

# Estrategias de vacunación para una epidemia de influenza

Tesis desarrollada en el proyecto de investigación

presentada por:

Victor Manuel Pérez Vera

2012

Asesor: Dr. Jose Héctor Morales Bárcenas

Coasesor: Dr. Marcos Capistrán Ocampo



”Si quieres ser sabio, aprende a interrogar razonablemente, a escuchar con atención, a responder serenamente y a callar cuando no tengas nada que decir.” Johann Kaspar Lavater

*A mis padres, por el gran apoyo que siempre me han brindado, y por el gran esfuerzo que ellos hacen para que pueda alcanzar mis metas.*

# Agradecimientos

A Dios por permitirme vivir cada uno de estos días, y por las oportunidades que ha puesto en mi camino.

Al Dr. José Héctor Morales por su paciencia, dedicación y, por sus aportes en este trabajo. Por sus consejos y recomendaciones que me han ayudado a crecer en lo académico y personal.

Al Dr. Marcos Capistrán por hacerme las correcciones necesarias en el momento indicado. Y por el gran apoyo en el desarrollo de éste trabajo.

A mis padres por su incondicional apoyo, y porque es por ellos que hoy en día soy quien soy.

A mis profesores por compartir sus conocimientos conmigo.

A mis amigos, en especial a los mexicanos por enseñarme a conocer y valorar la cultura y la gente de este hermosos país.

A mis compañeros, por compartir estos dos años conmigo y, porque de ellos también he aprendido en el aspecto personal y académico.

Al CIMAT por darme la oportunidad de disfrutar de sus beneficios y por todo lo vivido y aprendido en aquí.

Al CONACyT por el apoyo económico durante estos casi dos años.

# Resumen

En este trabajo analizamos diferentes esquemas de vacunación para una población clasificada en dos cohortes en un modelo SIR. El modelo se divide en tres clases, en la cuales los individuos que son vulnerables a la enfermedad, o pueden contagiarse con ésta, se conocen como susceptibles (S), los que poseen la enfermedad y están en condiciones de transmitirla son conocidos como infectados (I) y, por último, una tercera clase de individuos se conocen como recuperados (R), que son los que algún momento estuvieron infectados y no volverán a tener la enfermedad.

Siguiendo el enfoque de [21][22][16][1][2], a partir de un modelo SIR modificado, cada clase la dividimos de acuerdo a un grupo de edades específico, en particular en individuos jóvenes y adultos. Adicionalmente, se introducen nuevos parámetros al modelo para describir los contagios entre individuos de grupos de edades con diferentes clases.

Utilizando los resultados de Dushoff [2] y de Elbevac [1], planteamos diferentes modalidades de vacunación enfocada, en su mayor parte, en algún grupo de edad, y se calcula así el tamaño final de la epidemia; es decir, el número total personas que fueron infectadas. De acuerdo a esta información, hicimos un análisis de las estrategias que se podrían seguir para que se aminore el impacto de una epidemia de influenza en una población dada.

En el capítulo 1 se puede observar una breve introducción y motivación al estudio de la modelación epidemiológica, los tipos de modelos que se usan para esta, y como ha afectado la Influenza en los últimos años al mundo. En el capítulo 2 mostraremos algunos modelos de la teoría clásica de modelación de epidemias, así como también basados en resultado de [2] deduciremos el número básico de reproducción, y su relación con el número tipo de reproducción. Mostraremos como calcular el tamaño final de una epidemia para un modelo SIR dividido por cohortes de edad. Finalmente, en el capítulo 3 usaremos los conceptos vistos en el capítulo 2 para estudiar la dinámica de un modelo SIR por cohortes de edad, y hacer el análisis de estrategias de vacunación.

# Índice general

Dedicatoria	IV
Agradecimientos	v
Resumen	VI
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Modelo SIR con vacunación</b>	<b>7</b>
2.1. Modelo SIR epidémico . . . . .	7
2.2. Modelo SIR endémico . . . . .	8
2.3. Modelo SIR con vacunación . . . . .	8
2.3.1. Modelo SIR endémico con vacunación . . . . .	9
2.3.2. Modelo SIR epidémico con vacunación . . . . .	9
2.4. Modelo SIR por cohortes de edades . . . . .	10
2.5. Número básico de reproducción . . . . .	11
2.6. Número tipo de reproducción . . . . .	16
2.7. Tamaño final de la epidemia . . . . .	19
<b>3. Modelo SIR con cohortes de edad</b>	<b>23</b>
3.1. Modelo SIR para 2 cohortes de edad . . . . .	23

