$$

con las condiciones de transversalidad:

$$\lambda_1(T) = \lambda_2(T) = 0. \tag{4.15b}$$

Además, $u_\alpha^*(t)$ está dado por:

$$u_\alpha^*(t) = \min \left(\bar{u}_\alpha, \max \left(\frac{\alpha p_m \lambda_1(t) h^*(t) (1 - m^*(t)) + \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} \lambda_2 m^*(t) (1 - h^*(t))}{2A_4}, 0 \right) \right). \tag{4.16}$$

Nótese que (4.15) coincide con (4.7) cuando $u_m(t) = 0$.

4.2. CONTROL ÓPTIMO PARA EL MODELO DE ROSS-MACDONALD 87

Demostración. La existencia del control óptimo u_α^* resulta de la convexidad del integrando del funcional (4.13a) con respecto a u_α , la acotación de las variables de estado, y la propiedad de Lipschitz del sistema (4.13b) respecto a las variables de estado.

Por el Principio del Máximo de Pontryagin, el problema (4.13) se convierte en el problema de minimización puntual con respecto a u_α , del Hamiltoniano, H dado en (4.14), y las ecuaciones diferenciales que satisfacen λ_1 y λ_2 se obtienen mediante la diferenciación de H con respecto a las variables de estado. Esto es,

$$\lambda_1' = -\frac{\partial H}{\partial m} = -A_2 + \lambda_1(\alpha(1 - u_\alpha)p_m h - \delta) - \lambda_2 \alpha(1 - u_\alpha)p_h \frac{N_m}{N_h}(1 - h) ,$$

$$\lambda_2' = -\frac{\partial H}{\partial h} = -A_1 - \lambda_1 \alpha(1 - u_\alpha)p_m(1 - m) + \lambda_2 \left(\alpha(1 - u_\alpha)p_h \frac{N_m}{N_h} m + \gamma \right) ,$$

y debe satisfacer las condiciones de transversalidad, $\lambda_i(T) = 0$ para $i = 1, 2$.

Igualando a cero la derivada de H dado en (4.14), con respecto al control u_α , se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_\alpha} &= 2A_4 u_\alpha - \lambda_1 \alpha p_m h(1 - m) - \lambda_1 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(1 - h) = 0 \\ \Rightarrow u_\alpha &= \frac{\alpha p_m \lambda_1(t) h(t)(1 - m(t)) + \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} \lambda_2 m(t)(1 - h(t))}{2A_4} . \end{aligned}$$

Como los controles deben satisfacer (4.13c), se tiene que:

$$u_\alpha^*(t) = \min \left(\bar{u}_\alpha, \max \left(\frac{\lambda_1 \alpha p_m h^*(t)(1 - m^*(t)) + \lambda_2 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m^*(t)(1 - h^*(t))}{2A_4}, 0 \right) \right)$$

□

Como lo mencionamos al inicio del capítulo, el modelo de Ross-Macdonald es apto para un horizonte de tiempo corto, correspondiente a un brote epidémico en el cual podemos despreciar los efectos demográficos. Ahora, vamos a analizar el problema de control óptimo para una enfermedad que puede ser endémica, donde consideramos los nacimientos y muertes en ambas poblaciones. Para ello, cambiaremos la dinámica del modelo de Ross-Macdonald por la del modelo SIR-SI descrito en la Sección 2.3.

4.3. Control óptimo para el modelo SIR-SI

Consideremos el modelo SIR-SI descrito en la Sección 2.3, que proporciona una buena aproximación de la dinámica de transmisión del dengue, al considerar la clase de personas recuperadas. Vamos a abordar el problema que busca minimizar los costos de la infección y los costos de la aplicación de las dos estrategias de control mencionadas en la Sección 4.2. Adicionalmente, vamos a considerar si deseamos maximizar el número de personas sanas al final de la intervención (política de prevención de la enfermedad).

4.3.1. Planteamiento del problema

Vamos a considerar, al igual que antes, las mismas estrategias de control. Manteniendo nuestra notación, ellos son:

- i) $u_m(t)$ la variable de control que aumenta la mortalidad de los mosquitos (tasa de mortalidad debida al control químico);
- ii) $u_\alpha(t)$ la variable de control que disminuye la tasa de picadura del mosquito sobre los humanos (factor de reducción de la tasa de picadura).

Sean $T > 0$, el horizonte de tiempo, A_1, A_2, A_3, A_4 las constantes positivas que representan los costos: de tener personas enfermas, de tener mosquitos enfermos, de aplicación de cada uno de los controles, respectivamente y $K \geq 0$ la constante que determina que tanto peso en el funcional objetivo tiene el número de personas susceptibles al final del periodo. El problema es:

Minimizar

$$J(u_m, u_\alpha) = \int_0^T [A_1 h_I(t) + A_2 m_I(t) + A_3 u_m^2(t) + A_4 u_\alpha^2(t)] dt - K h_S(T) \quad (4.17a)$$

sujeto a la dinámica

$$\begin{aligned} \frac{dm_I}{dt} &= \alpha \left(1 - u_\alpha(t)\right) p_m (1 - m_I(t)) h_I(t) - \left(\delta_m + u_m(t)\right) m_I(t); & m_I(0) &= m_{I0}, \\ \frac{dh_S}{dt} &= \delta_h \left(1 - h_S(t)\right) - \alpha \left(1 - u_\alpha(t)\right) p_h \xi h_S(t) m_I(t); & h_S(0) &= h_{S0}, \\ \frac{dh_I}{dt} &= \alpha \left(1 - u_\alpha(t)\right) p_h \xi h_S(t) m_I(t) - \left(\gamma + \delta_h\right) h_I(t); & h_I(0) &= h_{I0}, \end{aligned} \quad (4.17b)$$

con

$$0 \leq u_m(t) \leq \bar{u}_m < 1, \quad \forall t \in [0, T], \quad (4.17c)$$

$$0 \leq u_\alpha \leq \bar{u}_\alpha < 1, \quad \forall t \in [0, T]. \quad (4.17d)$$

Nótese que si $K \neq 0$, tendremos una condición terminal en nuestro funcional objetivo para la variable de estado $h_S(t)$ [23].

4.3.2. Existencia de controles óptimos

De nuevo, la existencia de la solución óptima se tienen por el el Teorema 4.1 y el Corolario 4.1 del Capítulo III en Fleming and Rishel [20].

- i) El conjunto de soluciones de (4.17b) es no vacío y acotado para todo par de controles $(u_m(t), u_\alpha(t)) \in [0, \bar{u}_m] \times [0, \bar{u}_\alpha]$.
- ii) El conjunto de controles $[0, \bar{u}_m] \times [0, \bar{u}_\alpha]$ es cerrado y convexo en \mathbb{R}^2 .
- iii) Tanto el conjunto de condiciones iniciales (m_{I0}, h_{S0}, h_{I0}) , como el conjunto de estados terminales $(m_I(T), h_S(T), h_I(T))$ son compactos.
- iv) El sistema (4.17b) es lineal respecto a las variables de control u_m y u_α .
- v) El integrando del funcional objetivo en (4.17a), es convexo con respecto a $u_m(t)$ y u_α , y satisface

$$A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_3 u_m^2(t) + A_4 u_\alpha^2(t) \geq A \left(u_m^2(t) + u_\alpha^2(t) \right), \quad A = \frac{1}{2}(A_3 + A_4).$$
- vi) La función $L(h_S(T)) = -Kh_S(T)$ es continua.

Las condiciones (i)-(vi) indican que las hipótesis (a), (b), (c) del Teorema 4.1 y las hipótesis (d'), (e') del Corolario 4.1 de Fleming and Rishel [20] se satisfacen. Con esto se garantiza la existencia de un par de controles $(u_m^*(t), u_\alpha^*(t))$ como en (4.17c) y (4.17d) que maximizan a (4.17a).

4.3.3. Caracterización de controles óptimos

Denotemos por λ_1 , λ_2 y λ_3 las variables adjuntas. Aplicando el Principio del Máximo de Pontryagin [36], se transforma (4.17) en el problema de minimización puntual con respecto a (u_m, u_α) del Hamiltoniano \mathcal{H}

$$\begin{aligned} \mathcal{H} = & A_1 h_I + A_2 m_I + A_3 u_m^2 + A_4 u_\alpha^2 + \lambda_1 \left[\alpha (1 - u_\alpha) p_m (1 - m_I) h_I - (\delta_m + u_m) m_I \right] \\ & + \lambda_2 \left[\delta_h (1 - h_S) - \alpha (1 - u_\alpha) p_h \xi h_S m_I \right] + \lambda_3 \left[\alpha (1 - u_\alpha) p_h \xi h_S m_I - (\gamma + \delta_h) h_I \right]. \end{aligned}$$

Proposición 14 (Caracterización de control óptimo). *Para la pareja de controles óptimos $(u_m^*(t), u_\alpha^*(t))$, y sus correspondientes estados $(m_I^*(t), h_S^*(t), h_I^*(t))$ de (4.17b), que minimizan el funcional (4.17a), sobre $[0, \bar{u}_m] \times [0, \bar{u}_\alpha]$, existen las variables adjuntas λ_1 , λ_2 y λ_3 que satisfacen*

$$\begin{aligned} \lambda_1' &= -A_2 + \lambda_1 \left[\alpha p_m (1 - u_\alpha) h_I + \delta_m + u_m \right] \\ &\quad + \lambda_2 \left[\alpha p_h \xi (1 - u_\alpha) h_S \right] - \lambda_3 \left[\alpha p_h \xi (1 - u_\alpha) h_S \right], \\ \lambda_2' &= \lambda_2 \left[\alpha p_h (1 - u_\alpha) \xi m_I + \delta_h \right] - \lambda_3 \left[\alpha p_h (1 - u_\alpha) \xi m_I \right], \\ \lambda_3' &= -A_1 - \lambda_1 \left[p_m (1 - u_\alpha) (1 - m_I) \right] + \lambda_3 \left[\gamma + \delta_h \right], \end{aligned} \tag{4.18a}$$

con las condiciones de transversalidad:

$$\lambda_1(T) = \lambda_3(T) = 0 \quad y \quad \lambda_2(T) = -K. \tag{4.18b}$$

Además, $(u_m^*(t), u_\alpha^*(t))$ están dados por:

$$\begin{aligned} u_m^*(t) &= \min \left(\bar{u}_m, \max \left(\frac{\lambda_1(t) m_I^*(t)}{2A_3}, 0 \right) \right), \\ u_\alpha^*(t) &= \min \left(\bar{u}_\alpha, \max \left(\frac{\alpha \left[p_m (1 - m_I^*(t)) h_I^*(t) \lambda_1(t) + p_h \xi m_I^*(t) h_S^*(t) (\lambda_3(t) - \lambda_2(t)) \right]}{2A_4}, 0 \right) \right). \end{aligned} \tag{4.19}$$

La demostración de la Proposición 14 es similar a la demostración de la de la Proposición 11 y está omitida aquí.

Hasta ahora, en los problemas de control óptimo hemos considerado el caso ideal de recursos ilimitados para la implementación de uno o dos de las estrategias de control. En la siguiente sección vamos a abordar una situación más realista, cuando los recursos para la implementación del control son limitados.

4.4. Recursos Limitados en el Tiempo para el Control

Ahora, nos ocuparemos de un tema de preocupación bastante real, y para el que la modelización matemática tiene mucho que ofrecer. Se trata de la implementación de estrategias de control durante un brote epidémico cuando se tienen recursos limitados. Generalmente, durante el brote epidémico de una enfermedad infecciosa, las autoridades de salud pública de la localidad, pueden disponer de determinada cantidad de recursos para la intensificación de medidas de control, como por ejemplo la pulverización de insecticida, suministro de repelentes, toldillos, entre otros, con el propósito de mitigar el impacto sobre la población humana. Veamos como podemos modelar esta nueva situación, de tal forma que podamos optimizar dichos recursos disponibles.

4.4.1. Planteamiento del problema

Vamos a modificar el problema de control óptimo (4.9) abordado en la Sección 4.2, para considerar el caso cuando se tienen recursos limitados para la pulverización del insecticida, introduciendo una restricción isoperimétrica [23]. Esto es, el nuevo problema de control óptimo a considerar es,

Minimizar

$$J(u_m) = \int_0^T [A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_3 u_m^2(t)] dt, \quad (4.20a)$$

sujeto a:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha p_m h(t)(1 - m(t)) - (\delta + u_m(t))m(t); & m(0) &= m_0, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t); & h(0) &= h_0, \end{aligned} \quad (4.20b)$$

con

$$0 \leq u_m(t) \leq \overline{u_m} < 1 - \delta, \quad t \in [0, T], \quad (4.20c)$$

y la condición (recursos limitados en el tiempo)

$$\int_0^T u_m(t) dt = B, \quad (4.20d)$$

donde $0 < B < \overline{u_m} \cdot T$.

4.4.2. Caracterización del control óptimo

Así como esta planteado el problema, no se puede usar el Principio del Máximo de Pontryagin para caracterizar la solución de (4.20). Podemos utilizar un simple truco para convertir este problema a una forma más familiar. Introducimos la variable de estado $z(t)$ y hacemos

$$z(t) = \int_0^t u_m(s) ds, \quad (4.21)$$

obteniéndose

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= u(t), \\ z(0) &= 0, \\ z(T) &= B. \end{aligned} \quad (4.22)$$

Luego, el problema (4.20) se transforma en:

Minimizar

$$J(u_m) = \int_0^T [A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_3 u_m^2(t)] dt, \quad (4.23a)$$

sujeto a:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha p_m h(t)(1 - m(t)) - (\delta + u_m(t))m(t); \quad m(0) = m_0, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t); \quad h(0) = h_0, \\ \frac{dz}{dt} &= u_m(t); \quad z(0) = 0, \quad z(T) = B, \end{aligned} \quad (4.23b)$$

con

$$0 \leq u_m(t) \leq \bar{u}_m < 1 - \delta, \quad t \in [0, T]. \quad (4.23c)$$

Este problema (4.23), podemos resolverlo usando el Principio del Máximo de Pontryagin. Sean λ_1 , λ_2 y λ_3 las variables adjuntas, el Hamiltoniano está dado por

$$H = \lambda_0 \left[A_1 h + A_2 m + A_3 u_m^2 \right] + \lambda_1 \left[\alpha p_m h (1 - m) - (\delta + u_m) m \right] \\ + \lambda_2 \left[\alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m (1 - h) - \gamma h(t) \right] + \lambda_3 u_m,$$

con $\lambda_0 \in \{0, 1\}$.

Las variables adjuntas λ_1 , λ_2 y λ_3 satisfacen

$$\begin{aligned} \lambda_1' &= -A_2 + \lambda_1(\alpha p_m h + \delta + u_m) - \lambda_2 \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} (1 - h), \quad \lambda_1(T) = 0, \\ \lambda_2' &= -A_1 - \lambda_1 \alpha p_m (1 - m) + \lambda_2(\alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m + \gamma), \quad \lambda_2(T) = 0, \\ \lambda_3' &= 0. \end{aligned} \quad (4.24)$$

No hay condición de transversalidad para la tercera ecuación en (4.24) y tenemos que

$$\lambda_3(t) = C. \quad (4.25)$$

Por la condición de optimalidad, tenemos que

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u_m} &= 2A_3 u_m - \lambda_1 m + \lambda_3, \\ &= A_3 u_m - \lambda_1 m + C = 0, \end{aligned} \quad (4.26a)$$

$$\Rightarrow u_m^*(t) = \frac{\lambda_1(t) m^*(t) - C}{2A_3}. \quad (4.26b)$$

Aquí, C debe escogerse de manera que se satisfagan las condiciones $z(0) = 0$ y $z(T) = B$.

Los problemas de control óptimo planteados en la Sección 4.2 y en la Sección 4.3 se resolverán numéricamente en la Parte II, en la Sección 5.4 y en la Sección 5.4.3.

4.5. Conclusiones y Comentarios del Capítulo

Usando el Principio del Máximo de Pontryagin, derivamos las condiciones necesarias de optimalidad y mostramos la existencia de la solución del problema de control óptimo de una enfermedad transmitida por vectores (mosquitos), considerando dos tipos de control: uno dirigido a reducir la tasa de picadura de los mosquitos sobre las personas y el otro para aumentar la mortalidad del mosquito.

Analizamos el problema del “mejor” control que minimiza los costos asociados a la infección y a la implementación de los controles, para dos escalas de tiempo. Una escala corta de tiempo, donde la dinámica del sistema no considera los efectos demográficos como nacimientos y muertes de las poblaciones. Y otra escala de tiempo más larga, donde incorporamos los nacimientos y muertes en ambas poblaciones. También, caracterizamos la solución óptima para el caso de la escala corta de tiempo, cuando se tienen recursos limitados. Por último, debemos mencionar, que todos los problemas de control óptimo planteados en capítulo, solo pueden resolver numéricamente. Las soluciones numéricas de (4.3), (4.17) y (4.20), las desarrollaremos en la Parte II de este documento, usando valores estimados de los parámetros del modelo Ross-Macdonald y el modelo SIR-SI a partir de los casos de dengue en la Cali.

Parte II

Caso de Estudio: el dengue en Santiago de Cali

Capítulo 5

Estrategias de Manejo del Dengue, sin Incertidumbres

5.1. Introducción

En la actualidad, el dengue es una enfermedad que constituye uno de los problemas más importantes en salud pública exclusivo de los países tropicales y subtropicales. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que entre los cerca de 2.5 billones de personas en situación de riesgo a nivel mundial, alrededor de 1.8 mil millones de (más del 70 %) reside en los países tropicales y subtropicales [15].

En 2010, la epidemia de dengue Colombia tuvo un costo estimado de 357 189 668 dólares, mientras que en 2012, un año endémico, los costos socioeconómicos totales de dengue fueron 313 437 342 dólares. Cuando se examina el costo de dengue para la nación, en 2012 el dengue representa 0.036 % del producto interno bruto de Colombia (PIB), el 0.03 % del presupuesto general de la nación y el 0.0385 % del presupuesto nacional de salud. La carga de la fiebre del dengue en Colombia expresada en DALYs¹, es de 3 990 DALYs durante una año endémico, en comparación con 57 017 DALYs, durante un año epidémico [27].

En los últimos decenios, la incidencia del dengue ha aumentado en todo el mundo, y gran parte de este aumento se atribuye a la expansión de la distribución geográfica de los cuatro serotipos del virus de dengue y sus vectores

¹Disability Adjusted Life Years, la suma de los años potenciales de vida perdidos debido a la prematura mortalidad y a los años de vida productiva perdidos por incapacidad.

transmisores, el más importante de los cuales es el *Aedes aegypti*, una especie predominante en la zona urbana. Según la Organización Panamericana de Salud (OPS), el incremento de los viajes aéreos, las condiciones climáticas, la urbanización no planificada, las dificultades en el abastecimiento de agua, sumados al deterioro de los programas de control del vector, la carencia de insecticidas con buena relación de costo-efectividad y la falta de educación sanitaria son algunos de los factores relacionados a la diseminación del *Aedes aegypti* y el incremento en la circulación de los cuatro serotipos del virus dengue [33].

En Cali, ubicado al sur occidente de Colombia y con una elevación promedio de 1000 msnm, el dengue es endémico, y de acuerdo a los registros de los últimos 20 años, se han observado picos epidémicos cada tres o cinco años, con picos epidémicos cada vez más grandes [38]. La Secretaria Municipal de Salud de Santiago de Cali, a través del Programa de Vigilancia Epidemiológica del Dengue, mantiene el monitoreo permanente de los casos de dengue, que en su mayoría son reportados por las entidades prestadoras del servicio de salud cuando se detectan clínicamente o por laboratorio. Con los casos reportados, el coordinador del programa de vigilancia epidemiológica, obtiene la serie de incidencia semanal de casos. Si se detecta que dicha serie está por fuera del llamado canal endémico, que se elabora con datos históricos, las autoridades de salud determinan si se declara o no la alerta de epidemia, y en qué medida se deben intensificar estrategias de control (como la aspersion de insecticida y la eliminación manual de criaderos del mosquito), especialmente en lugares donde se han detectado casos.

En este capítulo presentamos los resultados numéricos para el manejo viable y óptimo del dengue en Cali, basados en los resultados teóricos obtenidos en los Capítulos 3 y 4. Para ello, estimamos los parámetros de cada modelo descritos en el Capítulo 2, usando los datos de incidencia diaria suministrados por el Programa de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría Municipal de Salud de Santiago de Cali.

Esquema del capítulo

En la Sección 5.2, se presentan las estimaciones de los parámetros para el modelo de Ross-Macdonald y del modelo SIR-SI, que se obtienen solucionando el problema de mínimos cuadrados resultante de ajustar los datos observa-

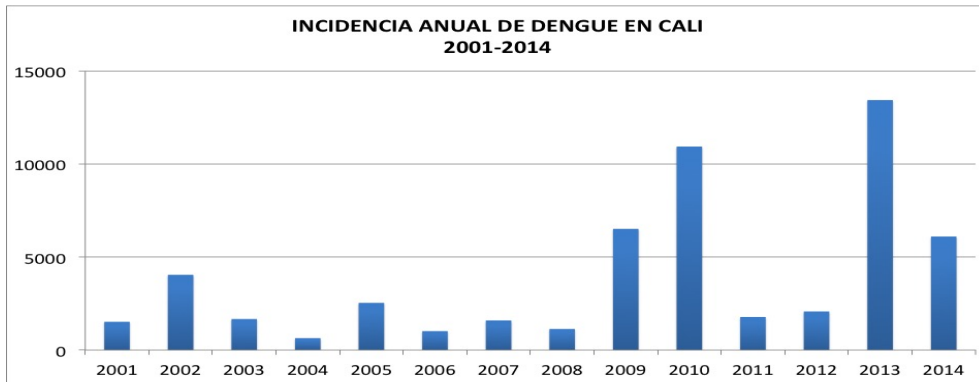


Figura 5.1: Incidencia diaria de dengue en Cali, de 2001 a 2014 (fuente: datos de la Secretaría de Salud Municipal).

dos durante el periodo seleccionado a la dinámica definida por el sistema de ecuaciones diferenciales de cada modelo. Con los valores estimados para los parámetros del modelo Ross-Macdonald, en la Sección 5.3, mostramos algunas soluciones numéricas del núcleo de viabilidad discutido en el Capítulo 3. En la Sección 5.4, mostramos los resultados numéricos de los problemas de control óptimo, estudiados en el Capítulo 4, cuando introducimos las estrategias de control dirigidas a aumentar la tasa de mortalidad y/o a reducir la tasa de picadura del mosquito. Todos estos resultados numéricos se obtuvieron usando el software MatLab. En la Sección 5.4.3, presentamos los resultados obtenidos con el toolbox GPOPS-II (véase su descripción en [34, 37]) para el problema de control óptimo con recursos limitados, discutido en la Sección 4.4. Y en la última Sección 5.5, presentamos las conclusiones del capítulo.

5.2. Ajuste de los Modelos a los Reportes Oficiales en Cali

En la Figura 5.1, se muestran los nuevos casos de dengue diarios (incidencia) reportados por el Programa de Vigilancia Epidemiológica del Dengue de la Secretaria Municipal de Santiago de Cali durante el 2001 al 2014. Podemos observar que los últimos brotes epidémicos se presentaron en los años 2002, 2005, 2007, 2010 y 2013, de acuerdo con la Secretaria Municipal de Salud.

En el resto de esta sección, presentaremos las estimaciones de los parámetros de cada uno de los modelos discutidos en el Capítulo 2, que se obtienen al ajustar los casos diarios de dengue en Cali a la dinámica de cada modelo. Primero, haremos el planteamiento general del problema de estimación de parámetros para modelos descritos por sistemas de ecuaciones diferenciales, y luego abordaremos los dos casos particulares: el modelo de Ross-Macdonald y el modelo SIR-SI.

Problema de estimación de parámetros

El problema de identificación o estimación de parámetros en modelos descritos por sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, consiste básicamente en lo siguiente.