3.1.1.	Número básico de reproducción $R_0$ . . . . .	25
3.1.2.	Número tipo de reproducción $R_0$ . . . . .	27
3.2.	Tamaño final de la epidemia . . . . .	28
3.3.	Tamaño final de la epidemia con vacunación con dos y tres cohortes	32
<b>4.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>39</b>
<b>5.</b>	<b>Apéndice</b>	<b>41</b>
5.1.	Apéndice A . . . . .	41
5.1.1.	Formulación estocástica modelo SIR . . . . .	41
5.1.2.	Eventos que rigen la evolución del estado el sistema . . .	43
5.2.	Apéndice B . . . . .	52
5.2.1.	Radio espectral de una matriz . . . . .	52
5.2.2.	M-matrices . . . . .	54
5.3.	Apéndice C . . . . .	55
5.3.1.	Teorema de Hesterbeeck . . . . .	55
5.4.	Apéndice D . . . . .	57
5.4.1.	Tamaño final de la epidemia . . . . .	57
5.5.	Apéndice E . . . . .	58
5.5.1.	Teorema tamaño final de la epidemia para 2 cohortes . .	58
	<b>Bibliografía</b>	<b>61</b>

# Capítulo 1

## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) constituyen un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades ocasionadas por un gran número de agentes, que representan para todos los países un importante problema de salud pública, tanto por su morbilidad como por su mortalidad, lo que demanda la implementación de programas eficaces para su prevención y control.

Las IRAs representan la principal causa de morbilidad en el mundo y la causa más frecuente de utilización de los servicios de salud en todos los países. En México constituye un problema de salud pública prioritario por su continua presencia dentro de las diez principales causas de defunción en distintos grupos de edad. Entre estas enfermedades se encuentra la influenza.

La influenza es una enfermedad de las vías respiratorias causada por un virus extremadamente contagioso, existen tres tipos diferentes de virus (A, B, C) los cuales pueden mutar (cambiar), y existen varios subtipos. La incidencia de la influenza es más frecuente en otoño e invierno. Es importante conocer acerca de ésta enfermedad, porque afecta a todas las edades y, en mutaciones importantes del virus, suele causar complicaciones graves e incluso la muerte en un gran

número de personas, frecuentemente en niños y ancianos.

Se dice que una epidemia ocurre cuando una enfermedad afecta a un número de individuos superior al esperado en una población durante un tiempo determinado. Si la epidemia se extiende por varias regiones geográficas de varios continentes, o incluso en todo el mundo, se llama pandemia.

La influenza ha sido una de las causas de las principales pandemias en el mundo. La historia ha mostrado que si los países no reaccionan a tiempo, pagan un mayor tributo en el tiempo, no sólo en recursos económicos, sino también en vidas. Una epidemia a escala mundial fue el brote de influenza que asoló a la humanidad entre 1918 y 1919. Los primeros casos se detectaron en los E. U. A. dos meses más tarde, se presentaron contagios masivos en España, Francia e Inglaterra. Esta pandemia de 1918 fue la más severa; se estiman en 21 millones los muertos en todo el mundo [10].

Anualmente, en promedio, la población afectada por influenza puede estar entre un rango de 5% a 20%, lo que provoca hasta 500 mil defunciones cada año. De acuerdo a los datos referidos por los Centros para la prevención y control de las enfermedades (CDC), en los E. U. A, más de 200 mil personas son hospitalizadas por complicaciones de la influenza y unas 36 mil personas mueren a causa de la influenza.

En México, desde 1994, la influenza es un padecimiento sujeto a vigilancia epidemiológica y notificación obligatoria e inmediata, de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2 de vigilancia epidemiológica. Además, forma parte del sistema de vigilancia epidemiológica de influenza (SISVEFLU) establecido por la Secretaría de Salud. Las unidades de vigilancia de todas las instituciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) deben notificar la ocurrencia de casos nuevos de influenza de forma inmediata, antes de que transcurran 24

horas desde su detección, simultáneamente a través de los niveles técnicos administrativos del SNS y al órgano normativo nacional del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

En abril de 2009 en México comenzó a circular un nuevo virus de influenza identificado como influenza tipo A (H1N1) [25]. La propagación del virus fue inminente. El primer brote se identificó en la región sureste y luego continuó por el centro y norte del país.

El comportamiento de las IRAs en los últimos años se tenía de forma estacional clásica; sin embargo se observa que durante el 2009, existió un aumento súbito del reporte de casos, lo que desencadenó en la declaración de la primera pandemia del siglo XXI. En 2009, en la República mexicana se reportaron 72 mil 548 nuevos casos de influenza, de los cuales mil 316 fueron defunciones.

Es importante hacer énfasis en la vigilancia epidemiológica ya que, a través de ésta, en sus diferentes rubros, se puede obtener información para poder estudiar y analizar el impacto y la severidad de la enfermedad en diferentes estratos poblacionales.

Hoy en día el uso de *modelos matemáticos* para el estudio de estos problemas es de primordial importancia. Los objetivos últimos de los modelos son describir, explicar y predecir comportamiento de fenómenos y procesos en general [17]. Sin embargo, la implementación de los modelos se ve limitada con frecuencia por la falta de conocimientos o información acerca de los principios básicos del fenómeno en cuestión. Los modelos y simulaciones por ordenador son herramientas útiles que ponen a prueba teorías, responden preguntas específicas, determinan la sensibilidad de los cambios en los parámetros de los que depende el modelo y a los parámetros clave que quieren explicar los datos observacionales. La comprensión, vía los modelos, de las características de

transmisión de enfermedades infecciosas en las comunidades, regiones y países puede conducir a mejores métodos para disminuir el impacto en la población de estas enfermedades.

En general, los modelos matemáticos se utilizan para comparar, planificar, implementar, evaluar y optimizar la prevención y los programas de control. El modelado también puede contribuir al diseño y análisis de los datos cruciales que se deben coleccionar, para identificar tendencias, realizar predicciones generales y estimar la incertidumbre en las previsiones.

Según Montesinos [18], el uso de modelos matemáticos de enfermedades infecto contagiosas es importante porque:

1. Pueden revelar relaciones entre elementos de la epidemia que no son obvias.
2. Es posible extraer propiedades y características de las relaciones entre sus elementos.
3. Por diferentes circunstancias, no siempre es posible experimentar con epidemias y menos aún con pacientes, ya que puede ser muy costoso, peligroso o incluso de plano imposible. Por lo tanto, es natural intentar superar esta dificultad con la construcción de un modelo abstracto.
4. La predictibilidad de los modelos permiten entender la dispersión de una enfermedad infecciosa a través de una población bajo diferentes escenarios.

En la epidemiología matemática existen, entre otras clasificaciones, dos tipos de modelos matemáticos: deterministas y estocásticos. En un modelo determinista los parámetros involucrados no poseen incertidumbre y, en principio, se

podrían hacer predicciones con exactitud absoluta. Por el contrario, en un modelo estocástico los resultados se interpretan como distribuciones de probabilidad asociados a las variables involucradas en el modelo. Por ejemplo, supongamos que necesitamos predecir el tamaño final de una epidemia en una población de  $N$  individuos. El modelo determinista proporcionaría un valor único, mientras que el modelo estocástico permitiría obtener una distribución de valores de cero hasta  $N$  individuos. Así entonces, en el esquema determinista, un solo individuo podría causar una epidemia generalizada, lo que no es muy realista, en cambio, en el esquema estocástico existe la posibilidad de que la epidemia se extinga bajo diferentes condiciones iniciales, incluyendo el hecho de que sea un sólo individuo el que inicie la epidemia [18]. La diferencia es más profunda de lo que aparenta, y tiene que ver con la cuantificación de la información con que se dispone para modelar, y la posibilidad de predicción con esta misma información. El esquema estocástico es, en esencia, una generalización del determinista. Sin embargo, un modelo determinista nos permite tener una buena idea de las tendencias centrales que se deducen del estocástico. Por lo anterior, no descartamos la utilidad del esquema determinista pero debemos advertir sobre sus limitaciones.

Nuestro trabajo está desarrollado a partir del paradigma de la cinética química estocástica. Nuestro modelo a estudiar es un modelo determinista conocido como modelo SIR que incluye un esquema de vacunación, que se describe en amplitud en el Capítulo 2. El antecedente sobre el que basamos nuestro trabajo, nos remite a los trabajos de Kermack y McKendrick [26] basados en modelos deterministas. Ellos fueron los primeros en obtener un resultado umbral que cuantifica el valor crítico de la densidad de personas susceptibles, conocido como  $R_0$ , a partir del cual aparece un brote epidémico. Este concepto es clave en nuestro trabajo y haremos un análisis detallado más adelante en el Capítulo 2.

Concretamente, el objetivo de este trabajo es analizar diferentes estrategias de vacunación en una población que puede ser afectada por una enfermedad epidémica, buscando proponer una mejor forma de prevención de una enfermedad infecciosa y disminuir así su impacto en la sociedad.

# Capítulo 2

## Modelo SIR con vacunación

En este capítulo abordamos el estudio de un modelo SIR determinista, que se deduce a partir de un modelo estocástico, al que le incorporaremos un esquema de vacunación. El objetivo de este capítulo es mostrar la dinámica de una epidemia bajo vacunación.