Dado el conjunto de datos observados

$$\mathbb{O} = \{(t_i, \widehat{\mathbf{z}}_i) \in [t_0, t_N] \times \mathbb{R}^n | i = 0, \dots, N\} , \quad (5.1)$$

donde t_i corresponde a i -ésimo día, semana, mes, etc., y dado un sistema dinámico (o modelo)

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{z}}(t, \theta) &= \mathbf{f}(t, \mathbf{z}(t, \theta), \theta) , \\ \mathbf{z}(t_0, \theta_0) &= \widehat{\mathbf{z}}_0 , \end{aligned} \quad (5.2)$$

que depende del vector de parámetros $\theta \in \Theta \subset \mathbb{R}^k$, encontrar una estimación $\tilde{\theta}$ de θ , tal que la solución $\mathbf{z}(t, \tilde{\theta})$ de (5.2) sea aquella que mejor se ajuste a los valores del conjunto \mathbb{O} . La solución $\mathbf{z}(t, \theta)$ del problema de Cauchy (5.2) existe, es única y depende continuamente de t_0 y $\widehat{\mathbf{z}}_0$ si $\mathbf{f}(t, \mathbf{z}(t, \theta), \theta)$ es continua y globalmente Lipschitz con respecto a \mathbf{z} y θ ; pero en general, no se puede obtener en forma analítica.

Nosotros usaremos la formulación clásica de mínimos cuadrados no lineales para nuestro problema de estimación de parámetros (PEP). Esta es:

$$\begin{aligned} \min_{\theta \in \Theta} \varphi(\theta) &= \frac{1}{2} \sum_{i=0}^N (\mathbf{z}(t_i, \theta) - \widehat{\mathbf{z}}_i)^2 \quad t_0 \leq t_i \leq N , \\ \text{sujeto a:} & \\ \dot{\mathbf{z}}(t, \theta) &= \mathbf{f}(t, \mathbf{z}(t, \theta), \theta), \quad t \in [t_0, t_N] , \\ \mathbf{z}(t_0) &= \widehat{\mathbf{z}}_0 , \end{aligned} \quad (5.3)$$

donde $\widehat{\mathbf{z}}_0, \mathbf{z}, \widehat{\mathbf{z}}_i \in \mathbb{R}^n$, $\theta \in \mathbb{R}^k$; $\mathbf{f} : [t_0, t_n] \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^n$ representa la dinámica del sistema definida por un sistema n -dimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias, que depende del vector k -dimensional de parámetros desconocidos, θ . Además, se considera un conjunto de datos experimentales o mediciones $\{\widehat{z}_0, \widehat{z}_2, \dots, \widehat{z}_N\}$ del vector N -dimensional, que en nuestro caso representa la población observada de personas infectadas en los instantes $\{t_0, t_2, \dots, t_N\}$. El valor de $\widehat{\mathbf{z}}_0$ es el primer dato observado o medición para $i = 0$.

Dado que solo se tienen los casos nuevos de dengue por unidad de tiempo, no se tiene información respecto a cuantas personas se recuperan por día o por semana; convertimos los datos de incidencia diaria reportados por Programa de Vigilancia Epidemiológica del Dengue en Cali en datos de prevalencia diaria para el periodo escogido. En la literatura, encontramos que el estimativo de γ , la tasa de recuperación de los humanos infectados, oscila entre 0.083 y 0.142, lo cual corresponde a un periodo de infección en los humanos entre 7 y 12 días. Así que, decidimos asumir este parámetro como conocido e igual a

- i) $\gamma = 0,1$, para el modelo de Ross-Macdonald. Es decir, asumimos que el periodo de infección es de 10 días.
- i) $\gamma = 7/10$ para el modelo de SIR-SI. Esto es, el periodo de infección de aproximadamente 1.42 semanas que equivale a 10 días.

Bajo este supuesto, convertimos los datos de incidencia diaria o semanal reportados por Programa de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, en datos de prevalencia diaria o prevalencia semanal, según el caso, y así obtenemos los valores observados de la proporción de personas infectadas que corresponde a \widehat{z}_i , $i = 0, \dots, N$ en (5.3).

Un método iterativo para aproximar el vector θ^* que minimiza la función objetivo $\varphi(\theta)$ dada en (5.3), consiste en iniciar en un punto θ_0 (llamado parámetro inicial) y generar una sucesión de puntos $\theta_1, \theta_2, \dots$ la cual se espera que converja a θ^* . En la práctica, la sucesión termina después de un número finito m de iteraciones al satisfacer un cierto criterio de paro, y se acepta $\tilde{\theta} = \theta_m$ como una aproximación de θ^* .

Usando el toolbox de optimización de MatLab, se diseñó un algoritmo para resolver el problema de mínimos cuadrados planteado en (5.3). Para minimizar la función φ , usamos la función *lsqcurvefit*, que permite seleccionar entre

el algoritmo “*trust-region-reflective*”² o el algoritmo “*levenberg-marquardt*”³.

Con el propósito de establecer valores razonables para los intervalos de búsqueda del vector de parámetros θ , se realizó una revisión de la literatura sobre estudios entomológicos del mosquito *Aedes Aegypti*, como en [12, 28, 43] y de datos poblacionales para la ciudad de Cali.

5.2.1. Ajuste del Modelo de Ross-Macdonald

En el caso del modelo de Ross-Macdonald, decidimos usar los datos correspondientes a los brotes epidémicos que se dieron en el 2010 y 2013. En la Figura 5.2 se puede observar la incidencia semanal y el canal endémico para Cali, de 2009 a 2014.

Según la descripción dada en la Sección 2.2, tenemos que la proporción de mosquitos infectados y la proporción de personas infectadas, son las componentes de nuestro vector de estado \mathbf{z} en (5.3). Esto es,

$$\mathbf{z} = (m, h) .$$

El vector de parámetros $\theta \in \mathbb{R}^5$ sería

$$\theta = \left(\alpha, p_h, p_m, \frac{N_m}{N_h}, \delta \right) , \quad (5.4)$$

con α , p_h , p_m , $\frac{N_m}{N_h}$ y δ descritos en la Tabla 2.1, y $\mathbf{f} : \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^5 \rightarrow \mathbb{R}^2$ está dada por la expresión del lado derecho en (2.1).

Como no tenemos datos observados de la proporción diaria de mosquitos infectados, minimizamos las diferencias entre la prevalencia observada en humanos \hat{h} y la segunda componente del vector solución de estados h . Así que, el problema de mínimos cuadrados a resolver es

$$\min_{\theta \in \Theta} \varphi(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=0}^{60} (h(t_i, \theta) - \hat{h}_i)^2 , \quad (5.5a)$$

²Basado en el método de Newton reflectivo. Más detalles en [42]

³Escencialmente, se comporta como el método de gradiente lejos de la solución y como Gauss-Newton cerca de ella. Más detalles en [29]

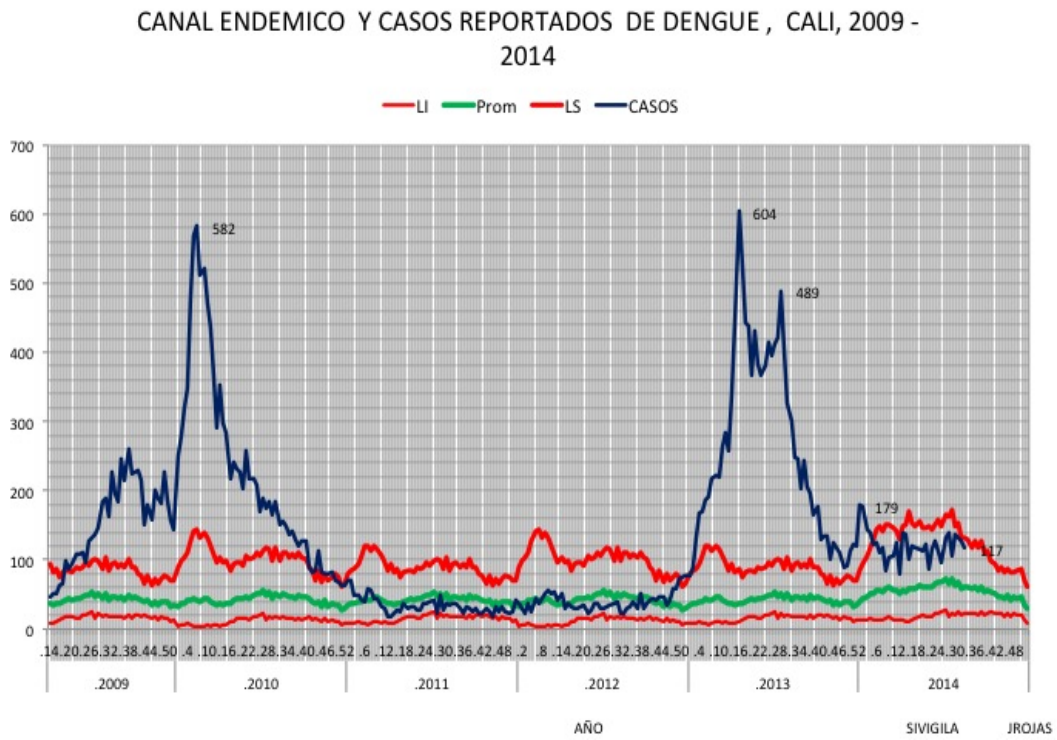


Figura 5.2: Canales endémicos y casos semanales de dengue en Cali, de 2009 a 2014. Fuente: SIVIGILA.

Parámetro	Descripción	Valor inicial	Rango
$\frac{N_m}{N_h}$	proporción de hembras por persona	1	[1, 5]
α	tasa de picadura	1	[0, 5]
p_m	probabilidad de infección de un mosquito	0.5	[0, 1]
p_h	probabilidad de infección de un humano	0.5	[0, 1]
δ	tasa de mortalidad natural de mosquitos	0.035	$[\frac{1}{30}, \frac{1}{15}]$

Tabla 5.1: Valor inicial e intervalos de búsqueda para las componentes del vector de parámetros θ definido en (5.4). Basados en [12, 28, 43].

sujeto a:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha p_m h(1 - m) - \delta m; & m(0) &= m_0, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(1 - h) - \gamma h; & h(0) &= \hat{h}_0, \end{aligned} \quad (5.5b)$$

con \hat{h}_0 correspondiente al primer elemento del conjunto de datos observados durante el brote epidémico.

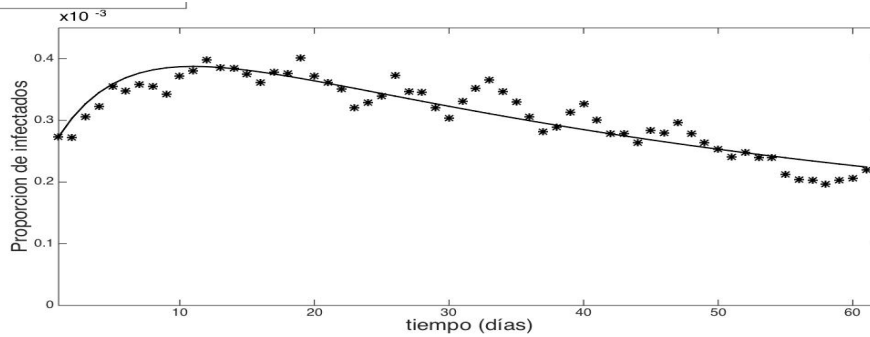
En la siguiente Tabla 5.1, se encuentran registrados los rangos de búsqueda y puntos iniciales para $\alpha, p_h, p_m, \frac{N_m}{N_h}$ y δ , que usamos en el código. Como lo mencionamos anteriormente, no se tiene información sobre la población de mosquitos, y se necesita la condición inicial (m_0, h_0) en (5.5b). Decidimos asumir que la proporción inicial de mosquitos es tres veces la proporción inicial de personas infectadas, esto es

$$(m_0, h_0) = (3\hat{h}_0, \hat{h}_0). \quad (5.6)$$

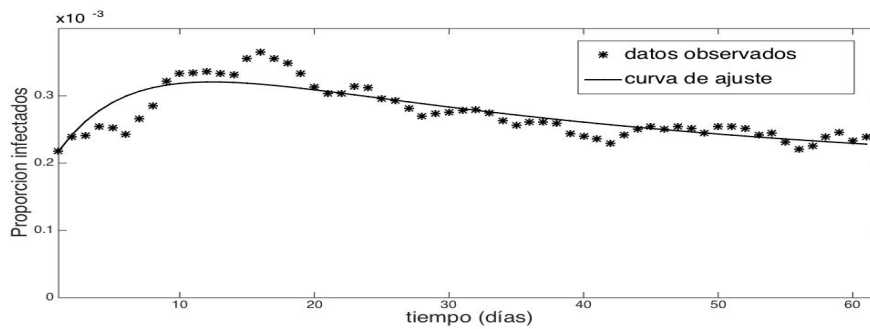
En la Figura 5.3, se observan las curvas de ajuste obtenidas para cada año, y en la Tabla 5.2 se registran los valores obtenidos para los parámetros, $\alpha, p_h, p_m, \frac{N_m}{N_h}$ y δ . Los asteriscos corresponden a los datos observados \hat{h}_i (proporción diaria de personas infectadas obtenida con los datos suministrados por la Secretaria Municipal de Salud). Y la curva de línea continua es la proporción de personas infectadas obtenida con el modelo de Ross-Macdonald, usando los valores estimados de los parámetros de la Tabla 5.2.

Reemplazando los valores dados en la Tabla 5.2 en (2.5), tenemos que el número reproductivo básico R_0 es:

$$R_0|_{2010} = 1,1104, \quad R_0|_{2013} = 1,2887. \quad (5.7)$$



(a) Brote de 2010



(b) Brote de 2013

Figura 5.3: Proportión de personas infectadas con el virus del dengue obtenida al ajustar el modelo de Ross-Macdonald a los casos diarios de los brotes epidémicos de 2010 (a) y de 2013 (b), en Cali.

Parámetro	2010	2013
$\frac{N_m}{N_h}$	1.0359	1.0087
α	0.3365	0.3600
p_m	0.1532	0.2128
p_h	0.2287	0.1990
δ	0.0333	0.0333

Tabla 5.2: Valores estimados de los parámetros del modelo de Ross-Macdonald, obtenidos al ajustar los casos observados en los brotes epidémicos de 2010 y de 2013, en Cali.

5.2.2. Ajuste del modelo SIR-SI

En el caso del modelo SIR-SI decidimos usar los datos de incidencia semanal del 2010 y del 2011, es decir $t_1 = 1, \dots, 52$. Se seleccionaron estos dos años, porque queríamos comparar dos situaciones, a saber:

- i) brote epidémico declarado en el 2010,
- ii) ausencia de brote en 2011 (véase Figura 5.2).

Consideremos el modelo SIR-SI dado en (2.13). El vector de estados \mathbf{z} es

$$\mathbf{z} = (m_I, h_S, h_I),$$

\widehat{h}_i es la proporción observada de personas infectadas en la semana i , el vector de parámetros $\theta \in \mathbb{R}^6$ es

$$\theta = (\alpha, p_h, p_m, \xi, \delta_m, \delta_h), \quad (5.8)$$

con $\alpha, p_h, p_m, \xi, \delta_m$ y δ_h descritos en la Tabla 2.2, y $\mathbf{f} : \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^6 \rightarrow \mathbb{R}^3$ está dada por la expresión del lado derecho en (2.13). Así que, ahora el problema de mínimos cuadrados a resolver es

$$\min_{\theta \in \Theta} \varphi(\theta) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{52} (h_I(t_i, \theta) - \widehat{h}_{Ii})^2, \quad (5.9a)$$

sujeta a:

$$\begin{aligned} \frac{dm_I}{dt} &= \alpha p_m (1 - m_I) h_I - \delta_m m_I; & m_I(0) &= m_{I0}, \\ \frac{dh_S}{dt} &= \delta_h (1 - h_S) - \alpha p_h \xi h_S m_I; & h_S(0) &= h_{S0}, \\ \frac{dh_I}{dt} &= \alpha p_h \xi h_S m_I - (\gamma + \delta_h) h_I; & h_I(0) &= \widehat{h}_{I0}, \end{aligned} \quad (5.9b)$$

con \widehat{h}_{I0} correspondiente al primer elemento del conjunto de datos observados durante el 2010 ó 2011, según el caso.

De manera similar que para el modelo de Ross-Macdonald, se necesita la condición inicial (m_{I0}, h_{S0}, h_{I0}) en (5.9b). Decidimos asumir,

Parámetro	Descripción	Valor inicial	Rango
α	tasa de picadura	1	$[0, 35]$
p_m	probabilidad de infección del mosquito	0.5	$[0, 1]$
p_h	probabilidad de infección del humano	0.5	$[0, 1]$
δ_m	tasa de mortalidad natural de mosquitos	0.035	$[\frac{1}{4}, \frac{1}{2}]$
δ_h	tasa de mortalidad natural de humanos	1/3380	$[\frac{1}{3120}, \frac{1}{3848}]$
$\xi = \frac{\Lambda_m \delta_h}{\delta_m \Lambda_h}$	proporción de mosquitos por persona	1	$[0, 10]$

Tabla 5.3: Valor inicial e intervalos de búsqueda para las componentes del vector de parámetros θ definido en (5.8). Basados en [12, 28, 43].

i) para el año 2010:

$$h_{I0} = \widehat{h}_{I0}, \quad m_{I0} = 3\widehat{h}_{I0}, \quad h_{S0} = 1 - h_{I0}; \quad (5.10)$$

dado que no tenemos información, decidimos asumir que al inicio no hay personas recuperadas;

ii) para el año 2011:

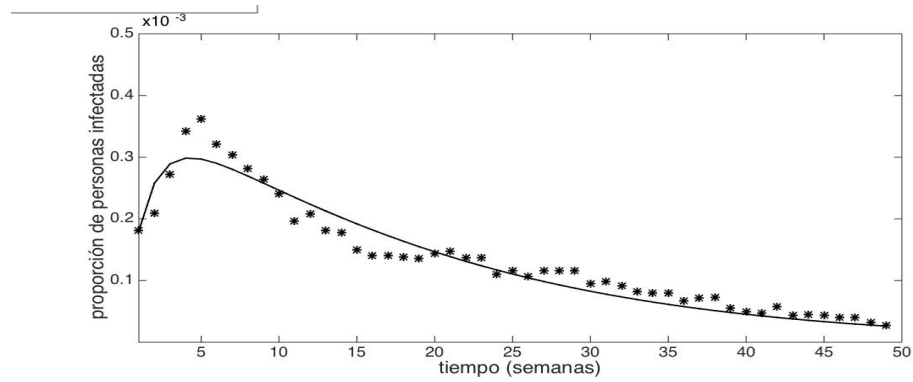
$$h_{I0} = m_{I0} = \widehat{h}_{I0}, \quad h_{S0} = 1 - h_{I0}. \quad (5.11)$$

En la Tabla 5.3, se encuentran registrados los rangos de búsqueda y puntos iniciales para $\alpha, p_h, p_m, \xi, \delta_m$ y δ_h .

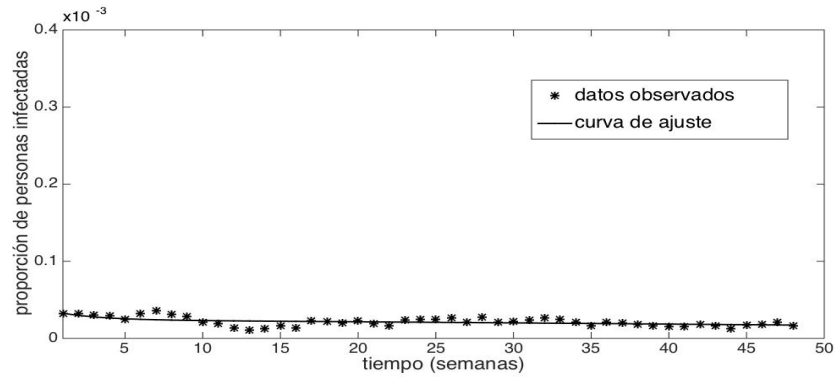
En la Figura 5.4, se observan los resultados obtenidos para cada año, y en la Tabla 5.4 se registran los valores obtenidos para los parámetros, $\alpha, p_h, p_m, \xi, \delta_m$ y δ_h . Los asteriscos corresponden a los datos observados \widehat{h}_i (proporción semanal de personas infectadas obtenida con los datos suministrados por la Secretaría Municipal de Salud). Y la curva de línea continua es la población de personas obtenidas con el modelo SIR-SI, usando los valores estimados de los parámetros de la Tabla 5.4.

Reemplazando los valores dados en la Tabla 5.4 en (2.17), tenemos que el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 es:

$$\mathcal{R}_0|_{2010} = 1,1747, \quad \mathcal{R}_0|_{2011} = 1,0111. \quad (5.12)$$



(a) Año 2010



(b) Año de 2011

Figura 5.4: Proporción de personas con dengue obtenida al ajustar el modelo SIR-SI a los casos semanales de 2010 y de 2011.

Parámetro	2010	2011
α	1.55628	0.88635
p_m	0.16084	0.52040
p_h	0.15877	0.06272
ξ	1.01040	1.0000
δ_m	0.45163	0.25016
δ_h	0.00026	0.00025

Tabla 5.4: Valores estimados de los parámetros del modelo SIR-SI, obtenidos al ajustar los datos observados de 2010 y de 2011.

5.3. Núcleo de Viabilidad del Modelo de Ross-Madonald Ajustado a Cali

En esta sección, presentamos los resultados numéricos de la solución del problema de viabilidad para modelo de Ross-Macdonald, discutido en el Capítulo 3. Las soluciones numéricas las obtuvimos con el algoritmo que implementamos en MatLab para graficar el núcleo de viabilidad en el caso medio, esto es cuando \bar{H} satisface la restricción media (3.42). Una breve descripción de este algoritmo está dada a continuación.

Algoritmo para graficar el núcleo de viabilidad, cuando \bar{H} satisface (3.42)

Paso 1: Establecemos los valores para \bar{H} y \bar{u} . ;

Paso 2: Verificamos que \bar{H} satisface (3.42) y calculamos el valor de \hat{m} usando (3.26). ;

Paso 3: Resolver la ecuación diferencial dada en (3.43b). Recordemos que la solución de esta ecuación, es la frontera superior derecha del núcleo ;

Paso 4: Graficar el segmento de recta que une los puntos $(0, \bar{H})$ y (\hat{m}, \bar{H}) y la curva solución obtenida en el paso anterior.;

Por (3.2), al usar los valores de los parámetros del modelo los registrados en la Tabla 5.2, tenemos que:

Parámetro	2010	2013
A_m	0.0515	0.0766
A_h	0.0797	0.0722

Tabla 5.5: Valores estimados A_m y A_h para el 2010 y el 2013.

Vamos a considerar dos alternativas para la máxima tasa de mortalidad debida a la aspersión del insecticida,

(1) un insecticida que tiene poca letalidad, esto es $\bar{u}=0.2$

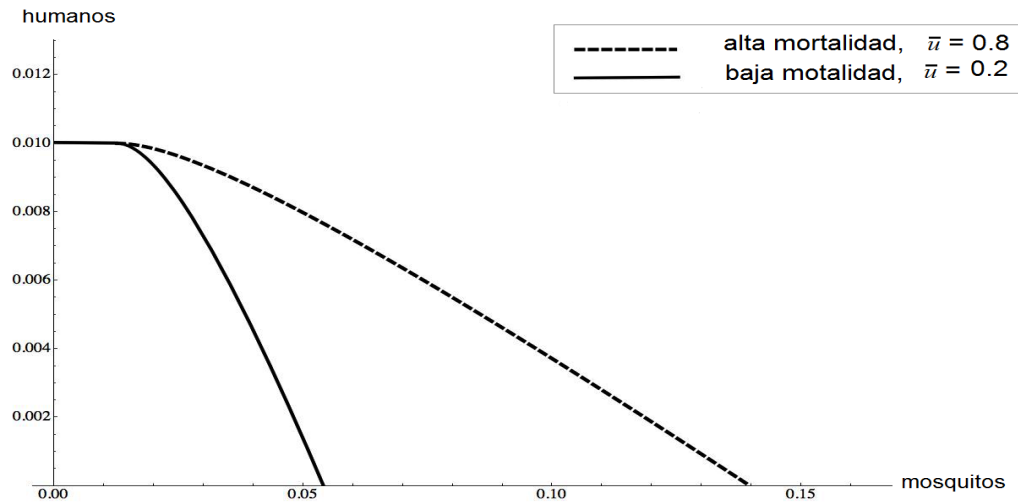


Figura 5.5: Núcleos de viabilidad con $\bar{u} = 0.2$ y $\bar{u} = 0.8$, cuando la proporción máxima de personas infectadas no debe exceder el 1%. Año 2010.