### 2.1. Modelo SIR epidémico

Al siguiente modelo se le considera epidémico puesto que la duración de la enfermedad es corta comparada con la esperanza de vida del huésped. Por tal motivo los nacimientos y muertes no son considerados. A los parámetros  $\beta$  y  $\gamma$  se conocen como las tasas de contagio y recuperación respectivamente.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Para ver su deducción, consultar Apéndice 5.1.1.

## 2.2. Modelo SIR endémico

Llamamos a un modelo epidemiológico endémico cuando se considera que la enfermedad permanentemente está presente en una población. En este caso a diferencia del anterior si se consideran nacimiento y muertes. Para mantener el tamaño de la población constante, se supone, de forma simple, que el número de nacimientos es igual al número de muertes, lo cual nos lleva a considerar que la tasa de natalidad  $\mu$  es igual a la de mortalidad. De lo anterior se obtienen las siguientes ecuaciones para el modelo SIR endémico

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu\Omega - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.\end{aligned}\tag{2.2}$$

Donde  $\Omega$  es el tamaño de la población.

## 2.3. Modelo SIR con vacunación

Entendamos por inmunidad al término que describe el estado de tener suficientes defensas biológicas para evitar una infección, enfermedad u otra invasión biológica no deseada [13]. A continuación mostraremos que sucede con los modelos anteriores cuando consideramos que existe alguna estrategia de vacunación, lo que permite que a una parte de la población le sea conferida inmunidad.

### 2.3.1. Modelo SIR endémico con vacunación

Si se considera ahora, que una pequeña parte  $p$  de la población es vacunada al momento del nacimiento, lo que comúnmente se hace en los centros de salud, y que la vacuna es efectiva para una fracción  $e$  de la población, la cual fue vacunada, se obtiene un nuevo sistema de ecuaciones para nuestro modelo epidemiológico incluyendo el supuesto de nacimientos y muertes en la dinámica de este sistema.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= (1 - ep)\mu\Omega - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dV}{dt} &= ep\mu\Omega - \mu V, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.\end{aligned}\tag{2.3}$$

### 2.3.2. Modelo SIR epidémico con vacunación

En el caso es que no se consideran nacimiento ni muertes en la población, debido al poco tiempo de presencia de la enfermedad en ésta, la inclusión de vacunación en éste es efectuada de la siguiente forma:

- Consideramos una nueva clase  $V$  la cual representará la población que es vacunada, y la cual se considera inmune a la enfermedad.
- La población permanece constante, de tal forma que bajo la adición de la condición anterior tenemos ahora que  $N = S + I + R + V$ .
- Se vacuna una porción  $p$  de la población, teniendo así que en la clase  $V$  estará esta porción considerada inmune; así,  $V = pN$ .

Para el análisis de éste modelo incluyendo vacunación, sólo es necesario retirar la población inmune de la dinámica, y analizar el modelo SIR epidémico, con un nuevo tamaño de población ahora reducido, al igual que el número de personas susceptibles debido a la exclusión de las personas inmunes.

## 2.4. Modelo SIR por cohortes de edades

Anteriormente hemos considerado la población dividida en tres clases diferentes: individuos susceptibles, infectados y recuperados. Para nuestro interés dividimos ahora cada una de éstas clases en  $i$  cohortes,  $i = 1, 2, \dots, m$  que representarán subpoblación en un grupo de edad específico. Como podemos ver a continuación, podemos dividir cada una de estas clases en 3, de acuerdo con el esquema de edades que sigue

[0-15)	[15-30)	Mayores de 30
$S_1$	$S_2$	$S_3$
$I_1$	$I_2$	$I_3$
$R_1$	$R_2$	$R_3$

Dada la división anterior en 3 cohortes de edad, las ecuaciones para el modelo epidemiológico están dadas como sigue

$$\begin{aligned}
\frac{dS_1}{dt} &= -\beta S_1(c_{11}I_1 + c_{12}I_2 + c_{13}I_3), \\
\frac{dS_2}{dt} &= -\beta S_2(c_{21}I_1 + c_{22}I_2 + c_{23}I_3), \\
\frac{dS_3}{dt} &= -\beta S_3(c_{31}I_1 + c_{32}I_2 + c_{33}I_3), \\
\frac{dI_1}{dt} &= \beta S_1(c_{11}I_1 + c_{12}I_2 + c_{13}I_3) - \gamma I_1, \\
\frac{dI_2}{dt} &= \beta S_2(c_{21}I_1 + c_{22}I_2 + c_{23}I_3) - \gamma I_2, \\
\frac{dI_3}{dt} &= \beta S_3(c_{31}I_1 + c_{32}I_2 + c_{33}I_3) - \gamma I_3, \\
\frac{dR_1}{dt} &= \gamma I_1, \\
\frac{dR_2}{dt} &= \gamma I_2, \\
\frac{dR_3}{dt} &= \gamma I_3.
\end{aligned}$$