(2) un insecticida que tiene alta letalidad, esto es $\bar{u} = 0.8$.

5.3.1. Brote epidémico de 2010

Usando los valores de A_m y A_h para el año 2010 dados en la Tabla 5.5, en la Figura 5.5 mostramos el núcleo de viabilidad cuando $\bar{H} = 0.01$, es decir la proporción máxima de personas infectadas es 1%. La curva en línea discontinua corresponde al insecticida con alta letalidad, y la curva de línea continua al insecticida de poca letalidad. Nótese que, si la máxima letalidad del insecticida es alta (línea discontinua), el núcleo se ensancha. Esto era de esperarse, pues con la aspersion de la misma cantidad de insecticida se eliminan más mosquitos.

En la Figura 5.6, mostramos diferentes núcleos de viabilidad obtenidos al aumentar el valor del umbral \bar{H} . Aquí, consideramos el uso de un insecticida con alta letalidad, esto es $\bar{u} = 0.8$.

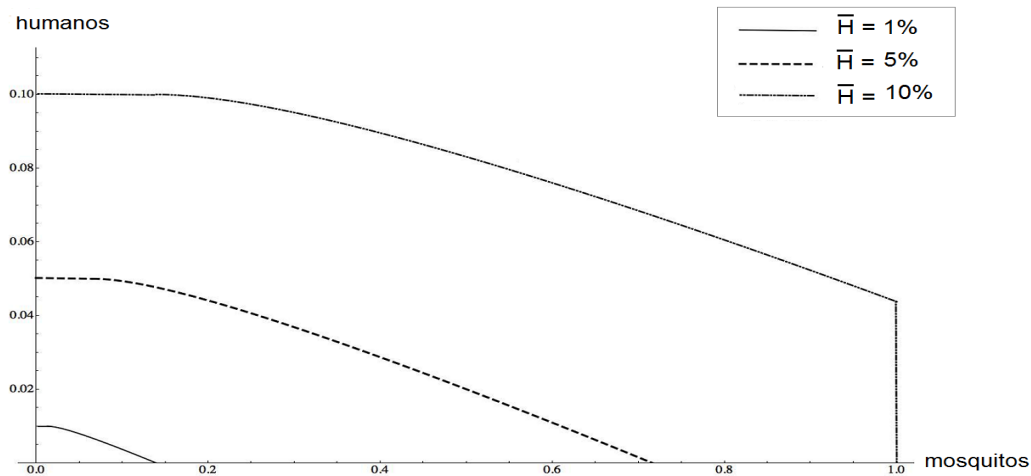


Figura 5.6: Núcleos de viabilidad para tres valores del umbral \bar{H} , con $\bar{u}=0.8$. Año 210.

5.3.2. Brote epidémico de 2013

Usando los valores de A_m y A_h para el 2013, dados en la Tabla 5.5, la Figura 5.7 corresponde al núcleo de viabilidad cuando $\bar{H} = 0.01$. De nuevo, se observa que el núcleo de viabilidad cuando la letalidad del insecticida es alta, es mas grande que cuando la letalidad del insecticida es baja (véase curva con línea discontinua).

La Figura 5.8 presenta los núcleos de viabilidad al aumentar el valor del límite superior para la proporción de personas infectadas \bar{H} . Aquí, $\bar{u}=0.8$ Notemos que, cuando se impone el mismo umbral para la proporción de infectados, el núcleo de viabilidad para el año 2013 es un poco más grande que para el 2010 (véasen Figuras 5.5 y 5.7).

En la Figura 5.9[controles], se puede observar la gráfica de dos posibles controles viables (discutidos en la Sección 3.5)

- i) uno cuando por todo el tiempo se usa la cota máxima del control, esto es $u(t) = \bar{u}$, $\forall t > 0$. Este control corresponde a la curva de línea continua.

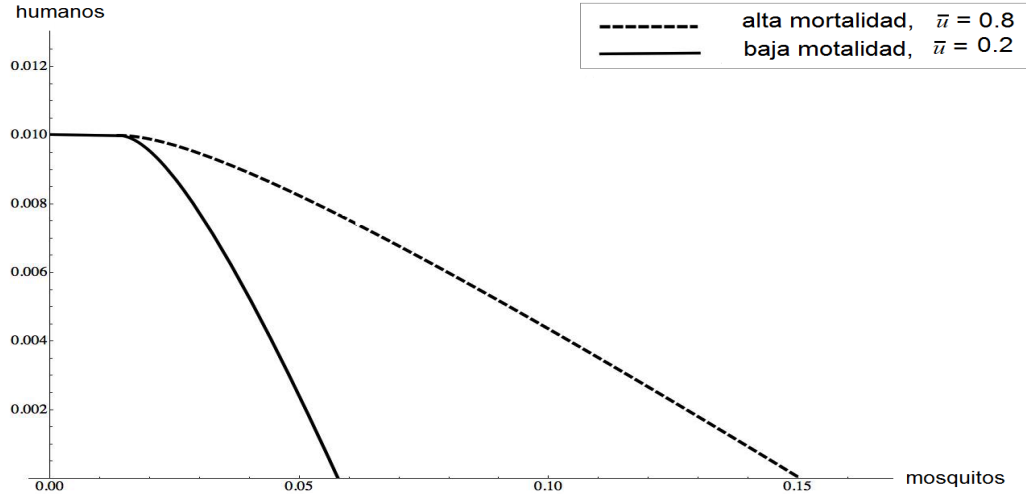


Figura 5.7: Núcleos de viabilidad con $\bar{u} = 0.2$ y $\bar{u} = 0.8$, cuando $\bar{H} = 1\%$. Año 2013.

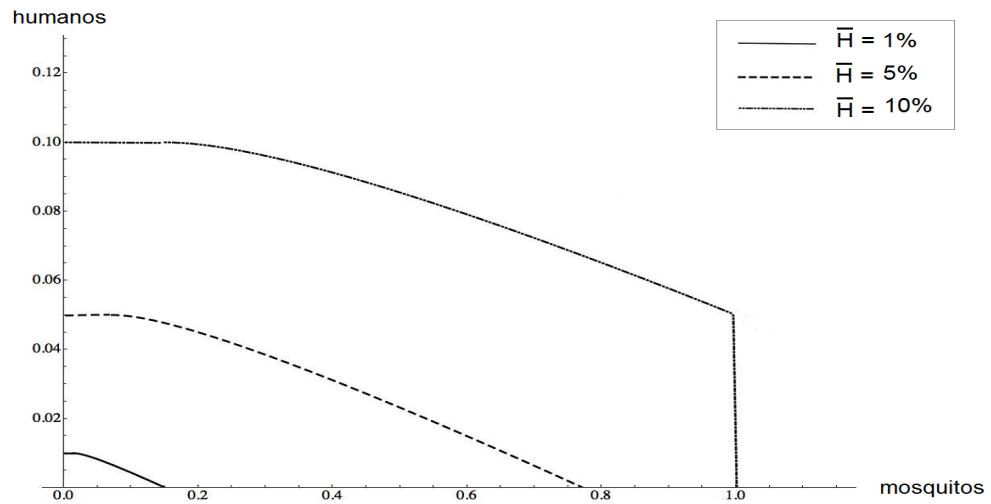


Figura 5.8: Núcleos de viabilidad para tres valores del umbral \bar{H} , con $\bar{u} = 0.8$. Año 2013.

- ii) El otro cuando usamos el control dado por la expresión (3.47), siendo d_t la distancia euclidiana. Este control corresponde a la curva de línea discontinua.

Cuando tomamos una condición inicial en el núcleo de viabilidad (considérese en la Figura 5.7 la línea discontinua), en la Figura 5.9 (b) se pueden observar las proporciones de personas infectadas obtenidas con estos dos controles. La curva de línea continua corresponde a $u(t) = \bar{u}$, $\forall t > 0$. Y la curva de línea discontinua corresponde al control dado en (3.47).

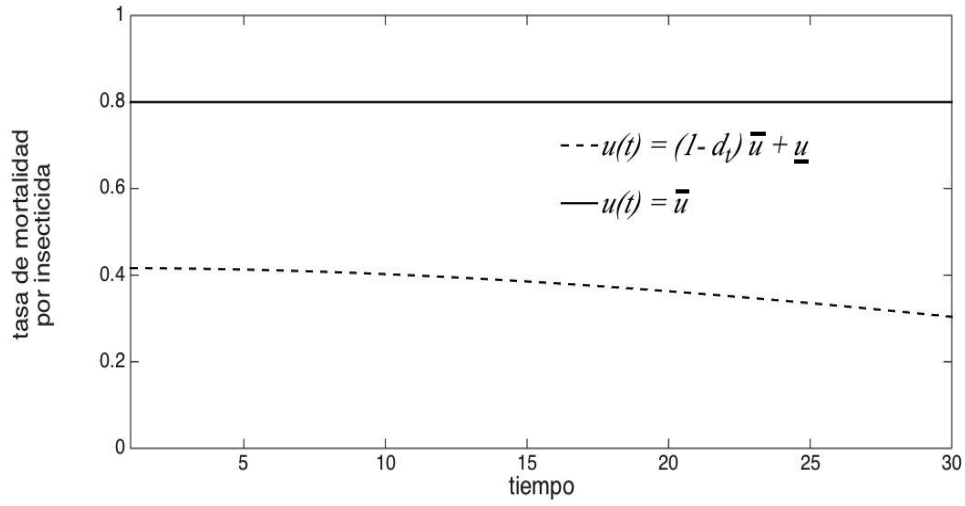
Aunque con ambos controles la proporción de personas infectadas siempre está muy por debajo del umbral \bar{H} (véase Figura 5.9), a la hora de considerar los costos asociados a la implementación del control, convendría usar el control dado en (3.47). Al fin de cuentas, con ambos se satisface la restricción de mantener por debajo del 1% la proporción de personas infectadas.

5.4. Control Óptimo para el Dengue

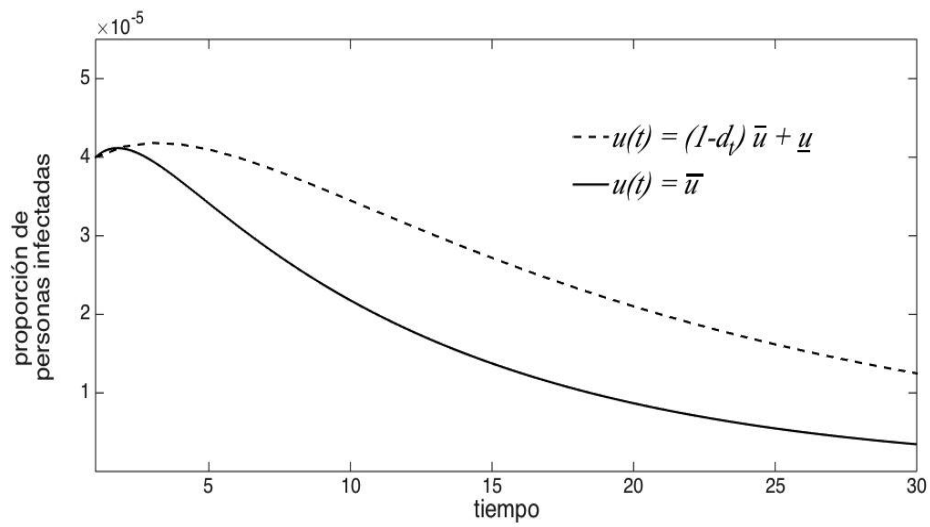
Como vimos en el Capítulo 2, para la modelación matemática de la propagación de una enfermedad infecciosa transmitida por vectores, como el dengue, hemos considerado dos tipos de modelos: epidémico (Ross-Macdonald) y endémico (SIR-SI). Así que, los resultados numéricos que presentamos están divididos en dos contextos.

- i) Un brote epidémico, donde usamos el modelo de Ross-Macdonald en una escala corta de tiempo. Aquí, las unidades del tiempo son días y el horizonte de tiempo es $T = 30$ días. Recordemos que el valor estimado del esperanza de vida del mosquito para el modelo de Ross-Macdonald es de aproximadamente 30 días.
- ii) El otro, bajo un contexto endémico, donde consideramos el modelo SIR-SI. Aquí el tiempo se mide en semanas y el horizonte de tiempo es $T = 52$ (equivalente a un año).

En esta sección mostramos los resultados numéricos obtenidos para los diferentes problemas de control óptimo discutidos en las Secciones 4.2 y 4.3. La solución numérica de cada uno de los problemas de control óptimo, se obtuvo con el algoritmo de barrido hacia adelante y hacia atrás, que implementamos en MatLab para cada problema particular. El algoritmo para el modelo de Ross-Macdonald lo podemos resumir de la siguiente manera:



(a) Controles viables



(b) Personas infectadas

Figura 5.9: Dos controles viables y sus correspondientes estados viables.

Algoritmo barrido hacia adelante y hacia atrás

Paso 1: Hacer una aproximación inicial para la variable de control $\vec{u} = (u_m, u_\alpha)$ y seleccionar la condición inicial de la variable de estado (m_0, h_0) ;

for $k = 1$ *hasta converger* **do**

Paso 2: Usando la condición inicial (m_0, h_0) , resolver el sistema de las ecuaciones de estado (m, h) dado en (4.3b) hacia adelante en el tiempo ;

Paso 3: Resolver el sistema adjunto descrito en (4.7) para las variables de coestado (λ_1, λ_2) hacia atrás en el tiempo, con las condiciones de transversalidad $\lambda_1(0) = \lambda_2(0) = 0$;

Paso 4: Actualizar \vec{u} introduciendo los nuevos valores de (m, h) y (λ_1, λ_2) en la caracterización del control óptimo, dada en (4.8) ;

Paso 5: Chequear la condición de convergencia

$$\epsilon ||\vec{u}|| - ||\vec{u} - \vec{u}_{old}|| \geq 0$$

y similarmente para $m, h, \lambda_1, \lambda_2$, donde $\epsilon > 0$ es la tolerancia numérica dada.

En el caso del modelo SIR-SI, el algoritmo es similar. Solo debemos realizar dos cambios

- i) en el Paso 2, el sistema de ecuaciones que resolvemos es el dado en (4.17b),
- ii) y en el Paso 3, el sistema de ecuaciones que resolvemos es el dado en (4.18).

Con el propósito de establecer valores para la constante A_1 en (4.3a) y (4.17a) (asociada al costo de infección en los humanos), tanto para el modelo de Ross-Macdonald, como para el modelo SIR-SI realizamos una revisión de la literatura sobre los costos generados por la fiebre del dengue para Colombia, y en particular Cali. Los dos estudios más recientes que encontramos fueron los siguientes.

- a) Un estudio sobre la carga socioeconómica de la fiebre del dengue, presentado por el profesor R. Castro [27]. En este, se determinó que en Colombia, el costo promedio del tratamiento por evento dengue en 2010

fue de 292 dólares para un caso ambulatorio del dengue, 600 dólares por caso hospitalizado y 1 975 dólares por cada caso de dengue grave.

- b) El otro estudio, sobre el impacto económico del dengue en Colombia en el periodo 2000-2010, estimó que el costo promedio del paciente con dengue fue 599 dólares [5].

Tomando como referencia el estimativo del costo para un caso ambulatorio dado por Castro en su reporte, asumiremos:

- i) $A_1 = 655^4$ en el funcional (4.3a).
 ii) $A_1 = 4585^5$ en el funcional (4.17a). Este valor resulta de multiplicar el peso diario de 655 por el número de días de una semana.

5.4.1. Manejo óptimo de un brote epidémico

A continuación presentamos los resultados numéricos obtenidos para cada uno de los problemas de control óptimo que estudiamos en la Sección 4.2, usando la dinámica del modelo de Ross-Macdonald. Recordemos que, asumimos $A_1 = 655$ (costo diario asociado a la infección en la población humana) y $T = 30$ (según el valor estimado de la tasa de mortalidad para los mosquitos, su esperanza de vida promedio es de 30 días).

Aspersión de insecticida

Consideremos el problema planteado en (4.9). Para fijar la máxima tasa de mortalidad debida a la fumigación, se realizó una revisión bibliográfica sobre estudios del efecto de insecticidas en el mosquito y encontramos que la tasa de letalidad de un insecticida varia entre el 20 % y el 98 % (véase [6] y [39]). Decidimos comparar numéricamente dos estrategias.

- *Estrategia 1:* un insecticida con baja letalidad y barato, esto es $\overline{u_m} = 0,2$ en (4.9c). Vamos a asumir que el costo de la aspersión con un insecticida de poca letalidad es 20 veces menos que el asociado a una persona infectada, es decir $A_3 = 32,75$ en (4.9a).

⁴en cientos de dólares

⁵en cientos de dólares

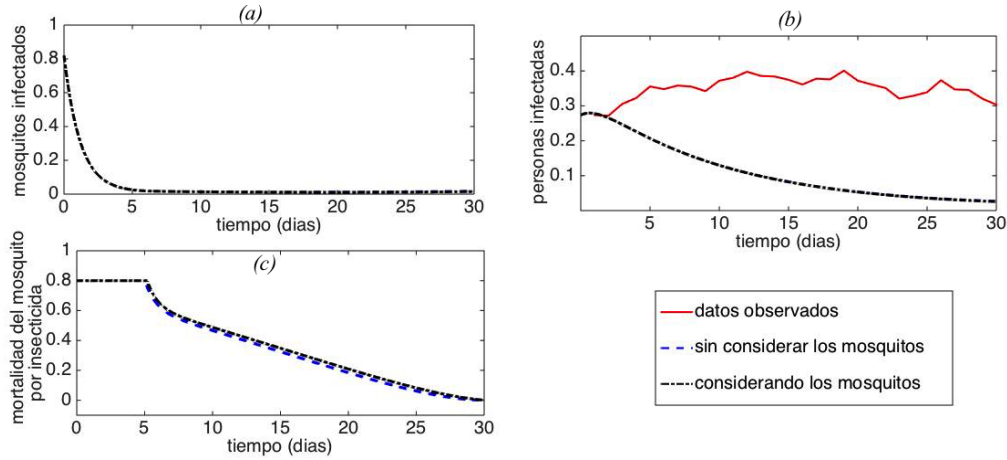


Figura 5.10: Soluciones óptimas de (4.9) con la *Estrategia 2*. La curva con línea discontinua corresponde a $A_2 = 0$ (despreciar el costo del mosquito infectado) y la curva de línea con segmento y punto corresponde a $A_2 = 131$ (considerar el costo del mosquito infectado).

- *Estrategia 2*: un insecticida con alta letalidad y costoso, esto es $\overline{u_m} = 0,8$ en (4.9c). Vamos a asumir que el costo unitario de la aspersión de este insecticida es el doble del costo unitario de la aspersión con un insecticida de poca letalidad, esto es $A_3 = 65,5$ en (4.9a).

Con el propósito de observar el efecto del costo de la proporción de mosquitos infectados en el integrando (4.9a), decidimos comparar dos situaciones: una donde se desprecia el costo del mosquito infectado, es decir $A_2 = 0$; y la otra donde consideramos el costo de la proporción de mosquitos infectados, asumimos $A_2 = 131$. En la Figura 5.10, se observa que prácticamente no existe diferencia en los estados óptimos (proporciones de mosquitos y de personas infectadas), entre considerar o no el costo diario del mosquito infectado en el funcional (4.9a) que está siendo minimizado.

Dados los resultados anteriores, de aquí en adelante vamos a asumir que el costo diario de un mosquito infectado es cero, esto es $A_2 = 0$.

En la Figura 5.11, se visualiza el resultado obtenido para ambas estrategias. La curva con línea discontinua corresponde a la *Estrategia 2* y la curva de segmento y punto a la *Estrategia 1*. Se observa que con ambas estrategias, la

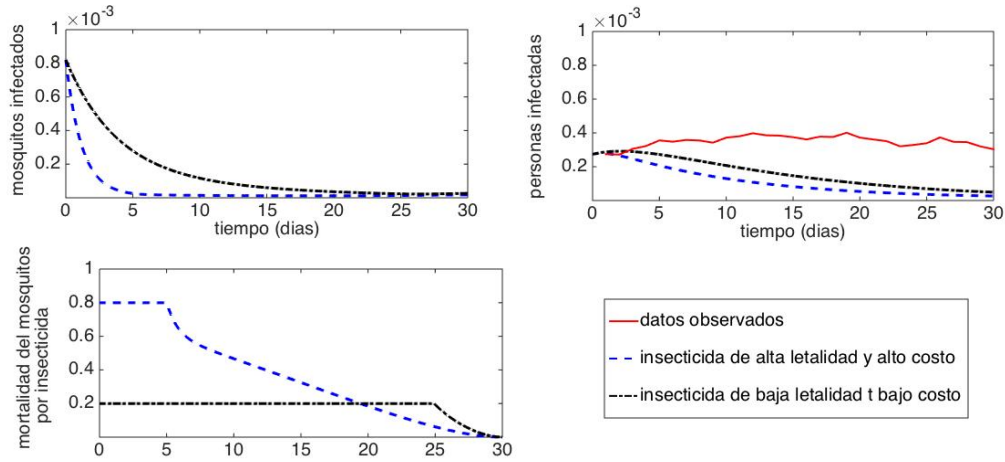


Figura 5.11: Soluciones óptimas de (4.9) con $\bar{u}_m = 0, 2$, $A_3 = 32, 75$ (insecticida de baja letalidad y bajo costo, *Estrategia 1*) y con $\bar{u}_m = 0, 8$, $A_3 = 65, 5$ (insecticida de alta letalidad y alto costo, *Estrategia 2*).

proporción de personas infectadas a partir del tercer día es más pequeña que los datos observados (línea continua). Con la *Estrategia 2* (línea discontinua), se logra una mayor reducción en las proporciones de mosquitos y humanos infectados que con la *Estrategia 1*; esta diferencia es más notoria en los mosquitos infectados. En la gráfica del perfil del control, como era de esperarse, se observa que si usamos un insecticida de baja letalidad y bajo costo, el control está en su máxima cota superior (línea con segmento y punto). Mientras que, si se usa un insecticida de alta letalidad y alto costo (línea discontinua), durante los primeros seis días el control se encuentra en el límite superior y luego desciende gradualmente a cero.

De la Figura 5.11, se puede ver que en términos de infección evitada, con el uso de un insecticida de alta letalidad se obtienen mejores resultados (la proporción de infectados es menor).

Por último, quisimos ver el efecto sobre la poblaciones de infectados de extender el horizonte de tiempo T . Al extender el horizonte de tiempo de 30 días a 45 días, en la Figura 5.12, se observa que no existe mucha variación para las poblaciones de mosquitos y personas infectadas, prácticamente ambas curvas se superponen. En cuanto al control, la diferencia radica en que, cuando el horizonte de tiempo se amplía a 45 días, éste se debe mantener en su cota

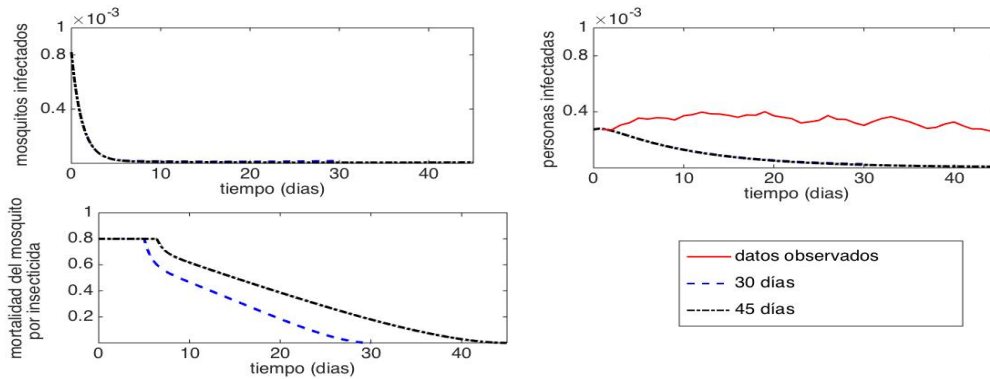


Figura 5.12: Soluciones numéricas de (4.9), con $\bar{u}_m = 0,8$ y $A_3 = 65,5$ (Estrategia 2). La curva con línea discontinua corresponde a un horizonte de tiempo 30 días y la curva de línea de segmento y punto al horizonte de tiempo de 45 días.

superior un par de días más. Pero siempre el control con el horizonte corto está por debajo del control con el horizonte largo. Luego, podemos concluir que el extender el horizonte de tiempo de la estrategia de control, en un 50 %, no muestra una diferencia significativa en las proporciones de infectados de ambas poblaciones. Continuaremos con el horizonte de 30 días en las simulaciones.

Reduciendo la tasa de picadura

Ahora, pensando en enfocar los esfuerzos hacia la reducción de la tasa de picadura del mosquito, durante un brote epidémico, vamos a considerar el problema planteado en (4.13). Cuando hablamos de medidas para reducir la tasa de picadura del mosquito, estamos pensando especialmente en medidas permanentes de protección personal como: el uso permanente de repelentes, toldillos no tratados o tratados con insecticidas, uso de ropa de manga larga, etc.

En la Figura 5.13, se encuentran las soluciones numéricas para el control óptimo $u_\alpha^*(t)$ y los correspondientes estados óptimos $(m^*(t), h^*(t))$ que obtenemos con el algoritmo de barrido hacia adelante y hacia atrás en MatLab, considerando las siguientes estrategias.

- *Estrategia 3:* las medidas tomadas permiten reducir hasta en un 70 %

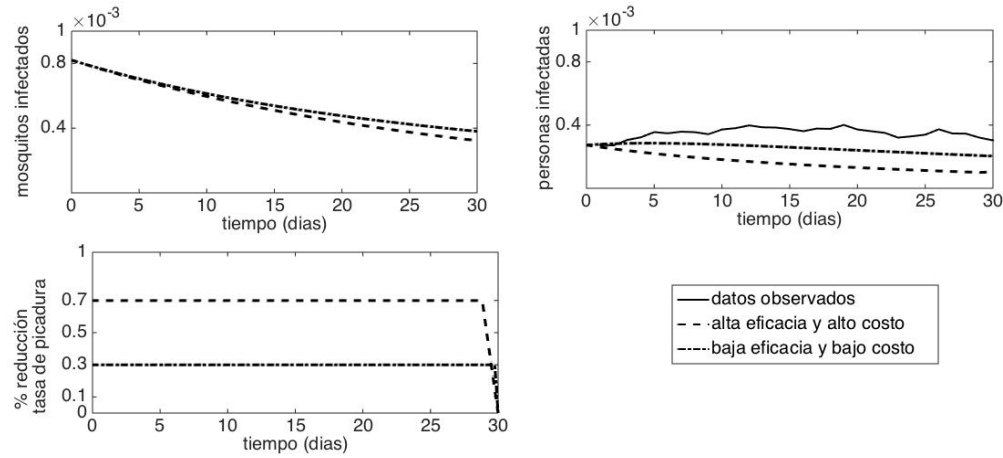


Figura 5.13: Soluciones numéricas de (4.13), con $\bar{u}_\alpha = 0.7$, $A_4 = 20$ (*Estrategia 3*) y con $\bar{u}_\alpha = 0.3$, $A_4 = 10$ (*Estrategia 3*). La curva de línea discontinua corresponde a la *Estrategia 3* y la curva de segmento y punto a la *Estrategia 4*.

la tasa de picadura del mosquito. Asumimos $A_4 = 20$ [32], creemos que los costos (directos e indirectos) de este control son mucho menor que los costos de la aspersión de insecticida.

- *Estrategia 4*: las medidas tomadas permiten reducir hasta en un 30 % la tasa de picadura del mosquito y el costo diario es $A_4 = 10$ en (4.9a).

Se observa que prácticamente, en ambas estrategias, el perfil se mantiene en la cota superior durante casi todo el periodo. Las simulaciones muestran una mayor disminución en la proporción de mosquitos infectados y personas infectadas cuando se usa la *Estrategia 4*, correspondiente a medidas que reduzcan la tasa de picadura hasta en un 70 %, que cuando se usa la *Estrategia 3*. Esta diferencia es mucho más evidente para la proporción de personas infectadas.

Combinando insecticida y repelente

Consideramos la combinación de las anteriores estrategias, de siguiente manera.

- *Estrategia 5*: uso de un insecticida de alta letalidad y costoso, combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que

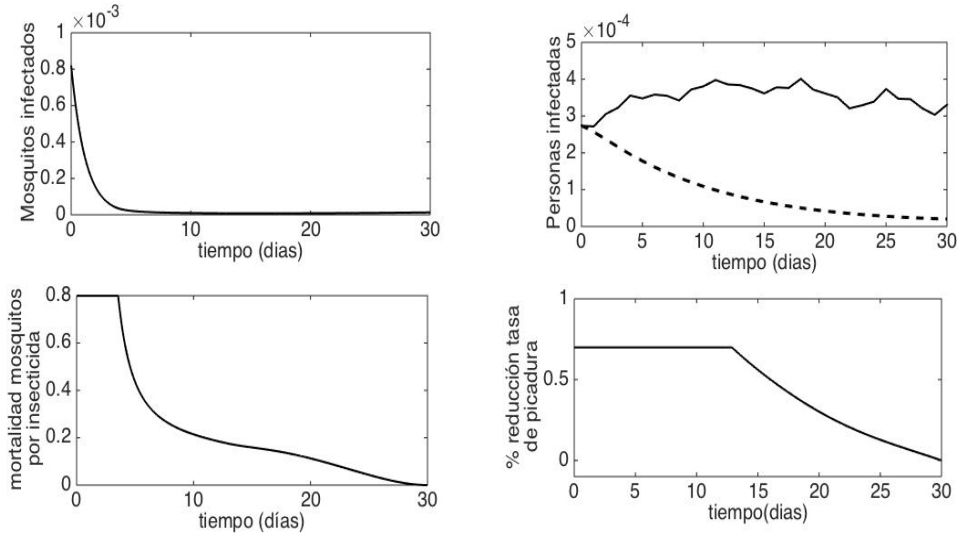


Figura 5.14: Soluciones óptimas de (4.3), con $\bar{u}_m = 0.8$, $A_3 = 101.4$, $\bar{u}_\alpha = 0.7$, $A_4 = 20$ para la *Estrategia 5*.

permiten reducirla hasta en un 70 %.

- *Estrategia 6:* uso de un insecticida de alta letalidad y costoso combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permiten reducirla hasta en un 30 %.
- *Estrategia 7:* uso de un insecticida de poca letalidad y bajo costo, combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permiten reducirla hasta en un 70 %.
- *Estrategia 8:* uso de un insecticida de poca letalidad y bajo costo, combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permiten reducirla hasta en un 30 %.

En las siguientes figuras, se muestran los resultados obtenidos en cada una de las estrategias. Nótese que con las cuatro estrategias, se obtiene una reducción bastante significativa de la proporción de personas infectadas al compararla con los datos observados (línea continua).

En la Figura 5.14, correspondiente a la *Estrategia 5*, ambos controles están en su cota superior los primeros días. El control $u_\alpha(t)$ (factor de reducción

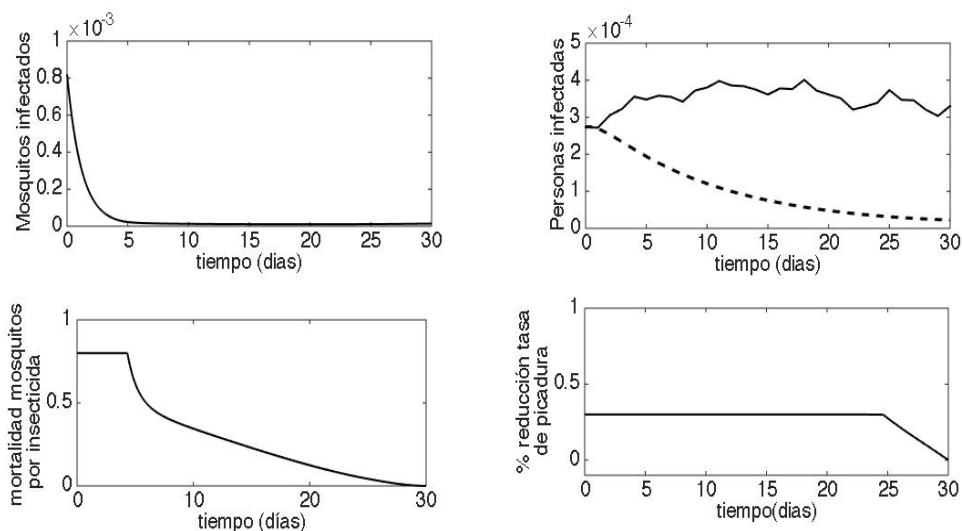


Figura 5.15: Soluciones óptimas de (4.3), con $\bar{u}_m = 0.8$, $A_3 = 101.4$, $\bar{u}_\alpha = 0.3$, $A_4 = 10$ para la *Estrategia 6*.

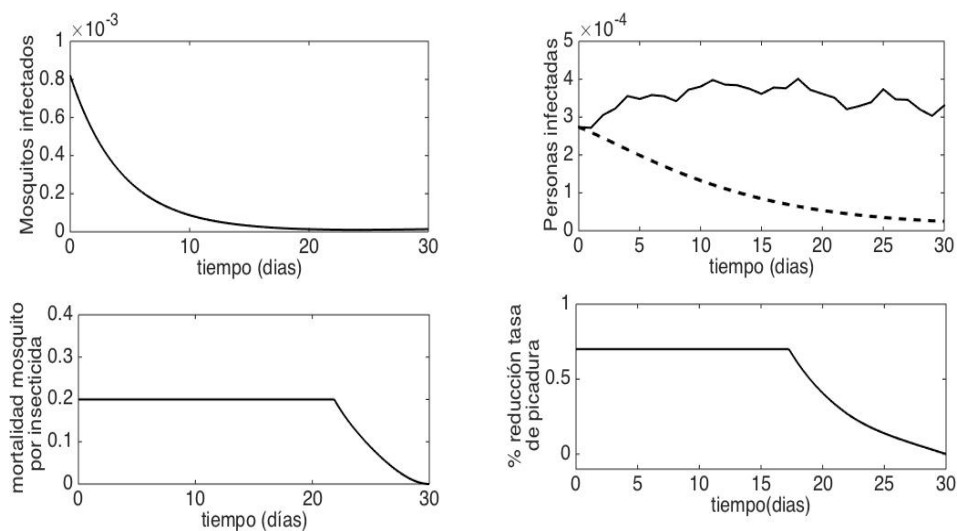


Figura 5.16: Soluciones óptimas de (4.3), con $\bar{u}_m = 0.2$, $A_3 = 50.7$, $\bar{u}_\alpha = 0.7$, $A_4 = 20$ para la *Estrategia 7*.

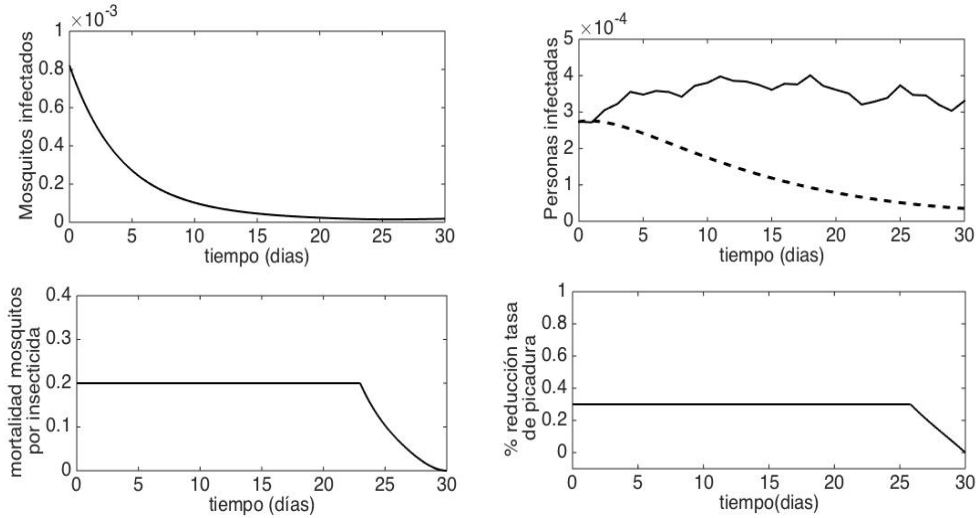


Figura 5.17: Soluciones óptimas de (4.3), con $\overline{u_m} = 0.2$, $A_3 = 50.7$, $\overline{u_\alpha} = 0.3$, $A_4 = 10$ para la *Estrategia 8*.

de la tasa de picadura) un par de días más que el control $u_m(t)$ (mortalidad debida a la aspersión de insecticida). Luego ambos controles decaen hacia cero.

Cuando usamos la *Estrategia 6* (el control que reduce la tasa de picadura es menos eficiente), podemos ver en la Figura 5.15 que prácticamente la aspersión de insecticida se mantiene igual, mientras que el factor de reducción de la tasa de picadura debe mantenerse en su cota superior por mucho más tiempo (casi durante la mitad del periodo) que en la *Estrategia 5*.

La Figura 5.16, muestra el resultado de usar la *Estrategia 7*. El control asociado a la aspersión de un insecticida de baja letalidad se mantiene en su cota superior durante más de la mitad del periodo, mientras que el factor de reducción de la tasa de picadura está en su cota superior alrededor de los primeros nueve días. Finalmente, con la *Estrategia 8* (véase Figura 5.17), ambos controles están en su cota superior durante más de la mitad del periodo.

Basándonos en los resultados numéricos, en la Tabla 5.6, registramos el valor máximo de la proporción de personas infectadas durante el intervalo de

observación, para los datos observados y cada uno de las Estrategias 1 a 8, que analizamos anteriormente. Con cualquiera de las ocho estrategias, el pico máximo del brote epidémico siempre está por debajo del pico máximo obtenido con los datos observados.

Estrategia	Proporción máxima de personas infectadas
De los datos	0.0004095
1	0.0002916
2	0.0002735
3	0.0002735
4	0.0002853
5	0.0000187
6	0.0000202
7	0.0000188
8	0.0000232

Tabla 5.6: Valores de la proporción máxima de personas infectadas con las diferentes estrategias.

Nótese que las mayores reducciones se logran combinando los dos controles, de la siguiente forma:

- i) un insecticida con una letalidad de al menos 80 % junto con medidas de protección para la picadura del mosquito, con una efectividad de al menos el 70 % (*Estrategia 5*);
- ii) un insecticida con una letalidad de al menos 20 %, junto con medidas de protección para la picadura del mosquito, con una efectividad de al menos el 70 % (*Estrategia 7*).

Hasta ahora, hemos comparado las ocho estrategias, sin tener en cuenta la relación costo-beneficio. Veamos qué conclusiones podemos obtener del análisis de la relación costo-efectividad de estas estrategias, siguiendo la idea propuesta en [32].

Comparación de estrategias

Para realizar un análisis de la relación costo-efectividad podemos usar tres tipos de relaciones de costo-efectividad [22, 32].

- i) La razón promedio de costo-efectividad (ACER⁶), que se ocupa de una sola intervención y compara la intervención en contra de su opción de línea de base (por ejemplo, ninguna intervención o práctica actual). Se calcula dividiendo el costo neto de la estrategia por el número de infecciones evitadas. Esto es,

$$ACER = \frac{\text{Costo de estrategia}}{\text{No. casos prevenidos}} . \quad (5.13)$$

- ii) La razón incremental de costo-efectividad (ICER⁷), utilizada para comparar las diferencias entre los costos y beneficios de dos estrategias de intervención. El numerador de la ICER incluye las diferencias en los costos de intervención. Mientras, el denominador de la ICER es la diferencia en los beneficios para la salud (por ejemplo, número total de infección evitada) [32]. Esto es,

$$ICER = \frac{\text{Costo Estrategia 1} - \text{Costo Estrategia 2}}{\text{Casos prevenidos Estrategia 1} - \text{Casos prevenidos Estrategia 2}} . \quad (5.14)$$

- iii) Índice de valor relativo (RVI⁸). Es el cociente entre la razón promedio de costo-efectividad (ACER) de la estrategia existente y la razón incremental costo-efectividad de la nueva estrategia. Esto es,

$$RVI = \frac{ACER}{ICER} . \quad (5.15)$$

Si $RVI > 1$ entonces la nueva estrategia es mejor que la estrategia existente. En caso contrario, se debe mantener la estrategia existente.

Para estimar el costo neto de cada estrategia, usamos la relación lineal de costo unitario por cantidad empleada. Por ejemplo, para la *Estrategia 5* sería:

$$\int_0^T [A_3 u_m^*(t) + A_4 u_\alpha^*(t)] dt . \quad (5.16)$$

⁶Por su sigla en inglés: Average Cost-Effectiveness Ratio

⁷Por su sigla en inglés: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

⁸Por su sigla en inglés: Relative Value Index

Un estimativo de la proporción de casos potencialmente prevenibles puede obtenerse como

$$\gamma \left(\int_0^T [\widehat{z}(t) - h^*(t)] dt \right), \quad (5.17)$$

donde $h^*(t)$ es la proporción de personas infectadas correspondiente al control óptimo (o los controles óptimos) y $\widehat{z}(t)$ es la proporción diaria de personas infectadas obtenida con los datos suministrados por la Secretaria Municipal de Salud. Básicamente, el valor de la integral en (5.17) expresa el área entre las curvas (véase la Figura 5.10(b)) que representan la prevalencia en el día t sin y con control, respectivamente. El factor γ se debe al periodo infeccioso de una persona, que en nuestro caso corresponde a $1/\gamma = 10$ días.

Por cuestiones prácticas, las estrategias se ordenan en forma ascendente respecto a su costo, como se registra en la Tabla 5.7.

Estrategia	Costo	Beneficio	ACER
4	89,54	0,000290	308.759
1	270,22	0,000569	474.903
8	273,13	0,001010	270.425
7	387,72	0,001240	312.677
3	411,65	0,000563	731.172
6	559,38	0,001260	443.952
5	622,19	0,001266	491.461
2	792,94	0,000720	1.520.667

Tabla 5.7: Estimativos de costo, casos potencialmente evitados y la ACER para todas las estrategias.

Según el valor de la ACER, la *Estrategia 8* es la de mejor relación costo-beneficio (es la de menor ACER).

Ahora, queremos comparar las ocho estrategias entre sí, para ello calculamos la razón incremental de costo-efectividad (ICER). Como las estrategias están ordenadas de menor a mayor costo, se espera que la columna de “Beneficio”, también esta en orden ascendente. De no ser así, eliminamos las estrategias que no cumplan con el orden creciente. De acuerdo con la Tabla 5.7, debemos eliminar la *Estrategia 3* y la *Estrategia 2*.

Para las estrategias restantes, construimos una nueva tabla y calculamos sus ICER. Los resultados obtenidos se registran en la Tabla 5.8

Estrategia	Costo	Efectividad	ΔC	ΔE	ICER($\frac{\Delta C}{\Delta E}$)
4	89.54	0.00029			
1	270.22	0.000569	180.68	0.00027918	647 166.20
8	273.13	0.00101	2.91	0.00044351	6 561.02
7	387.72	0.00124	114.59	0.00001142	10 034 175.13
6	559.38	0.00126	171.66	0.00000215	79 842 734.88
5	622.19	0.00103	62.81	0.00000336	18 692 666.67

Tabla 5.8: Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1, 4, 5, 6, 7 y 8.

Estrategia	Costo	Efectividad	ΔC	ΔE	ICER($\frac{\Delta C}{\Delta E}$)
4	89.54	0.00029			
8	273.13	0.00101	183.58	7.22E-04	254 031.1
7	387.72	0.00124	114.59	1.142E-05	10 034 175.13
5	622.19	0.00103	234.46	5.51E-06	42 553 401.09

Tabla 5.9: Valores estimados de la ICER para las Estrategias 4, 5, 7 y 8.

Se eliminan las estrategias que no estén en orden ascendente en la columna ICER y se vuelve a calcular la ICER para las estrategias restantes. Haciendo esto, tenemos La columna ICER en la Tabla 5.9 ya tiene orden ascendente. Ahora, tenemos que ver como está el RVI (dado en (5.15)) respecto a la estrategia base (o sea la más barata, la *Estrategia 4*). De acuerdo con los valores de la Tabla 5.9, tenemos que:

i) *Estrategia 4* versus *Estrategia 8*

$$RVI = \frac{308138,33}{254031,1} = 1,212 > 1 .$$

Luego, la *Estrategia 8* es mejor que la *Estrategia 4* (más barata) en términos de costo-beneficio y debe utilizarse siempre y cuando se tengan recursos suficientes para su implementación. Además la *Estrategia 8* posee la mejor ACER ente las ocho estrategias consideradas.

ii) *Estrategia 4* versus *Estrategia 7*

$$RVI = \frac{308138,33}{10034175,13} = 0,0307 < 1 .$$

Luego, la *Estrategia 7* no debe usarse en vez de la *Estrategia 4* (la más barata).

iii) *Estrategia 4* versus *Estrategia 5*

$$RVI = \frac{308138,33}{42553401,09} = 0,0072 < 1 .$$

Luego, la *Estrategia 5* no debe usarse en vez de la *Estrategia 4* (la más barata)

Podemos concluir que, la mejor estrategia a implementar es la *Estrategia 8*. Si no se tienen los recursos suficientes para su implementación, se debe usar la *Estrategia 4*, cuyo costo es el menor entre las ocho estrategias consideradas.

5.4.2. Manejo óptimo de una situación endémica

A continuación presentamos los resultados numéricos obtenidos para el problema de control óptimo estudiado en la Sección 4.3, usando la dinámica del modelo SIR-SI con la característica de que el tamaño total de cada población permanece acotada. Los valores de los parámetros del modelo están dados en la Tabla 5.4. Consideramos dos años con comportamientos diferentes: 2010 y 2011. En el 2010 se presentó un brote epidémico, los casos casi siempre estuvieron por fuera del canal endémico durante todo este año. Y el 2011, donde los casos siempre estuvieron dentro del canal endémico. (Véase Figura 5.2)

Recordemos que, ahora el tiempo está medido en semanas y el horizonte de tiempo es mas largo $T = 52$ (equivalente a un año). Asumiremos $K = 1000$ y $A_1 = 7098$ (costo semanal de una persona infectada). Seguimos ignorando el peso de los mosquitos infectados en el funcional, $A_2 = 0$. Vamos a considerar las cuatro estrategias combinadas ($u_m(t) \neq 0$, $u_a(t) \neq 0$) de §5.4.1, pero las ordenamos según la eficacia observada en el caso del modelo de Ross-Macdonald. Sean:

- *Estrategia 1**: uso de un insecticida de poca letalidad y bajo costo, combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permiten reducirla hasta en un 30 %.
- *Estrategia 2**: uso de un insecticida de poca letalidad y bajo costo, combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permiten reducirla hasta en un 70 %.

- *Estrategia 3**: uso de un insecticida de alta letalidad y costoso combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permiten reducirla hasta en un 30 %.
- *Estrategia 4**: uso de un insecticida de alta letalidad y costoso, combinado con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permiten reducirla hasta en un 70 %.

Año 2010

Recordemos que en el año 2010 se presentó un brote epidémico. En la Figura 5.18 se muestran los controles óptimos y sus correspondientes estados, para la *Estrategia 1**. La Figura 5.19 corresponde a la *Estrategia 2**. La Figura 5.20 corresponde a la *Estrategia 3**. Y la Figura 5.21 corresponde a la *Estrategia 4**.

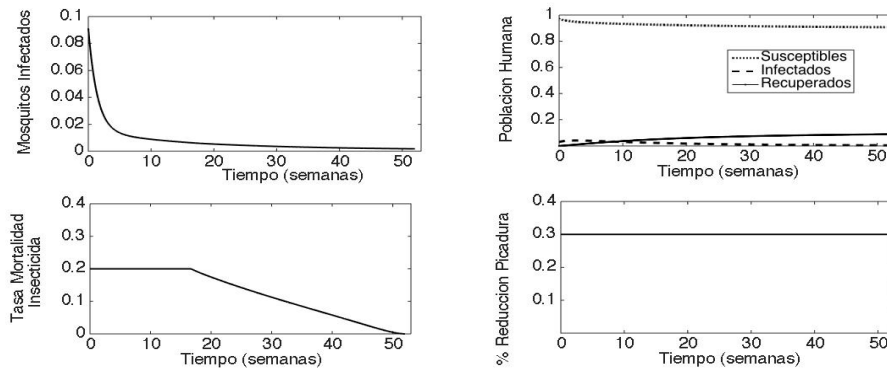


Figura 5.18: Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30 % (*Estrategia 1**).

En las cuatro figuras, se observa que los estados óptimos (mosquitos infectados, personas susceptibles, personas infectadas y personas recuperadas), tienen el mismo comportamiento con las cuatro estrategias. En las cuatro estrategias, el control $u_\alpha(t)$ (factor de reducción en la tasa de picadura), siempre se encuentra en su cota superior. Mientras que el control $u_m(t)$, permanece poco tiempo en su cota superior y luego decae rápidamente. El número de semanas que este control permanece en su cota máxima depende de su costo y con que control $u_\alpha(t)$ se combine.

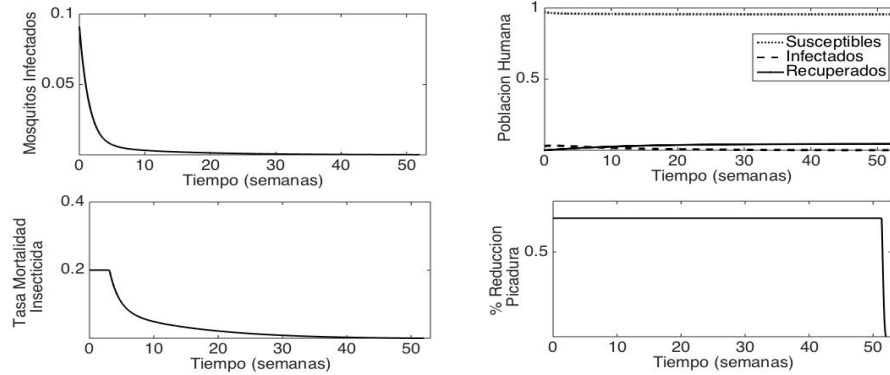


Figura 5.19: Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70% (*Estrategia 2**).

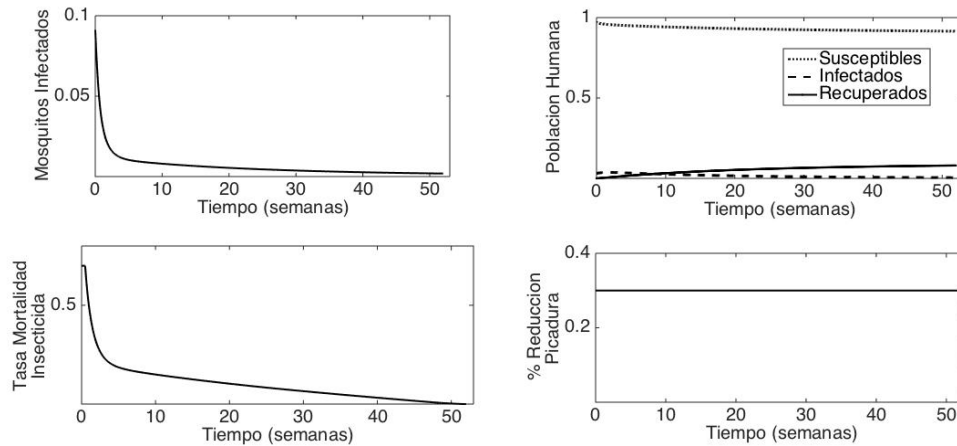


Figura 5.20: Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30% (*Estrategia 3**).

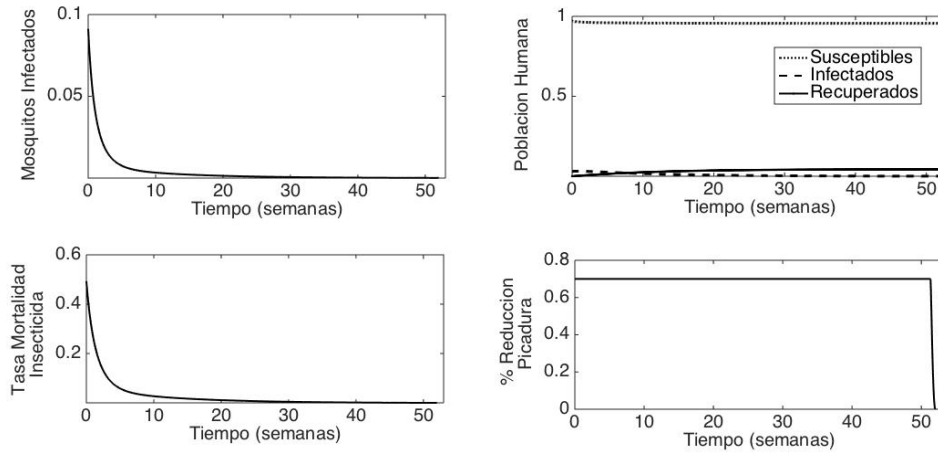


Figura 5.21: Solución numérica para el problema de control óptimo dado en (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70% (*Estrategia 4**).

Por ejemplo, en la *Estrategia 1** el control $u_m(t)$ (de baja letalidad) permanece en su cota superior casi hasta la semana 20 (véase 5.22). Mientras que en la *Estrategia 2** este mismo control $u_m(t)$ (de baja letalidad) permanece en su cota superior en las primeras cinco semanas y luego decae (véase 5.19).

Comparación de estrategias en 2010

De forma análoga que en §5.4.1, a continuación presentamos el análisis de la relación costo-efectividad para estas cuatro estrategias.

En la Tabla 5.10, registramos los costos y beneficios de las estrategias, ordenadas en forma ascendente respecto a su costo. Nótese que la *Estrategia 1** es la de menor ACER. Además, como la columna “Beneficio” se encuentra en orden ascendente, procedemos a calcular la ICER. Los resultados obtenidos están registrados en la Tabla 5.11.

Como la ICER de la *Estrategia 3* no cumple con el orden ascendente, descartamos esta estrategia y calculamos de nuevo las ICER. Nótese que la columna ICER está en orden ascendente. Calculando el RVI respecto a la *Estrategia 1** (estrategia base), tenemos:

Estrategia	Costo	Beneficio	ACER
1*	3 412.51	0.00619	551 294.02
3*	4 836.28	0.00629	768 883.94
2*	5 681.93	0.00665	854 425.56
4*	6 002.26	0.00666	901 240.24

Tabla 5.10: Estimativos de costo y casos potencialmente evitados para todas las estrategias 1*, 2*, 3* y 4*. Modelos SIR-SI en el año 2010.

Estrategia	Costo	Efectividad	ΔC	ΔE	ICER
1*	3 412.51	0.00619			
3*	4 836.28	0.00629	1423.76	9.11E-05	15 628 609.55
2*	5 681.93	0.00665	845.64	3.60E-04	2 332 183.398
4*	6 002.26	0.00666	320.33	7E-06	36 820 080.46

Tabla 5.11: Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1*, 2*, 3* y 4*. Modelo SIR-SI en el año 2010.

Estrategia	Costo	Efectividad	ΔC	ΔE	ICER
1*	3 412.51	0.00619			
2*	5 681.93	0.00665	2 269.42	4.6E-04	4 933 521.73
4*	6 002.26	0.00666	320.33	7E-06	36 820 080.46

Tabla 5.12: Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1*, 2* y 4*. Modelo SIR-SI en el año 2010.

i) *Estrategia 1** versus *Estrategia 2**

$$RVI = \frac{551294}{4933521} = 0,11 < 1 .$$

Luego, la *Estrategia 2** no debe usarse en vez de la *Estrategia 1** (la más barata).

ii) *Estrategia 1** versus *Estrategia 4**

$$RVI = \frac{551294}{36820080} = 0,014 < 1 .$$

Luego, la *Estrategia 4** no debe usarse en vez de la *Estrategia 1** (la más barata).

Concluimos entonces que la mejor estrategia es la *Estrategia 1**.

Año 2011

Como lo mencionamos en la Sección 5.2.2, en el año 2011 no se presentó ningún brote epidémico. Los casos reportados siempre estuvieron por dentro del canal endémico, véase Figura 5.2. A continuación, presentamos los resultados obtenidos, para este año.

En la Figura 5.22 se muestra, los controles óptimos y sus correspondientes estados, para la *Estrategia 1**. La Figura 5.23 corresponde a la *Estrategia 2**. La Figura 5.24 corresponde a la *Estrategia 3**. Y la Figura 5.25 corresponde a la *Estrategia 4**.

De acuerdo con los resultados, en general para las cuatro estrategias, se observa el mismo comportamiento cualitativo que en el año 2010. Veamos qué podemos concluir con el análisis de costos-beneficio.

Comparación de estrategias en 2011

En la Tabla 5.13, registramos los costos y beneficios de las estrategias, ordenadas en forma ascendente respecto a su costo. Obsérvese que la *Estrategia 1** tiene menor ACER.

Nótese que la *Estrategias 3** y la *Estrategia 4** no cumplen con el orden ascendente en la columna Beneficio. Por tal razón, continuamos el análisis con la *Estrategia 1** y la *Estrategia 2**. Al calcular la ICER tenemos:

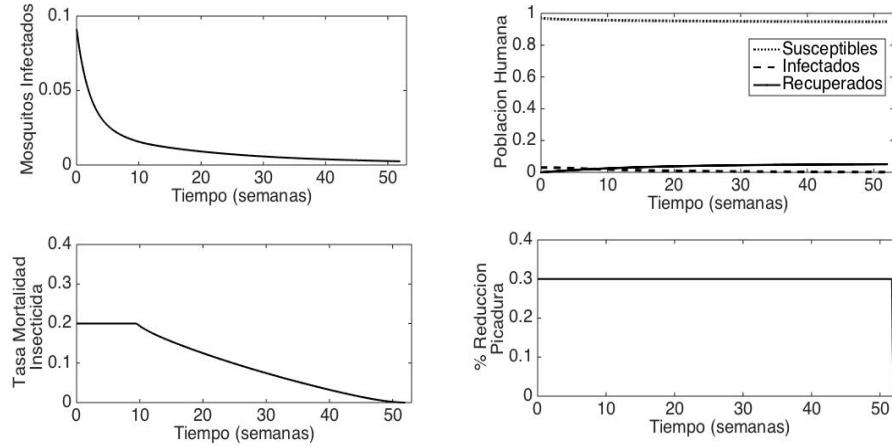


Figura 5.22: Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30%, *Estrategia 1**. Año 2011.

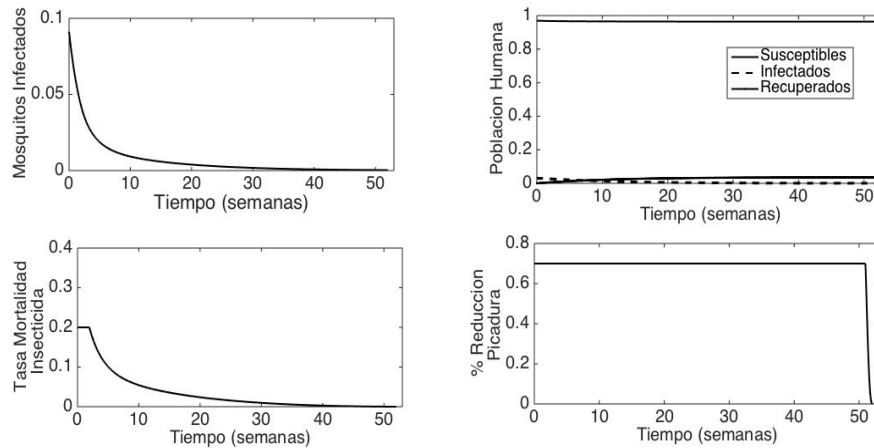


Figura 5.23: Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de baja letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70%, *Estrategia 2**. Año 2011.

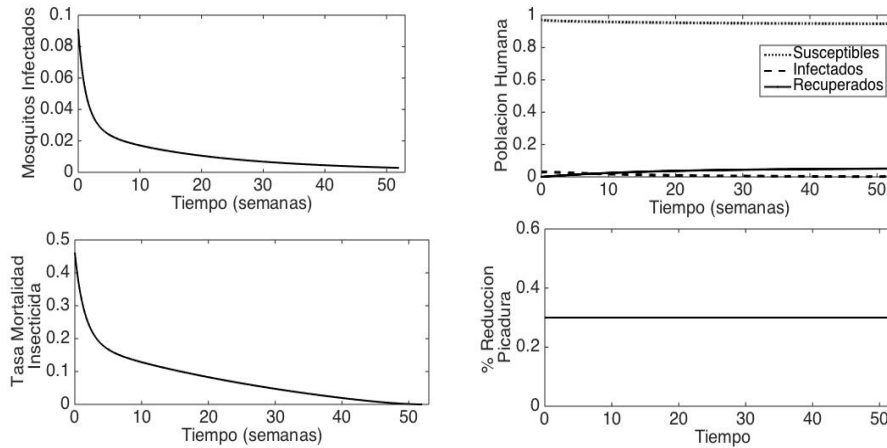


Figura 5.24: Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 30 %, *Estrategia 3**. Año 2011.

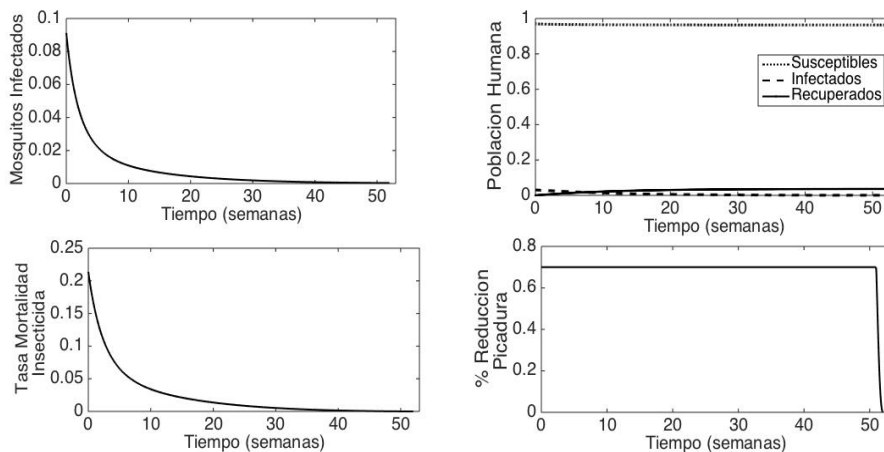


Figura 5.25: Solución numérica de (4.17), cuando se usa un insecticida de alta letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura hasta en un 70 %, *Estrategia 4**. Año 2011.

Estrategia	Costo	Beneficio	ACER
1*	2 944.76	0.000599	4 916 126.87
3*	3 991.49	0.000597	6 685 912.89
2*	5 660.16	0.000754	7 506 843.50
4*	5 860.82	0.000748	7 835 320.85

Tabla 5.13: Valores estimados de la ACER para las Estrategias 1*, 2*, 3* y 4*. Modelos SIR-SI en el año 2011.

Estrategia	Costo	Efectividad	ΔC	ΔE	ICER
1*	2 944.76	0.000599			
2*	5 660.16	0.000754	2 715.39	0.000155	17 473 606.31

Tabla 5.14: Valores estimados de la ICER para las Estrategias 1* y 2*. Modelos SIR-SI en el año 2011.

Calculando la RVI, tenemos que:

$$RVI = \frac{4915322}{17473606} = 0,2812 < 1 .$$

Por ende, la mejor estrategia es cuando usamos un insecticida de baja letalidad combinado con medidas que reducen la tasa de picadura en al menos el 30 %, esto es la *Estrategia 1**, que además es la más barata. Por lo tanto, ésta estrategia debe usarse en todos los años, no se sabe con certeza que año está por venir—endémico o epidémico. Además la *Estrategia 1** demostró ser eficiente durante los brotes epidémicos. La forma de $u_\alpha(t)$ indica que la población humana debe protegerse de la picadura del mosquito durante todo el año. No es recomendable que las autoridades municipales de salud pública inviertan mucho dinero en campañas educativas que son esporádicas, sino que se debe mantener un nivel de conciencia en las personas de manera permanente, para que se protejan moderadamente ($\bar{u}_\alpha=0.3$) contra la picadura del mosquito.

5.4.3. Control óptimo con Recursos Limitados en el tiempo

Como lo mencionamos en la Sección 4.4, durante un brote epidémico las autoridades de salud pública del municipio disponen de cierta cantidad limitada de recursos que les permite intensificar de medidas de control, como la pulverización de insecticida con el fin de mitigar el impacto del brote epidémico en la ciudad.

En esta sección, presentamos los resultados numéricos obtenidos con el paquete especializado GPOPS-II, un nuevo software sobre la plataforma de MatLab, diseñado para resolver problemas de control óptimo. GPOPS-II implementa métodos de cuadratura de Gauss, donde un problema de control óptimo el tiempo continuo es aproximado como un problema de programación no lineal dispersa [37, 34].

Para todas las simulaciones numéricas, los valores de los parámetros del modelo de Ross-Macdonald corresponden a las estimaciones obtenidas para el brote epidémico de 2010, registrados en la Tabla 5.2, con el horizonte de tiempo $T = 30$. Para los valores de las constantes en el integrando del funcional (4.20a), asumimos $A_1 = 1014$ (costo infección de humanos), $A_2 = 0$ (costo de mosquitos infectados) y $A_3 = 101.8$ (peso del control de químico de alta letalidad, $0 \leq u_m^*(t) \leq 0.8$).

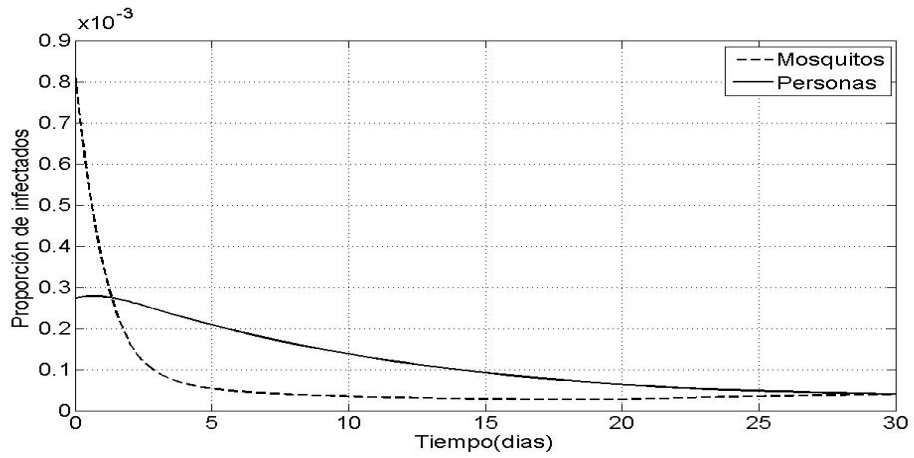
Para fijar el valor de la constante B en (4.20d), decidimos usar como referencia la integral de control óptimo obtenido en la *Estrategia 2* establecida en la Sección 5.4.1.

$$B_0 = \int_0^T u_m^*(t) dt = \int_0^{30} u_m^*(t) dt \cong 7,82 ,$$

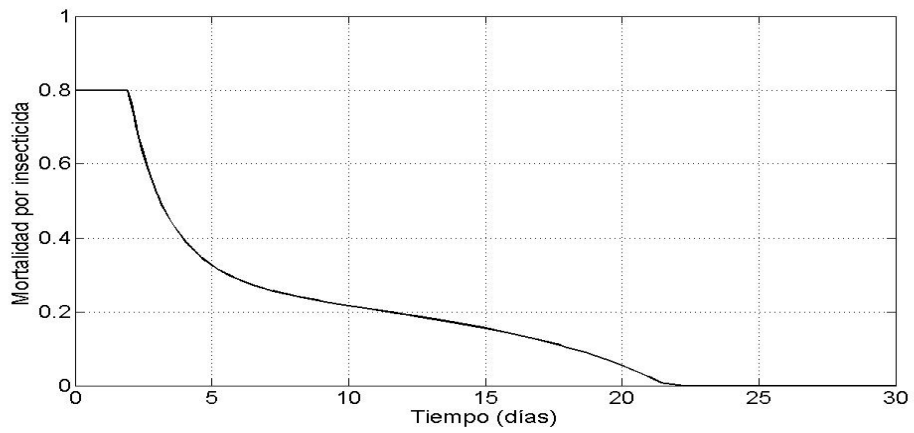
donde $u_m^*(t)$ es el control óptimo cuya gráfica corresponde a la curva de línea discontinua en la Figura 5.11. Establecimos los siguientes escenarios,

- *Escenario 1*: Poca limitación $B = 5,86 = \frac{3}{4} B_0$,
- *Escenario 2*: Limitación media $B = 3,91 = \frac{1}{2} B_0$,
- *Escenario 3*: Alta Limitación $B = 1,95 = \frac{1}{4} B_0$.

La Figura 5.26 muestra el perfil del control óptimo y sus correspondientes estados, correspondiente al *Escenario 1*. Nótese que el control (véase Figura 5.26 [Control]) inicia en su cota máxima $\bar{u}_m = 0.8$, y luego desciende



(a) Estados



(b) Control

Figura 5.26: Solución numérica para el problema de control óptimo con recursos limitados, dado en (4.20), cuando se tiene poca limitación de recursos (*Escenario 1*).

rápidamente hasta el quinto día. A partir de ese día, decrece lentamente y se vuelve cero a partir del día 22. La proporción de mosquitos infectados decrece drásticamente en los primeros cinco días. El resto del tiempo, sigue decreciendo pero más lentamente. Mientras la proporción de personas infectadas aumenta en el primer día y luego decrece lentamente durante todo el resto del tiempo (véase Figura 5.26 [Estados]).

En la Figura 5.27, mostramos los resultados para el *Escenario 2*. Se observa que el comportamiento de la solución es muy similar que para el *Escenario 1*. La diferencia se da en que el control es cero a partir del día 16.

La Figura 5.28, muestra los resultados para el *Escenario 3*. Lo más notorio, con respecto a los escenarios 1 y 2, es que el control es cero a partir del día 7 según la Figura 5.28 [Control]).

Decidimos comparar cada uno de estos tres escenarios, con un escenario que llamaremos *Escenario base*. El *Escenario base* corresponde a la estrategia de usar el control $u_m(t)$ en su máxima cota desde el inicio, hasta agotar todo el recurso disponible. Es decir,

$$u_m(t) = \begin{cases} 0,8, & 0 \leq t \leq T^* \\ 0, & T^* \leq t \leq 30 \end{cases} \quad (5.18a)$$

tal que

$$\int_0^{T^*} u_m(t) dt = B \quad (5.18b)$$

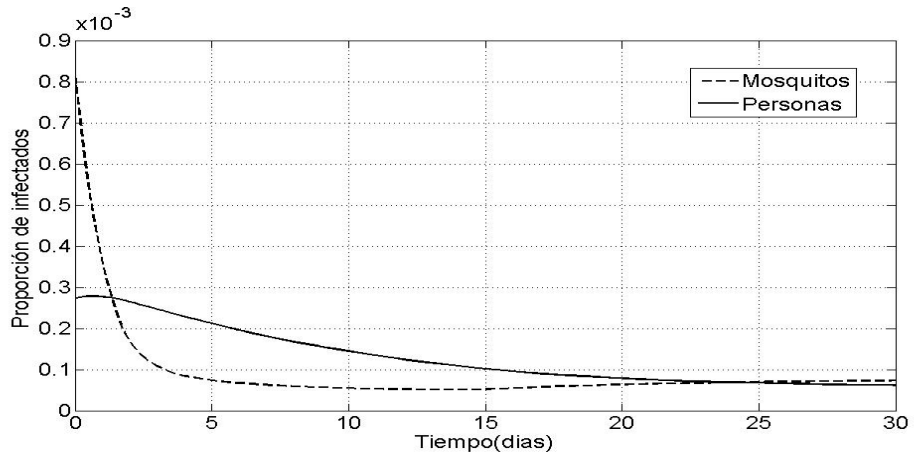
En la Figura 5.29, se muestra la comparación del *Escenario 1* y el *Escenario base*. En este caso, como $B = 5,86$ entonces $T^* \cong 7,3$.

En la Figura 5.30, se muestra la comparación del *Escenario 2* y el *Escenario base*. En este caso, como $B = 3,91$ entonces $T^* = 4,8$.

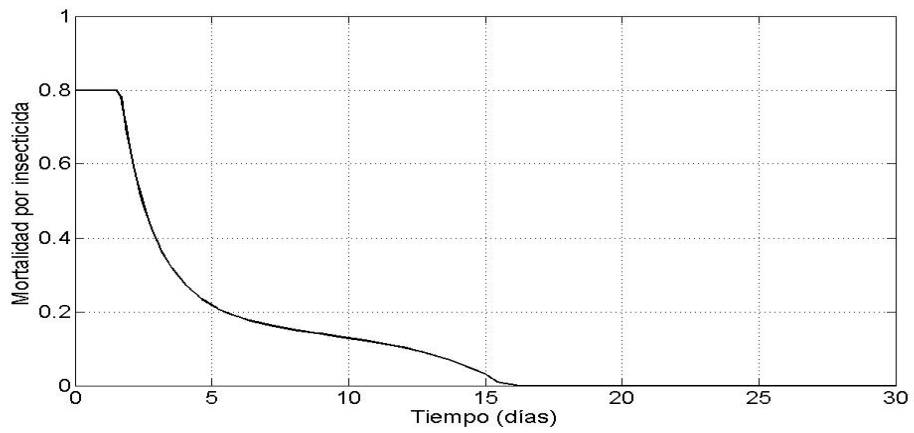
En la Figura 5.31, se muestra la comparación del *Escenario 3* y el *Escenario base*. En este caso, como $B = 1,95$ entonces $T^* = 2,4$.

En las tres figuras, nótese que a partir del día 15, la proporción de personas infectadas obtenida con el control tipo bang-bang descrito en (5.18) (curva con línea continua) está por encima de la obtenida con el control óptimo (curva con línea discontinua).

Como conclusión, podemos establecer que cuando se tiene poca limitación o limitación media (50 %) para la aspersión de insecticida las autoridades de

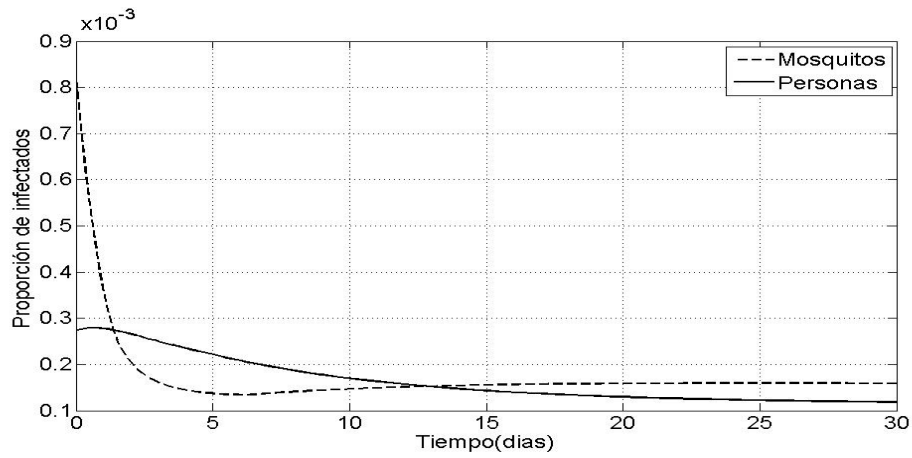


(a) Estados

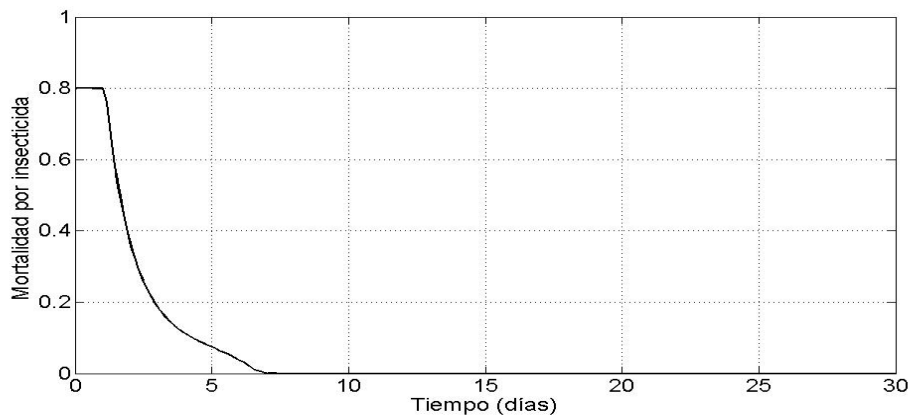


(b) Control

Figura 5.27: Solución numérica para el problema de control óptimo con recursos limitados, dado en (4.20), cuando se tiene limitación media de recursos (*Escenario 2*).

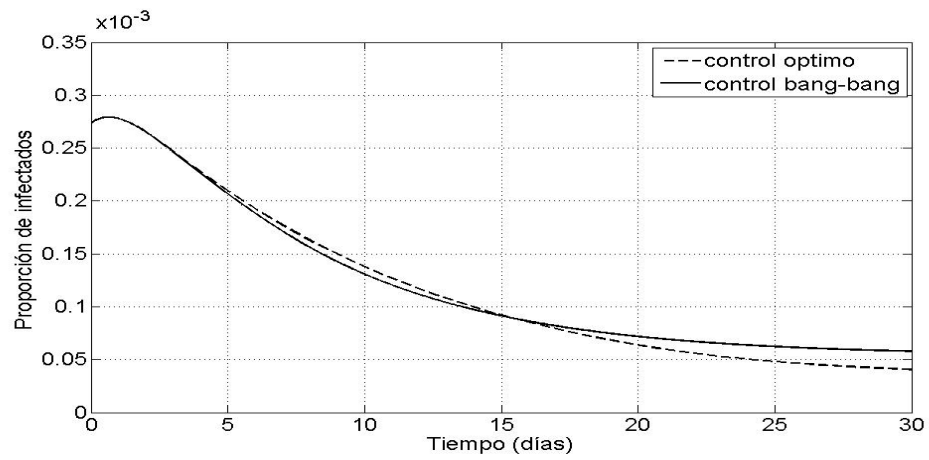


(a) Estados

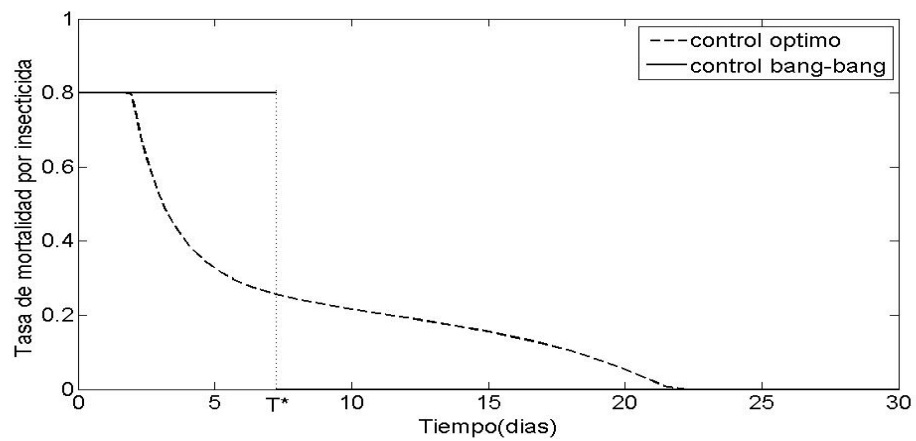


(b) Control

Figura 5.28: Solución numérica de (4.20), cuando se tiene bastante limitación de recursos (*Escenario 3*).

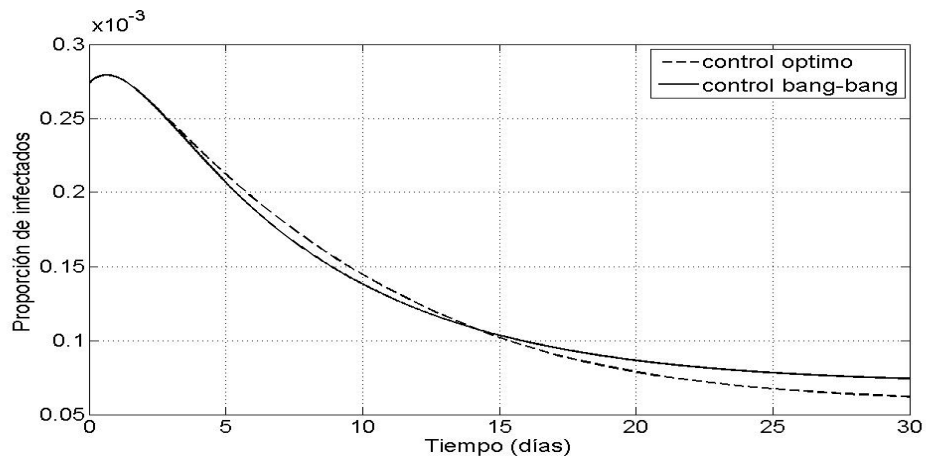


(a) Estados

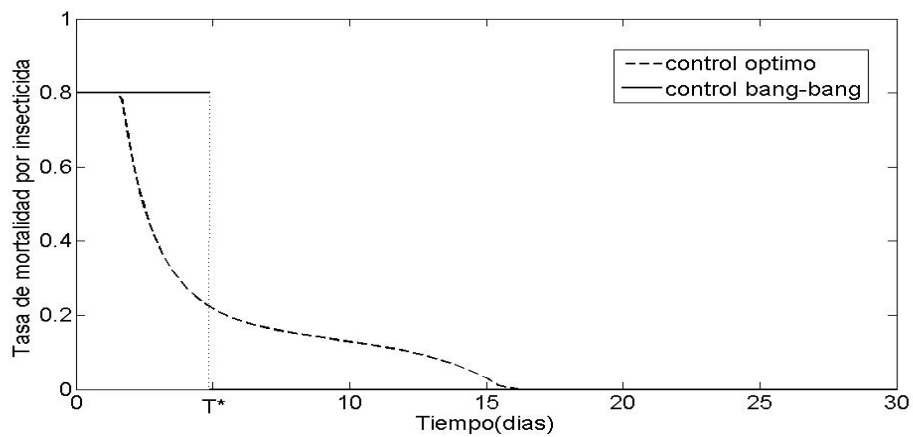


(b) Control

Figura 5.29: Comparación de *Escenario 1* y *Escenario base*.

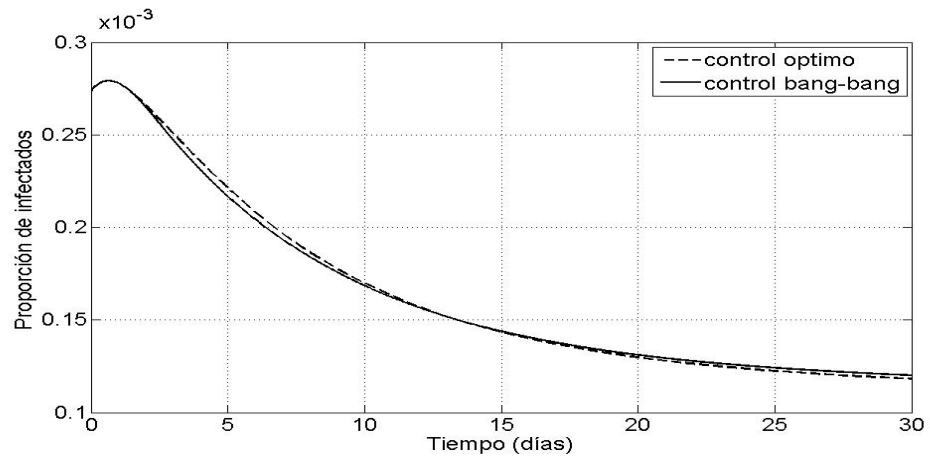


(a) Estados

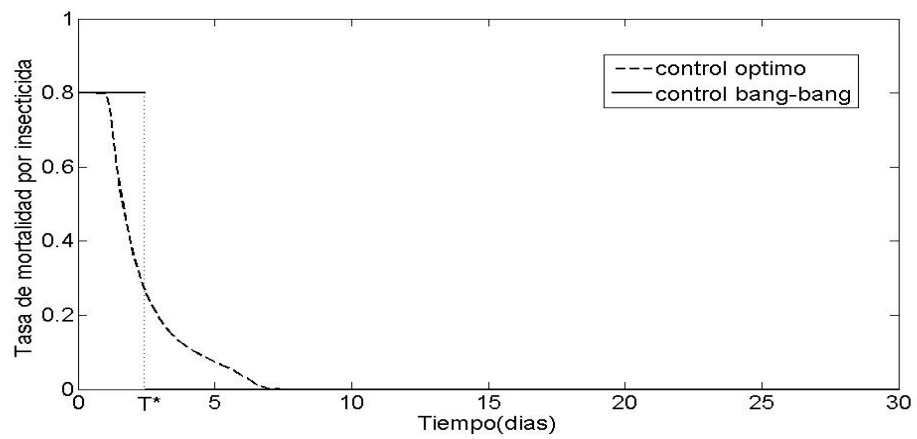


(b) Control

Figura 5.30: Comparación de *Escenario 2* y *Escenario base*.



(a) Estados



(b) Control

Figura 5.31: Comparación de *Escenario 3* y *Escenario base*.

salud deben usar el recurso en forma de $u_m^*(t)$ y no como bang-bang. Sin embargo, cuando la limitación del recurso es extrema la forma de usar el recurso es tipo bang-bang.

5.5. Conclusiones y Comentarios del Capítulo

A continuación presentamos el resumen de las principales conclusiones del capítulo, basadas en los resultados numéricos obtenidos para la ciudad de Cali. Los datos usados en las simulaciones corresponden a los casos diarios de dengue suministrados por la Secretaría Municipal de Salud de Santiago de Cali.

Viabilidad

Usando la incidencia diaria de dengue en Cali durante los brotes epidémicos ocurridos en el 2010 y en el 2013, presentamos el conjunto de condiciones iniciales, correspondiente a la proporción de mosquitos infectados y la proporción de personas infectadas, que permiten mantener la proporción de personas infectadas por debajo del 1% de la población total de personas. Los resultados numéricos muestran que existen condiciones iniciales que no hacen parte del núcleo de viabilidad para el 2010, pero si pertenecen al núcleo de viabilidad del 2013. Tal vez sea algo fortuito y no exista ninguna relación, con el hecho de que el pico del brote epidémico del 2013 fue más alto que el del 2010 (véase Figura 5.2). Podría resultar interesante comparar numéricamente el núcleo de viabilidad del modelo de Ross-Macdonald, usando datos de 2002, 2005 y 2007– años en que las autoridades municipales reportaron brotes epidémicos de dengue en Cali.

Control óptimo

De los resultados numéricos, cuando se trate de un brote epidémico (escala corta de tiempo), podemos concluir lo siguiente.

- i) Si se tienen los fondos disponibles, la mejor estrategia a implementar es el uso de un insecticida con baja letalidad junto con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permitan reducirla en un 30%.

- ii) En caso de no tener los fondos suficientes, es mejor enfocar los esfuerzos a la implementación de medidas de protección contra la picadura del mosquito, que logren una reducción del 30 %.

Si la escala de tiempo es larga (52 semanas), sin importar si se presentó o no un brote epidémico, la mejor estrategia y más barata es usar un insecticida con baja letalidad junto con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permitan reducirla en un 30 %.

De otro lado, al parecer con el uso de un insecticida de mayor letalidad no se observa que exista un mejor relación costo-beneficio. Parece que el control del dengue, obtenido en términos únicamente de la reducción de la enfermedad debido a la eliminación de los mosquitos, no brinda más seguridad. Al contrario, se podría convertir en un riesgo mayor debido a la acumulación de los susceptibles.

Cuando se limitan los recursos que se tienen disponibles para la aspersión del insecticida, durante un brote epidémico, estos recursos se usan hasta agotarse. En los primeros días, la aspersión se intensifica y luego se va dosificando gradualmente. El uso al máximo del insecticida, hasta agotarlo, aumenta considerablemente el número de personas infectadas, en comparación al uso dosificado del insecticida (óptimo). Pero si se tiene una limitación del recurso muy alta, se recomienda el uso al máximo del insecticida en los primeros días, hasta agotarlo.

Capítulo 6

Manejo Viable Robusto de un Brote Epidémico

6.1. Introducción

No es desconocido que la incertidumbre inherente a la dinámica de muchas enfermedades infecciosas juega un papel muy importante en la gestión de políticas de salud pública. A pesar de los avances en los sistemas de vigilancia epidemiológica, los datos sobre personas infectadas, personas recuperadas, etc., siguen siendo imprecisos y con errores. Esto, añadido a factores como: temperatura del ambiente, edad del huésped, costumbres sociales, son factores de incertidumbre que muchas veces generan equivocaciones a la hora de tomar decisiones para el control o erradicación de enfermedades infecciosas. En el Capítulo 3, usamos la teoría de viabilidad [3] para abordar el problema de mantener el número de infectados por debajo de un umbral sin considerar ningún factor de incertidumbre (caso determinista). Logramos encontrar una caracterización del núcleo de viabilidad dependiendo de si dicho umbral es bajo, medio o alto. Surge ahora, la siguiente inquietud:

¿Qué sucede con el núcleo de viabilidad, cuando adicionalmente consideramos factores de incertidumbres que afecten la estructura y dinámica de la enfermedad?

Para abordar este problema de control dinámico de una enfermedad infecciosa bajo restricciones con incertidumbres se puede usar la idea de De Lara

and Doyen [16]. Allí, los autores proponen un marco teórico para el manejo sostenible en la pesca, que se ocupa conjuntamente de tres aspectos: (i) la dinámica del ecosistema, (ii) los conflictos entre producción y conservación, y (iii) la robustez con respecto a las incertidumbres.

Esquema del capítulo

En la Sección 6.2, presentamos una breve introducción a la teoría de viabilidad con incertidumbre, desde la perspectiva robusta. En la Sección 6.3, introducimos el modelo Ross-Macdonald en tiempo discreto y establecemos diferentes conjuntos de incertidumbre para los errores inherentes a los métodos para estimación de algunos de los parámetros asociados al modelo de Ross-Macdonald (2.1).

En la Sección 6.4, presentamos el problema de control dinámico bajo restricciones con incertidumbres, para el modelo de Ross-Macdonald con incertidumbres introducido en la Sección 6.3. Introducimos el concepto de *núcleo robusto de viabilidad*, establecemos hipótesis para conjuntos de escenarios y presentamos la ecuación de programación dinámica para calcular dicho núcleo. En la Sección 6.5, comparamos los resultados numéricos que se obtuvieron para los diferentes conjuntos de incertidumbres. Y finalmente en la Sección 6.6, presentamos las conclusiones y comentarios del capítulo.

6.2. Problema de Viabilidad con Incertidumbre

Consideramos el modelo dinámico con control en tiempo discreto, de la forma:

$$\mathbf{x}(t+1) = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t), \mathbf{w}(t)), \quad t \in \mathbb{T}; \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0, \quad (6.1)$$

donde

- i) $\mathbb{T} = \{t_0, t_0 + 1, \dots, T - 1\}$
- ii) $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{X} \subseteq \mathbf{R}^n$, representa el vector de estados del sistema en el tiempo $t \in \mathbb{T}$, $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{X}$ es la condición inicial en el tiempo t_0 ,
- iii) $\mathbf{u}(t) \in \mathbb{U} \subseteq \mathbf{R}^p$ el vector decisión o control; cada valor de $\mathbf{u}(t)$ especifica el control que será elegido en el tiempo t , dicho control se llama “una decisión” en el tiempo t ,

- iv) el nuevo elemento es $\mathbf{w}(t) \in \mathbb{W} = \mathbf{R}^q$, que representa la incertidumbre o perturbación que afecta la dinámica,
- v) $\mathbf{f} : \mathbb{T} \times \mathbb{X} \times \mathbb{W} \rightarrow \mathbb{X}$ es la llamada función de la dinámica que representa la evolución del sistema.

A diferencia del caso sin incertidumbre, notéese que el futuro estado $\mathbf{x}(t+1)$ no es predecible debido al nuevo elemento de incertidumbre $\mathbf{w}(t)$. Introducir el nuevo elemento $\mathbf{w}(t)$ conduce a la noción de una trayectoria de incertidumbre, que llamaremos escenario. Nosotros asumimos que

$$\mathbf{w}(t) \in \mathbb{S}(t) \subset \mathbb{W} \quad (6.2)$$

de tal manera que la secuencia

$$\mathbf{w}(\cdot) := (\mathbf{w}(t_0), \mathbf{w}(t_0 + 1), \dots, \mathbf{w}(T)) \quad (6.3)$$

pertenece a

$$\Omega \subset \mathbb{S}(t_0) \times \dots \times \mathbb{S}(T) \subset \mathbb{W}^{T+1-t_0} \quad (6.4)$$

capture la idea de posibles escenarios para el problema de viabilidad con incertidumbre. El caso determinístico resulta cuando las incertidumbres se reducen a una sola opción, es decir, cuando $\Omega = \{\widehat{\mathbf{w}}(\cdot)\}$. En §6.3.2, estableceremos más supuestos sobre donde vive $\mathbf{w}(\cdot)$.

Al igual que en el caso determinístico, podemos imponer al sistema dinámico con control (6.1), restricciones sobre los estados y las decisiones o controles.

- i) Las restricciones de control o decisiones son respetados en cualquier tiempo $t \in \mathbb{T}$:

$$\mathbf{u}(t) \in \mathbb{B}(t, \mathbf{x}(t)) \subset \mathbb{U}, \quad (6.5a)$$

- ii) las restricciones de estado son respetados en cualquier tiempos $t \in \mathbb{T}$:

$$\mathbf{x}(t) \in \mathbb{A}(t) \subset \mathbb{X}. \quad (6.5b)$$

Las restricciones (6.5), para los estados y los controles, pueden reducir las evoluciones del sistema (6.1). Cabe anotar, que en este contexto de incertidumbre debemos abandonar la idea de que el conocimiento de las decisiones $\mathbf{u}(\cdot)$ induce una sola secuencia de estados $\mathbf{x}(\cdot)$. Además, los controles $\mathbf{u}(t)$ dependiendo solamente del tiempo ya no son relevantes. En contraste, tenemos controles $\mathbf{u}(t, \mathbf{x}(t))$ que muestran propiedades más adaptativas teniendo en cuenta la incertidumbre de la evolución del estado $\mathbf{x}(t)$.

Perspectiva robusta

Proponemos el marco de la teoría de viabilidad robusta propuesta por De Lara y Doyen [16], para abordar problemas de control dinámico bajo restricciones con incertidumbre, presentado en la Sección 6.2. Esta teoría se concentra en el núcleo de viabilidad robusto, de la siguiente manera.

Definimos una política \mathbf{u} , como un elemento del conjunto:

$$\mathfrak{U} = \{\mathbf{u} : (t, \mathbf{x}) \in \mathbb{T} \times \mathbb{X} \mapsto \mathbf{u}(t, \mathbf{x}) \in \mathbb{U}\} . \quad (6.6)$$

En aras de la claridad, restringiremos la notación $\mathbf{u}(t)$ para la variable de control que pertenece a \mathbb{U} , mientras que denotamos por \mathbf{u} una política, con $\mathbf{u}(t, \mathbf{x}) \in \mathfrak{U}$. Desde la perspectiva robusta, consideramos las políticas $\mathbf{u} \in \mathfrak{U}$ descritas en (6.6) de manera que las restricciones (6.5) son válidas bajo la dinámica (6.1) sea cual sea el escenario $\mathbf{w}(\cdot) \in \Omega$. La restricción sobre el control limita las políticas admisibles de la siguiente manera

$$\mathfrak{U}^{adm} = \{\mathbf{u} \in \mathfrak{U} | \mathbf{u}(t, \mathbf{x}) \in \mathbb{B}(t, \mathbf{x}(t)), \quad \forall (t, \mathbf{x})\} . \quad (6.7)$$

Como lo vimos en el Capítulo 3, el núcleo de viabilidad juega un papel fundamental en el análisis de viabilidad. En el caso robusto, el núcleo de viabilidad es el conjunto de estados iniciales \mathbf{x}_0 tal que la propiedad de viabilidad robusta es válida. Esto es,

Definición 4. *El núcleo viable robusto al tiempo t_0 es el conjunto*

$$\mathbb{V}^R(t_0) := \left\{ \mathbf{x}_0 \in \mathbb{X} \left| \begin{array}{l} \text{Existe } \mathbf{u} \in \mathfrak{U}^{adm} \text{ como (6.7)} \\ \text{tal que para todo escenario } \mathbf{w}(\cdot) \in \Omega, \\ \text{la evolución } \mathbf{x}(t) \text{ descrita por (6.1)} \\ \text{satisface la restricción (6.5b)} \\ \text{para } t = t_0, \dots, T. \end{array} \right. \right\} . \quad (6.8)$$

Después de presentar brevemente el problema de viabilidad con incertidumbre, en el resto del capítulo, nos dedicaremos a ilustrar el problema de viabilidad para el modelo de Ross-Macdonald que además de mantener el número de infectados por debajo de un umbral dado, considera la robustez con respecto a la dinámica de incertidumbres en la transmisión del dengue.

6.3. Modelo de Ross-Macdonald en Tiempo Discreto con Incertidumbre

En el problema de control dinámico del dengue en condiciones de incertidumbre, pasamos a tiempo discreto. Por tal razón, primero vamos transformar el modelo de Ross-Macdonald (2.1) en tiempo continuo a un modelo en tiempo discreto.

6.3.1. Transformación del modelo a tiempo discreto

Usemos el hecho de que la definición de la derivada de una función de una variable como un límite lleva implícito un método de aproximación numérica hacia adelante

$$f'(t) \approx \frac{f(t + \Delta t) - f(t)}{\Delta t},$$

con paso $\Delta t > 0$. Si aplicamos esta aproximación numérica a cada una de las derivadas $\frac{dm}{dt}$ y $\frac{dh}{dt}$, definidas en (2.1), tenemos las siguientes aproximaciones numéricas

$$\begin{aligned} \frac{m(t + \Delta t) - m(t)}{\Delta t} &\approx m'(t) = (A_m h(t)(1 - m(t)) - \delta m(t)) \\ \frac{h(t + \Delta t) - h(t)}{\Delta t} &\approx h'(t) = (A_h m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t)) \end{aligned} \quad (6.9)$$

con $A_m = \alpha p_m$ y $A_h = \alpha p_h \frac{N_m}{N_h}$. De donde obtenemos

$$\begin{aligned} m(t + \Delta t) &\approx (A_m \Delta t) h(t)(1 - m(t)) + (1 - \delta \Delta t) m(t) \\ h(t + \Delta t) &\approx (A_h \Delta t) m(t)(1 - h(t)) + (1 - \gamma \Delta t) h(t). \end{aligned} \quad (6.10)$$

Usando la aproximación (6.10), podemos formular el siguiente modelo de Ross-Macdonald con control, en tiempo discreto ($\delta \Delta t = u(t)$, $\Delta t = 1$.)

$$\begin{aligned} M(t + 1) &= A_m H(t)(1 - M(t)) + (1 - u(t))M(t) \\ H(t + 1) &= A_h M(t)(1 - H(t)) + (1 - \gamma)H(t). \end{aligned} \quad (6.11)$$

donde $t \in [0, T]$ esta dado en días, $M(t)$ y $H(t)$ representan las proporciones de mosquitos y personas infectadas con dengue al día t , respectivamente; y $u(t)$ la variable de control aplicado sobre la población de mosquitos durante el periodo $[t, t + 1[$.

6.3.2. Discusión de incertidumbres

Entre algunos factores que pueden incorporar incertidumbre en la dinámica de transmisión del dengue, podemos mencionar: el número de criaderos de larvas, el rápido crecimiento y urbanización de las poblaciones humanas, la variabilidad estacional de las poblaciones del mosquito correlacionada con factores ambientales como la precipitación pluvial. La interacción de todos estos factores coadyudan a producir, en el transcurso del tiempo, diferencias significativas en los valores de parámetros tales como: la tasa de picadura, la proporción de mosquitos hembras por persona, que intervienen en la formulación de los modelos compartimentales del proceso de transmisión de una enfermedad infecciosa como el dengue.

Para el modelo Ross-Macdonald en tiempo discreto, descrito en (6.11), vamos a asumir que los errores inherentes a la estimación de los parámetros: tasa de picadura (α), probabilidad de infección del mosquito (p_m), probabilidad de infección de una persona (p_h) y el número de mosquitos hembra por persona ($\frac{N_m}{N_h}$), son los factores de incertidumbres que afectan cada una de las poblaciones. Por eso, decidimos incorporar la incertidumbre en (6.11), a través de $A_m = \alpha p_m$ y $A_h = \alpha p_h \frac{M}{H}$. Esto es, sean

$$(A_M(t), A_H(t)) \in \mathbb{W} = \mathbb{R}^2 \quad \forall t = 0, 1, \dots, T-1, \quad (6.12)$$

las variables de incertidumbres que afectan la población de mosquitos y la población de humanos, respectivamente.

Resumiendo, para abordar el problema de viabilidad robusta, el modelo de Ross-Macdonald en tiempo discreto y con incertidumbres, que vamos a considerar es:

$$\begin{aligned} M(t+1) &= A_M(t)H(t)(1-M(t)) + (1-u(t))M(t) \\ H(t+1) &= A_H(t)M(t)(1-H(t)) + (1-\gamma)H(t), \end{aligned} \quad (6.13)$$

donde:

- i) el vector de estados $(M(t), H(t))$ representa la proporción de mosquitos infectados y la proporción de humanos infectados en el día t , respectivamente;

- ii) la variable de control $u(t)$ representa la proporción de mosquitos eliminados el día t , cuando se aplica un control químico sobre la población de mosquitos;
- iii) el vector de incertidumbre $(A_M(t), A_H(t)) \in \mathbb{W}$, cuyas componentes representan el número de picadas con probabilidad de infectar a un mosquito y a una persona, respectivamente.

Se supone que el conjunto $\mathbb{S}(t)$, donde el vector de incertidumbre $(A_M(t), A_H(t))$ toma sus valores, es un subconjunto de $\mathbb{R}_+^2 \subset \mathbb{W} = \mathbb{R}^2$ (cuadrante positivo). Analizaremos tres situaciones. Un caso donde este subconjunto $\mathbb{S}(t)$ esta compuesto por una única pareja (A_M, A_H) , es decir, el caso determinístico. Para los otros dos casos, los subconjuntos serán dos rectángulos, el uno contenido en el otro. En la Sección 6.4.2, damos más detalles de estos tres casos.

6.4. Análisis de Viabilidad Robusta

El manejo viable en el “sentido robusto” evoca un contexto pesimista. Es decir, queremos satisfacer la restricción de mantener el número de personas infectadas por debajo del umbral impuesto, cualquiera que sea el escenario $(A_M(\cdot), A_H(\cdot))$.

Consideramos el sistema dinámico con control en tiempo discreto dado por

$$\begin{aligned} M(t+1) &= A_M(t)H(t)(1 - M(t)) + (1 - u(t))M(t) \\ H(t+1) &= A_H(t)M(t)(1 - H(t)) + (1 - \gamma)H(t) , \end{aligned} \tag{6.14}$$

El vector de estado bidimensional (M, H) representa la proporción de infectados de cada población (mosquitos y humanos). La variable de control $u(t)$ representa al tasa de mortalidad del mosquito y satisface las restricciones

$$\underline{u} \leq u(t) \leq \bar{u} . \tag{6.15}$$

Los dos términos A_M y A_H corresponde a las incertidumbres que afectan cada población, respectivamente. Las incertidumbres en (6.14) se espera que tomen sus valores en un conjunto bidimensional conocido y estacionario

$$(A_M(t), A_H(t)) \in \mathbb{S} \subset \mathbb{R}_+^2 \tag{6.16}$$

Un escenario de incertidumbre se define como la secuencia de longitud T de parejas de incertidumbres:

$$(A_M(\cdot), A_H(\cdot)) = \left((A_M(t_0), A_H(t_0)), \dots, (A_M(T-1), A_H(T-1)) \right) \in \Omega \subset \mathbb{S}^T . \quad (6.17)$$

Imponemos la restricción de viabilidad

$$H(t) \leq \bar{H} , \quad \forall t = 0, \dots, T \quad (6.18)$$

y para todo escenario $(A_M(\cdot), A_H(\cdot))$ como en (6.17).

6.4.1. Definición del núcleo robusto de viabilidad

Como ya lo mencionamos en el Capítulo 3, el núcleo de viabilidad juega un papel fundamental en el análisis de viabilidad. En el caso robusto, tenemos la siguiente definición del núcleo viable robusto [16].

Para presentar la definición de núcleo de viabilidad, necesitamos la noción de estrategia. Una *estrategia de control* \mathbf{u} se define como una secuencia de mapeos del estado (M, H) al control de la siguiente manera

$$\mathbf{u} = \{\mathbf{u}_t\} = 0, \dots, T-1, \quad \text{con } \mathbf{u}_t : [0, 1]^2 \mapsto \mathbb{R} . \quad (6.19)$$

Una *estrategia de control* \mathbf{u} es admisible si

$$\mathbf{u}_t : [0, 1]^2 \mapsto [\underline{u}, \bar{u}] . \quad (6.20)$$

Una estrategia de control \mathbf{u} como en (6.19) y la dinámica del modelo (6.14) conjuntamente producen trayectorias de estado con el estado inicial $(M(0), H(0)) = (M_0, H_0)$ y la dinámica de lazo cerrado

$$M(t+1) = A_M(t)H(t)(1 - M(t)) + (1 - \mathbf{u}_t(M(t), H(t)))M(t) \quad (6.21)$$

$$H(t+1) = A_H(t)M(t)(1 - H(t)) + (1 - \gamma)H(t) ,$$

y trayectorias de control

$$u(t) = \mathbf{u}_t(M(t), H(t)) , \quad t = 0, \dots, T-1 \quad (6.22)$$

Definición 5. Sea $\Omega \subset \mathbb{W}^T$. El núcleo viable robusto en el tiempo t_0 , que denotaremos por $\mathbb{V}^R(t_0)$, se define como el siguiente conjunto.

$$\mathbb{V}^R(t_0) := \left\{ (M_0, H_0) \left| \begin{array}{l} \text{Existe una estrategia } \mathbf{u} \text{ como en (6.20)} \\ \text{tal que para todo escenario } \mathbf{w}(\cdot) \in \Omega, \\ \text{la trayectoria de estado} \\ \{(M(t), H(t))\}_{0, \dots, T} \text{ descrita por (6.21)} \\ \text{satisface la restricción (6.18).} \end{array} \right. \right\}. \quad (6.23)$$

Los estados pertenecientes al núcleo robusto de viabilidad, se llaman *estados viables robustos*. El cálculo del núcleo robusto de viabilidad, depende de la forma del conjunto Ω . Por tal razón, vamos a establecer hipótesis para dicho conjunto de escenarios, Ω .

6.4.2. Hipótesis sobre el conjunto de incertidumbres

Asumiremos que el conjunto de escenarios, Ω es el rectángulo

$$\Omega = \mathbb{S}^T \subset \mathbb{W}^T, \quad (6.24)$$

que corresponde a la independencia en el tiempo de las incertidumbres. Cuando $(A_M(t), A_H(t))$ está dada, el dominio donde $(A_M(t+1), A_H(t+1))$ toma sus valores no depende de $(A_M(t), A_H(t))$.

El hecho de que Ω es un rectángulo, permitirá calcular el núcleo robusto de viabilidad por medio de una extensión de la ecuación de programación dinámica asociada con (6.14) y la restricción de estado (6.18), propuesta por De Lara y Doyen [16].

Con el propósito de evaluar la sensibilidad del tamaño y la forma del núcleo robusto de viabilidad con respecto al conjunto de escenarios de incertidumbre Ω , vamos a probar los siguientes casos para \mathbb{S} .

i) Caso determinístico,

$$\mathbb{S}_L = \left\{ \widehat{A}_M \right\} \times \left\{ \widehat{A}_H \right\} \quad (6.25)$$

ii) Caso medio,

$$\mathbb{S}_M = \left[\underline{A}_M, \overline{A}_M \right] \times \left[\underline{A}_H, \overline{A}_H \right] \quad (6.26)$$

ii) Caso alto,

$$\mathbb{S}_H = \left[\underline{A}_M, \overline{A}_M \right] \times \left[\underline{A}_h, \overline{A}_h \right] \quad (6.27)$$

Con la hipótesis adicional que

$$\mathbb{S}_L \subset \mathbb{S}_M \subset \mathbb{S}_H \subset \mathbb{R}_+^2,$$

observemos que:

$$\mathbb{V}_{\mathbb{S}_H}^R(t_0) \subset \mathbb{V}_{\mathbb{S}_M}^R(t_0) \subset \mathbb{V}_{\mathbb{S}_L}^R(t_0). \quad (6.28)$$

6.4.3. Ecuación de programación dinámica

Una caracterización del núcleo de viabilidad robusto en términos de programación dinámica asociada, fue exhibida por De Lara y Doyen usando la función indicatriz $1_{\mathbb{A}}$ del conjunto $\mathbb{A}(t)$ en (6.5b).

Definición 6. *La función valor de viabilidad robusta o función de Bellman $V(t, m, h)$ asociada con la dinámica (6.14), la restricción de estado (6.18) y la restricción de control (6.20), está dada por la siguiente inducción hacia atrás, tal que t va desde $T - 1$ hasta 0*

$$\begin{cases} \mathbf{V}(T, M, H) = 1_{\mathbb{A}}(M, H), \\ \mathbf{V}(t, M, H) = 1_{\mathbb{A}}(M, H) \max_{u \in [\underline{u}, \overline{u}]} \min_{(A_M, A_H) \in \mathbb{S}} [\mathbf{V}(t+1, \mathbf{f}(M, H, u, A_M, A_H))] , \end{cases} \quad (6.29a)$$

donde \mathbf{f} denota la dinámica (6.14)

$$\mathbf{f}(m, h, u, A_M, A_H) = \begin{pmatrix} A_M H (1 - M) + (1 - u) M \\ A_H M (1 - H) + (1 - \gamma) H \end{pmatrix}, \quad (6.29b)$$

y $1_{\mathbb{A}}(M, H)$ es la función indicatriz

$$1_{\mathbb{A}}(M, H) = \begin{cases} 1 & \text{si } (M, H) \in \mathbb{A} \\ 0 & \text{si } (M, H) \notin \mathbb{A} \end{cases} \quad (6.29c)$$

del llamado conjunto de restricciones

$$\mathbb{A} = \{(M, H) | 0 \leq M \leq 1, 0 \leq H \leq \overline{H}\} \quad (6.29d)$$

y \mathbb{S} es el conjunto donde las incertidumbres toman sus valores.

Para el conjunto \mathbb{S} vamos a consideraremos tres casos: \mathbb{S}_L , \mathbb{S}_M y \mathbb{S}_H .

Obsérvese que $\mathbf{V}(t, M, H) \in \{0, 1\}$, luego la función valor de viabilidad robusta $\mathbf{V}(t, M, H)$ es la función indicatriz del núcleo de viabilidad robusta $\mathbb{V}^R(t)$. Detengamos un poco, para comentar la ecuación de programación dinámica dada en la anterior definición. Por (6.29), tenemos que

$$\mathbf{V}(T) = 1_{\mathbb{A}} = 1_{\mathbb{V}^R(T)} .$$

Ahora, asumamos que

$$\mathbf{V}(t+1) = 1_{\mathbb{V}^R(t+1)} .$$

Al realizar la operación $\min_{(A_M, A_H) \in \mathbb{S}}$, el resultado es 1, si y solo si, para todas las incertidumbres $(A_M, A_H) \in \mathbb{S}$ tenemos que

$$1_{\mathbb{V}^R(t)}(\mathbf{f}(M, H, u, A_M, A_H)) = 1 ,$$

esto es, existe un control u que satisface (6.20) y la imagen $\mathbf{f}(M, H, u, A_M, A_H)$ pertenece al núcleo viable $\mathbb{V}^R(t)$.

El termino $1_{\mathbb{A}}(M, H)$ toma el valor de 1, si y solo si, la restricción de estado (6.18) se satisface. Para terminar, obtenemos

$$\mathbf{V}(t) = 1$$

si y solo si existe al menos un control u tal que se satisface la restricción de estado (6.18) y las imágenes $\mathbf{f}(m, h, u, A_M, A_H)$ pertenecen a $\mathbb{V}^R(t)$ para todas las incertidumbres $(A_M, A_H) \in \mathbb{S}$.

6.5. Resultados Numéricos

Hasta ahora, en la Sección 6.3 introducimos un modelo dinámico en tiempo discreto con incertidumbre asociada a las estimaciones de los parámetros α , p_m , p_h y $\frac{M}{H}$ del modelo de Ross-Macdonald. En el §6.4.2 establecimos tres diferentes conjuntos de incertidumbres que afectan esta dinámica. Estos ingredientes nos permitirán calcular los núcleos de viabilidad robustos para estos tres conjuntos de incertidumbres. Esperamos que la comparación del caso determinístico y los casos medio y alto, nos proporcionen una idea sobre la distancia entre dos posturas extremas: ignorar la incertidumbre versus la cobertura contra todo riesgo.

6.5.1. Discretización de estados, control e incertidumbres

Para el cálculo numérico del núcleo robusto de viabilidad, procedemos empleando la ecuación de programación dinámica (6.29). Debemos discretizar nuestras dos variables de estado, el conjunto de la variable de control y el conjunto de incertidumbres. Tomaremos una partición de $N = 70$ elementos para:

- el intervalo $[0, 1]$, conjunto donde toma valores la proporción de mosquitos infectados (M),
- el intervalo $[0, \bar{H}]$, conjunto donde toma valores la proporción de humanos infectados (H),
- el intervalo $[\underline{u}, \bar{u}]$, conjunto de valores de la variable de control u ,
- y los intervalos $[\underline{A}_M, \bar{A}_M]$ y $[\underline{A}_H, \bar{A}_H]$, conjunto donde toman valores las incertidumbres $A_M(t)$ y $A_H(t)$, respectivamente.

Algoritmo para solución de la ecuación dinámica

Para encontrar el núcleo de viabilidad robusta, implementamos el siguiente algoritmo

```

inicialización  $\mathbf{V}_T(M, H) = 1_{\mathbb{A}}(M, H)$ ;
for  $t = T, T - 1, \dots, 0$  do
    forall the  $(m, h) \in [0, 1] \times [0, \bar{H}]$  do
        forall the  $u \in [\underline{u}, \bar{u}]$  do
            forall the  $(A_m, A_h) \in \mathbb{S}$  do
                 $\mathbf{V}(t + 1, \mathbf{f}(t, m, h, u, A_m, A_h))$ 
             $\min_{(A_m, A_h) \in \mathbb{S}} \mathbf{V}(t + 1, \mathbf{f}(t, m, h, u, A_m, A_h))$ 
         $\max_{u \in [\underline{u}, \bar{u}]} \min_{(A_m, A_h) \in \mathbb{S}} \mathbf{V}(t + 1, \mathbf{f}(t, m, h, u, A_m, A_h))$ 
     $\mathbf{V}(t, M, H) = 1_{\mathbb{A}}(M, H) \mathbf{V}(t + 1, \mathbf{f}(t, m, h, u, A_m, A_h))$ 

```

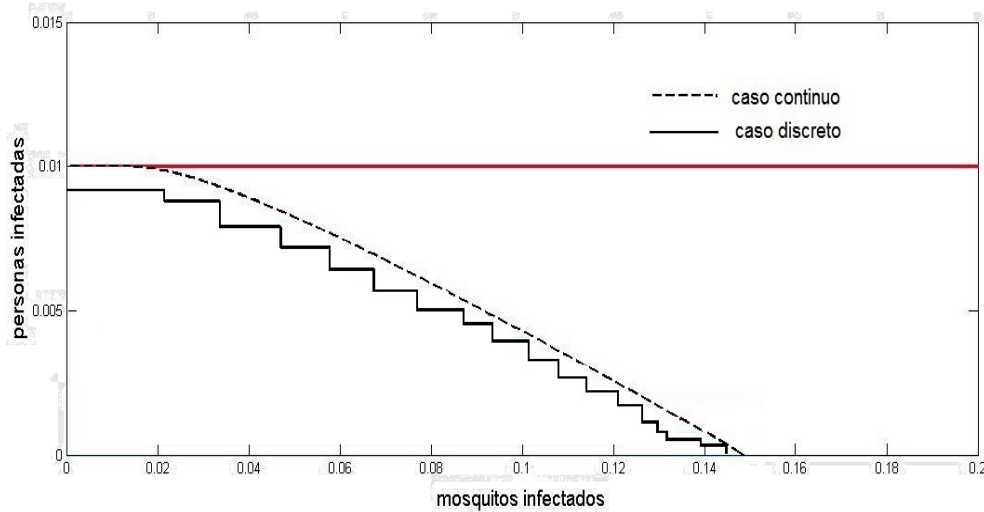


Figura 6.1: Núcleos de viabilidad en el caso determinístico, en tiempo continuo y en tiempo discreto ($\mathbb{S}_L = \{0,0766\} \times \{0,00722\}$).

El núcleo robusto de viabilidad se define como el conjunto de puntos de la cuadrícula 70×70 correspondiente a las particiones de $[0, 1] \times [0, \bar{H}]$, –conjunto de las variables de estado– donde la función indicatriz $\mathbf{V}(t, M, H)$ es igual a 1.

6.5.2. Resultados numéricos del núcleo viable robusto

En la Figura 6.1, presentamos el núcleo de viabilidad determinístico en tiempo discreto, que obtuvimos cuando en el algoritmo hacemos $\mathbb{S} = \mathbb{S}_L$ y en tiempo continuo, cuya caracterización está dada por el Teorema 1 del Capítulo 3 cuando el umbral \bar{H} es medio. La línea continua corresponde al caso en tiempo discreto y la línea discontinua corresponde al tiempo continuo.

Ahora, veamos los diferentes resultados en los tres escenarios propuestos en el §6.4.2: caso determinista \mathbb{S}_L , caso medio \mathbb{S}_M y caso alto \mathbb{S}_H . Para el caso medio, nos basamos en los rangos de búsqueda usados en el problema de estimación de los parámetros del modelo Ross-Macdonald, dados en la Tabla 5.1. Por (3.2), tomamos

$$\mathbb{S}_M = [0, 5] \times [0, 25]. \quad (6.30)$$

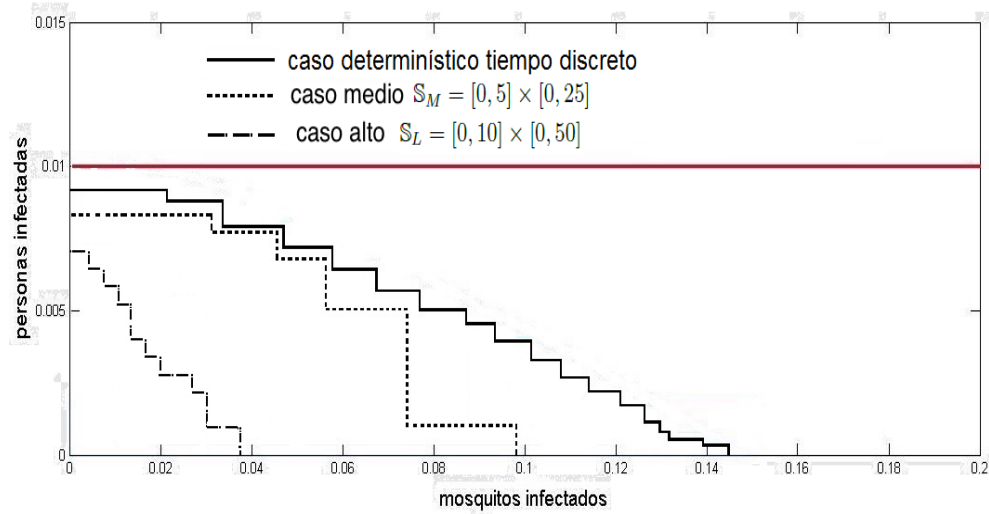


Figura 6.2: Núcleos de viabilidad determinístico ($\mathbb{S}_L = \{0,0766\} \times \{0,00722\}$) y robustos en el caso medio ($\mathbb{S}_M = [0, 5] \times [0, 25]$) y en el caso alto ($\mathbb{S}_H = [0, 10] \times [0, 50]$).

Para el caso alto, duplicamos los extremos derechos en cada intervalo en (6.30). Esto es,

$$\mathbb{S}_H = [0, 10] \times [0, 50] . \quad (6.31)$$

Nótese que, en la Figura 6.2 tanto en el caso medio (línea discontinua), como en el caso alto (línea de segmento y punto), una gran parte de los estados iniciales (M_0, H_0) , identificados como viables en el caso determinista (línea continua), son excluidos cuando se tiene en cuenta la incertidumbre. Además a medida que ampliamos el conjunto \mathbb{S} donde las incertidumbres toman sus valores, la brecha con el caso determinista es más grande. En el caso alto, cuando ampliamos en conjunto \mathbb{S}_M al doble, todos los estados iniciales que están por debajo de la línea continua y por encima de la línea con segmento y punto, ya no hacen parte del núcleo de viabilidad. Por consiguiente, no podemos garantizar el cumplimiento de la restricción impuesta sobre la proporción de personas infectadas para todas las incertidumbres, si tomamos condiciones iniciales pertenecientes al núcleo determinístico.

6.6. Conclusiones y Comentarios del Capítulo

No debemos olvidar que los resultados obtenidos dependen del conjunto de escenarios elegidos y el horizonte temporal. Con los resultados numéricos, podemos concluir que las estrategias de control viable para el estado inicial $(M(0), H(0))$ que pertenece al núcleo de viabilidad determinístico no garantizan el cumplimiento de las restricciones en el tiempo estipulado, cuando hay presencia de incertidumbre.

Cuando se cambia el conjunto de incertidumbres definido para los casos medio y alto, existen una gran cantidad de puntos del núcleo de viabilidad determinístico que no pertenecen al núcleo robusto para estos dos casos. Por ende, agrandar el conjunto incertidumbres tiene un gran impacto en el núcleo robusto de viabilidad. Cuando se tiene mucha variabilidad en los valores que pueden tomar (A_m, A_h) el núcleo de viabilidad determinístico se reduce notoriamente.

Capítulo 7

Conclusiones y Trabajo Futuro

7.1. Conclusiones

Este trabajo de matemáticas aplicadas es una contribución teórica y práctica para el manejo y control de una enfermedad infecciosa transmitida por vectores. Damos una visión larga o amplia de la problemática sobre el manejo y control del dengue, al involucrar los siguientes aspectos:

- (a) el comportamiento transitorio de la enfermedad donde la infección puede alcanzar niveles bastante altos,
- (b) la relación “costos-beneficios” en términos de optimización de los recursos que se invierten en la implementación de estrategias de control.

Hemos presentado la idea del manejo viable del dengue, con y sin incertidumbre, usando el clásico modelo de Ross-Macdonald con control químico de la población de mosquitos. En el caso sin incertidumbre (modelo en tiempo continuo), tras haber fijado un umbral (restricción de viabilidad), que no debe superar la proporción de personas infectadas, nosotros identificamos todos los estados iniciales del sistema (núcleo de viabilidad sin incertidumbre), para los que existe al menos un control tal que la respectiva trayectoria de estado cumple la restricción de viabilidad. Con la versión en tiempo discreto del modelo Ross-Macdonald, logramos mostrar el impacto de la incertidumbre sobre el núcleo de viabilidad sin incertidumbre. Los resultados numéricos arrojados muestran que una gran variabilidad en la tasa de picadura del mosquito y la proporción de mosquitos por persona producen una notable reducción del núcleo de viabilidad obtenido cuando no se considera la incertidumbre.

Desde la perspectiva de control óptimo, abordamos el problema de la optimización de costos de la enfermedad, la aspersión de insecticida y el uso de repelentes o toldillos, sujeto a la dinámica del modelo epidémico de Ross-Macdonald. Con el modelo ajustado a los datos de incidencia diaria del brote epidémico del 2010 en Cali, se compararon ocho diferentes estrategias de control. Encontramos que cuando se tienen los fondos disponibles, la mejor estrategia a implementar es el uso de un insecticida de baja letalidad (20%) junto con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permitan reducirla en un 30%.

Pensando en una escala de tiempo más larga (un año), también analizamos el problema de la optimización de costos de la enfermedad, la aspersión de insecticida y el uso de repelentes o toldillos, sujeto a la dinámica del modelo endémico SIR-SI. En este caso, consideramos dos años con comportamientos diferentes: 2010 (con brote epidémico) y 2011 (sin brote epidémico), para comparar cuatro estrategias. Se encontró que sin importar si se presenta o no un brote epidémico, la mejor estrategia y más barata es usar un insecticida con baja letalidad (20%) junto con medidas de protección contra la picadura del mosquito que permitan reducirla en un 30%.

Cuando se tiene poca o media limitación de los recursos para la aspersión del insecticida durante un brote epidémico, se recomienda el uso dosificado de dichos recursos. En los primeros días, la aspersión debe ser intensa y luego se va dosificando gradualmente. Pero si se tiene una alta limitación del recurso, se recomienda el uso al máximo del insecticida en los primeros días, hasta agotarlo.

7.2. Trabajo Futuro

Viabilidad con costos

Una posible extensión del problema de control dinámico del dengue bajo restricciones, es la consideración de los costos asociados con la implementación del control. Bajo esta perspectiva, el problema de viabilidad sería el descrito en (3.4), con la restricción asociada a la limitación de los recursos disponibles para el control,

$$\int R(u(t))dt \leq \bar{C} , \quad (7.1)$$

donde la función R es convexa y positiva. Este problema, es equivalente al siguiente. Dada la dinámica

$$\frac{dm}{dt} = \alpha p_m h(1 - m) - (\delta + u)m \quad (7.2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(1 - h) - \gamma h \quad (7.3)$$

$$\frac{dC}{dt} = R(u) \quad (7.4)$$

determinar si existe una función continua a trozos $u(\cdot)$,

$$u(\cdot) : t \mapsto u(t), \quad \underline{u} \leq u(t) \leq \bar{u}, \quad \forall t \geq 0, \quad (7.5)$$

que satisfaga dos restricciones, la primera relacionada con el máximo número de infectados permitido,

$$h(t) \leq \bar{H} \quad \forall t \geq 0 \quad (7.6)$$

y la segunda relacionada con los recursos limitados para el control:

$$C(t) \leq \bar{C} \quad \forall t \geq 0. \quad (7.7)$$

Optimización con retriicciones de estado

Para el problema de establecer estrategias óptimas de control, de tal manera que los costos asociados a la enfermedad del dengue y la aplicación de dichas estrategias se reduzcan al mínimo, además de establecer restricciones sobre la variable de control, podemos establecer restricciones en el espacio de estados. Por ejemplo, consideremos el problema de minimizar los costos asociados a la enfermedad y la aplicación de dichas estrategias de control, sujetos a la dinámica descrita por el modelo de Ross-Macdonald. Esto es, minimizar

$$J(u) = \int_0^T [A_1 h(t) + A_2 m(t) + A_3 u^2(t)] dt, \quad (7.8a)$$

sujeto a:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha p_m h(t)(1 - m(t)) - (\delta + u(t))m(t); & m(0) &= m_0, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha p_h \frac{N_m}{N_h} m(t)(1 - h(t)) - \gamma h(t); & h(0) &= h_0, \end{aligned} \quad (7.8b)$$

con

$$0 \leq u(t) \leq \bar{u} < 1 - \delta, \quad t \in [0, T], \quad (7.8c)$$

y restricción de estado

$$h(t) \leq \bar{H}, \quad \forall t \in [0, T], \quad (7.8d)$$

donde $0 < \bar{H} < 1$.

Apéndice A

Matriz Segundo Momento Aditivo

Definición 7. Sea A un operador lineal sobre \mathbb{R}^n y también denota su representación matricial respecto a la base canónica. Denótese con $\wedge^2\mathbb{R}^n$, el producto exterior de \mathbb{R}^n . A induce un operador lineal $A^{[2]}$ sobre $\wedge^2\mathbb{R}^n$. Para $u_1, u_2 \in \mathbb{R}^n$ se define

$$A^{[2]}(u_1 \wedge u_2) := A(u_1) \wedge u_2 + u_1 \wedge A(u_2) ,$$

y se extiende la definición sobre $\wedge^2\mathbb{R}^n$ por linealidad. La matriz de representación de $A^{[2]}$ con respecto a la base canónica en $\wedge^2\mathbb{R}^n$ es llamada matriz compuesta segundo aditiva de A [46].

La matriz compuesta segundo aditiva, satisface la propiedad

$$(A + B)^{[2]} = A^{[2]} + B^{[2]}$$

Para $n = 2, 3$, la matriz segundo compuesto aditivo de una matriz $n \times n$ $A = (a_{i,j})$ es, respectivamente [24],

$$n = 2 : \quad A^{[2]} = a_{11} + a_{22} = \text{tr}(A) ,$$

$$n = 3 : \quad A^{[2]} = \begin{bmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ -a_{31} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{bmatrix} .$$

En general, cada entrada de $A^{[2]}$ es una expresión lineal de las entradas de A . Un estudio exhaustivo sobre matrices compuestas y sus relaciones con las ecuaciones diferenciales está dado en [30].

Apéndice B

Teorema de Comparación para Sistemas de Ecuaciones Diferenciales

Definición 8. La función $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es cuasimonotona si f es suave y

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \geq 0,$$

para todo $i \neq j$

Teorema 2. Sean f y g campos vectoriales sobre $D \subset \mathbb{R}^n$, g cuasimonótona y $f \leq g$. Sea

$$\mathbf{x}' = f(\mathbf{x}) \quad \text{y} \quad \mathbf{y}' = g(\mathbf{y}).$$

Entonces, $\mathbf{x}_0 \leq \mathbf{y}_0$ implica que $\mathbf{x}(t) \leq \mathbf{y}(t)$ para todo t .

Demostración. Para la demostración, considérese dos casos:

(a) Supóngase que $f < g$ y $\mathbf{x}_0 < \mathbf{y}_0$. Sea:

$$\tau = \inf\{t \geq 0 \mid \exists i, \mathbf{x}_t^i > \mathbf{y}_t^i\}.$$

Si $\tau < \infty$ entonces

$$\mathbf{x}_\tau^i = \mathbf{y}_\tau^i \quad \text{y} \quad \mathbf{x}_\tau^j \leq \mathbf{y}_\tau^j \quad \forall j \neq i.$$

Como g es cuasimonotona, se tiene que $g_i(\mathbf{x}_\tau) \leq g_i(\mathbf{y}_\tau)$.

Además, como $\mathbf{x}_t^i > \mathbf{y}_t^i \quad \forall t \in (\tau, \tau + \epsilon)$ entonces

$$\frac{d}{dt}\mathbf{x}_t^i = f_i(\mathbf{x}_\tau) \geq g_i(\mathbf{y}_\tau) = \frac{d}{dt}\mathbf{y}_t^i .$$

Luego

$$g_i(\mathbf{x}_\tau) \leq g_i(\mathbf{y}_\tau) \leq f_i(\mathbf{x}_\tau) < g_i(\mathbf{x}_\tau) .$$

Lo cual es una contradicción. Por lo tanto, $\mathbf{x}_0 < \mathbf{y}_0$ implica que $\mathbf{x}(t) \leq \mathbf{y}(t)$ para todo t .

(b) Supóngase que $f \leq g$ y $\mathbf{x}_0 \leq \mathbf{y}_0$. Sea \mathbf{y}_t^ϵ la solución de

$$\dot{\mathbf{y}}^\epsilon = g(\mathbf{y}^\epsilon) + \epsilon; \quad \mathbf{y}_0^\epsilon = \mathbf{y}_0 + \epsilon .$$

Luego

$$\mathbf{x}_0 < \mathbf{y}_0^\epsilon, \quad f < g + \epsilon .$$

Por lo tanto, $\mathbf{x}_t \leq \mathbf{y}_t^\epsilon$ para todo ϵ . Para t fijo, cuando $\epsilon \rightarrow 0$ se tiene que $\mathbf{y}_t^\epsilon \rightarrow \mathbf{y}_t$.

Así que, $\mathbf{x}_0 \leq \mathbf{y}_0$ implica que $\mathbf{x}(t) \leq \mathbf{y}(t)$ para todo t .

□

Apéndice C

Ecuación Diferencial para la Frontera Derecha del Núcleo

Consideremos la ecuación diferencial (3.43b), que describe la frontera derecha del núcleo de viabilidad para el modelo Ross-Macdonald.

$$-\left[A_m \mathcal{H}(m)(1-m) - \bar{u}m\right] \mathcal{H}'(m) + A_h m(1 - \mathcal{H}(m)) - \gamma \mathcal{H}(m) = 0 ,$$

Si reescribimos esta ecuación de la siguiente forma

$$\left[A_m(1-m)\mathcal{H}(m) - \bar{u}m\right] \mathcal{H}'(m) = -(A_h m + \gamma)\mathcal{H}(m) + A_h m , \quad (\text{C.1})$$

podemos ver que es una ecuación de Abel del segundo tipo de la forma

$$[p_1(x)y(x) + p_0(x)]y'(x) = q_2(x)y(x)^2 + q_1(x)y(x) + q_0(x) ,$$

donde $x = m$, $y(x) = \mathcal{H}(m)$, $p_0(m) = -\bar{u}m$, $p_1(x) = A_m(1-m)$, $q_0(m) = A_h m$, $q_1(m) = -A_h m - \gamma$ y $q_2(m) \equiv 0$.

Esta ecuación fue obtenida en 1829 por N. H. Abel en el estudio sobre la teoría de las funciones elípticas[1]. Uno de los resultados encontrados en el estudio de este tipo de ecuaciones es que si $p_0(x)$, $p_1(x)$ son funciones continuamente diferenciables en un intervalo abierto I y $p_0(x) + p_1(x) \neq 0$, entonces la ecuación de Abel de segundo tipo se puede reducir a una ecuación de Abel de primer tipo[35], con la sustitución

$$p_1(x)y(x) + p_0(x) = \frac{1}{z} .$$

A menudo es muy difícil, si no imposible, encontrar soluciones explícitas de tales ecuaciones diferenciales no lineales. En nuestro caso, la solución de la ecuación (C.1), se obtuvo haciendo uso de la función *ode45* de MatLab para resolver ecuaciones diferenciales. La función *ode45* está basada en un algoritmo de tipo Runge-Kutta.

Bibliografía

- [1] N.H. Abel. Precis d'une theorie des fonctions elliptiques. *Journal Fur Die Reine Und Angewandte Mathematik*, 4:309–348, 1829.
- [2] R. M. Anderson and R. M. May. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford Science Publications. OUP Oxford, 1992.
- [3] J.P. Aubin. *Viability theory*. Systems & Control: Foundations & Applications. Birkhäuser Boston Inc., Boston, MA, 1991.
- [4] Norman Bailey. *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications*. Griffin, 1975.
- [5] S. Bello, E. Díaz, J. Malagón-Rojas, M. Romero, and V. Salazar. Medicion del impacto económico del dengue en Colombia: una aproximación a los costos médicos directos en el periodo 2000-2010. *Biomédica*, 31(3):110–113, 2011.
- [6] J.A. Bisset Lazacano, M.M. Rodríguez, J.L. San Martín, J.E. Romero, and R. Montoya. Evaluación de la resistencia a insecticidas de una cepa de *Aedes aegypti* de El Salvador. *Revista Panamericana Salud Pública*, 26(3):229–234, 2009.
- [7] F. Brauer and C. Castillo-Chávez. *Mathematical models in population biology and epidemiology*, volume 40 of *Texts in Applied Mathematics*. Springer-Verlag, New York, 2001.
- [8] D. Cardona, B. Salguero, and L.S. Sepulveda. Dinámica del VIH-SIDA en Cali. *Revista de Salud Pública*, 13(5):772–777, 2011.
- [9] C. Castillo-Chavez and H.R. Thieme. Asymptotically autonomous epidemic models. *Mathematical Population Dynamics*, 1:33–50, 1993.

- [10] N. Chitnis, J.M. Hyman, and J.M. Cushing. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(5):1272–1296, 2008.
- [11] Earl Coddington and Norman Levinson. *Theory of Ordinary Differential Equations*. McGraw-Hill, New York, ninth edition, 1987.
- [12] A. Costero, J.D. Edman, and T.W. Clark, G.G. and Scott. Life table study of *Aedes aegypti* (diptera: Culicidae) in Puerto Rico fed only human blood plus sugar. *Journal of Medical Entomology*, 35(5), 1998.
- [13] D. J. Daley and J. Gani. *Epidemic modelling: an introduction*, volume 15 of *Cambridge Studies in Mathematical Biology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
- [14] E. De La Pava, B. Salguero, and A. Alzate. Modelo matemático del riesgo anual de infección tuberculosa en Cali. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 11(3):166–171, 2002.
- [15] Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico. Technical report, Organización Mundial de la Salud (OMS), 2014.
- [16] M. De Lara and L. Doyen. *Sustainable Management of Natural Resources: Mathematical Models and Methods*, volume 15 of *Environmental Science and Engineering*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008.
- [17] O. Diekmann and J. A. P. Heesterbeek. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Utrecht, Netherland, 2000.
- [18] L. Doyen and C. Béné. Sustainability of fisheries through marine reserves: a robust modeling analysis. *Journal of Environmental Management*, 69(1):1–13, 2003.
- [19] L. Doyen and V. Martinet. Sustainability of an economy with an exhaustible resource: A viable control approach. *Resource and Energy Economics*, 29(1):17–39, 2007.
- [20] W. H. Fleming and R. W. Rishel. *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Springer, Berlin, 1975.

- [21] Herbert W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42:599–653, 2000.
- [22] Helen Lee Hyewon and Mitchell Levine. Determining the threshold for acceptability of an ICER when natural health units are used. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology*, 19(2):e234–e238, 2012.
- [23] S. Lenhart and J.T. Workman. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Mathematical and Computational Biology. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton (Fla.), London, 2007.
- [24] M.Y. Li and L. Wang. A criterion for stability of matrices. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 225(1):249–264, 1998.
- [25] L.E. López, A. Muñoz, G. Olivar-Tost, and J. Betancourt. Modelo matemático para el control de la transmisión del dengue. *Revista de Salud Pública*, 14:512 – 523, 06 2012.
- [26] C.Connell McCluskey and P.vanden Driessche. Global analysis of two tuberculosis models. *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 16(1):139–166, 2004.
- [27] WHO Meeting report. State of the art in the prevention and control of dengue in the Américas. Technical Report 28-29 Mayo, World Health Organization and Pan American Health Organization, 2014.
- [28] F. Méndez, M. Barreto, J.F. Arias, G. Rengifo, J. Muñoz, M.E. Burbano, and B. Parra. Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue-endemic region of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.*, 74(4):678–683, 2006.
- [29] J.J. Moré. The levenberg-marquardt algorithm: Implementation and theory. In G.A. Watson, editor, *Numerical Analysis*, volume 630 of *Lecture Notes in Mathematics*, pages 105–116. Springer Berlin Heidelberg, 1978.
- [30] James S. Muldowney. Compound matrices and ordinary differential equations. *Rocky Mountain J. Math.*, 20(4):857–872, 12 1990.

- [31] L.M. Ocampo and I. Duarte. Modelo para la dinámica de transmisión de la toxoplasmosis congénita. *Revista de Salud Pública*, 12(2):317–326, 2010.
- [32] K.O Okosun, O. Rachidb, and N. Marcus. Optimal control strategies and cost-effectiveness analysis of a malaria model. *PLoS Pathog*, 8(4):e1002588, 2012.
- [33] Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Sistematización de lecciones aprendidas en proyectos de comunicación para impactar en conductas (COMBI) en dengue en la Región de las Américas.*, 2011.
- [34] M. A. Patterson and A. V. Rao. GPOPS-II: A MATLAB software for solving multiple-phase optimal control problems using hp-adaptive gaussian quadrature collocation methods and sparse nonlinear programming. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, 41(1):1:1–1:37, 2014.
- [35] A.D. Polyanin and V.F. Zaitsev. *Handbook of Exact Solutions for Ordinary Differential Equations*. CRC Press, 1995.
- [36] L.S. Pontryagin, V.G. Boltyanskii, R.V. Gamkrelidze, and E.F. Mischenko. *The Mathematical Theory of Optimal Processes*. John Wiley & Sons, London, 1962.
- [37] A. V. Rao, D. A. Benson, C. Darby, M. A Patterson, C. Francolin, I. Sanders, and G. T. Huntington. Algorithm 902: Gpops, a MATLAB software for solving multiple-phase optimal control problems using the gauss pseudospectral method. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, 37(2):22:1–22:39, 2010.
- [38] J.H. Rojas. Boletín epidemiológico de enfermedades transmitidas por vectores. Technical Report 08, Secretaría Municipal de Salud de Santiago de Cali, 2015.
- [39] L. Santacoloma, B. Chavez, and Brochero H.L. Estado de la susceptibilidad de poblaciones naturales del vector del dengue a insecticidas en trece localidades de Colombia. *Biomédica*, 32(3):333–343, 2012.

- [40] D. L. Smith, F. E. McKenzie, R. W. Snow, and S. I. Hay. Revisiting the basic reproductive number for malaria and its implications for malaria control. *PLoS Biol*, 5(3):e42, 02 2007.
- [41] D.L. Smith, K.E. Battle, S.I. Hay, C.M. Barker, T.W. Scott, and F.E. McKenzie. Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathog*, 8(4):e1002588, 2012.
- [42] D. C. Sorensen. Newton's method with a model trust region modification. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 19(2):409–426, 1982.
- [43] W. Thomas and et al. Longitudinal studies of aedes aegypti (diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: Blood feeding frequency. *Journal of Medical Entomology.*, 37(1):89–101, 2000.
- [44] H.D. Toro, M.M. Mesa, and D.A. Prieto. Modelo de simulación para la transmisión del VIH y estrategias de control basadas en diagnóstico. *Revista de Salud Pública*, 16(1):139–152, 2014.
- [45] W. Walter. *Ordinary Differential Equations*. Graduate Texts in Mathematics. Springer New York, 1998.
- [46] Hongzhi Yang, Huiming Wei, and Xuezhi Li. Global stability of an epidemic model for vector-borne disease. *Journal of Systems Science and Complexity*, 23(2):279–292, 2010.