Donde la siguiente matriz, la llamaremos matriz de contactos, puesto que representa que tanto poder tiene una persona de la cohorte  $i$ , para contagiar a otra persona de la cohorte  $j$  o de su misma cohorte.

$$C = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} \\ c_{21} & c_{22} & c_{23} \\ c_{31} & c_{32} & c_{33} \end{pmatrix} \quad (2.4)$$

## 2.5. Número básico de reproducción

Usando resultados de van den Driessche [14], consideramos una población heterogénea cuyos individuos son distinguibles por edad, comportamiento, posición

espacial y estado de la enfermedad, podemos agruparlos en  $n$  comportamientos homogéneos. Un modelo general de epidemias se describe a continuación.

Sea  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ , con  $x_i \geq 0$  el número de individuos en cada comportamiento. Los primeros  $m$  comportamientos de  $x$  corresponden a individuos infectados. El número básico de reproducción puede no ser determinado de la estructura del modelo matemático sólo, pero depende de la definición del comportamiento infectado y libre de enfermedad.

Consideremos  $X_s$  el conjunto de todos los estados libres de enfermedad.

$$X_s = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, 2, \dots, m\};$$

es decir, todos los  $x$  para los cuales el número de personas infectadas es 0.

Sea  $\mathfrak{F}_i(x)$  la tasa de aparición de nuevas infecciones en el comportamiento  $i$ , y  $\mathfrak{V}_i^+(x)$  la tasa de transferencia de individuos en el comportamiento  $i$  de todas las otras maneras. Y sea  $\mathfrak{V}_i^-(x)$  la tasa de transferencia de individuos fuera del comportamiento  $i$ . Asumimos, además, que  $\mathfrak{V}_i^+(x)$ ,  $\mathfrak{V}_i^-(x)$  y  $\mathfrak{F}_i(x)$  tiene al menos 2 derivadas continuas en cada variable.

Las siguientes ecuaciones, junto con las condiciones iniciales, forman el modelo de transmisión de la enfermedad

$$\dot{x}_i = f_i(x) = \mathfrak{F}_i(x) - \mathfrak{V}_i(x), \quad i = 1, \dots, n, \quad (2.5)$$

donde  $\mathfrak{V}_i = \mathfrak{V}_i^-(x) - \mathfrak{V}_i^+(x)$  satisfacen las siguientes propiedades:

1. Si  $x \geq 0$  entonces  $\mathfrak{F}_i(x), \mathfrak{V}_i^+(x), \mathfrak{V}_i^-(x) \geq 0$  para  $i = 1, \dots, n$ ; es decir, si son no negativas.
2. Si  $x_i \in X_s$  entonces  $\mathfrak{V}_i^-(x) = 0$ . Si un compartimento está vacío, entonces no puede haber ninguna transferencia de individuos fuera del compartimento por la muerte, infección, ni cualquier otro medio.

3.  $\mathfrak{F}_i = 0$  si  $i > m$ . Surge del hecho que la incidencia de la infección por comportamientos no infectados es cero.
4. Si  $x \in X_s$  entonces  $\mathfrak{F}_i(x) = 0$  y  $\mathfrak{V}_i^+ = 0$  para  $i = 1, \dots, m$ . Es decir, el estado libre de enfermedad.
5. Si  $\mathfrak{F}(x)$  es igual a 0, entonces todos los valores propios de  $Df(x_0)$  tienen parte real negativa, donde  $Df(x_0) = \partial f_i / \partial x_j$ , con  $x_0$  el Estado libre de enfermedad (ELE).

Usamos los resultados de [14] para deducir el número básico de reproducción y enunciamos el siguiente lema para el (ELE).

**Lema 2.5.1** *Si  $x_0$  es un ELE de 2.5 y  $f_i(x)$  satisface las propiedades anteriores, entonces la derivada  $D\mathfrak{F}(x_0)$  y  $D\mathfrak{V}(x_0)$  se pueden escribir como*

$$D\mathfrak{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$D\mathfrak{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

Donde  $F$  y  $V$  son las matrices de tamaño  $m \times m$ , definidas por  $F = (\partial f_i / \partial x_j)(x_0)$  y  $V = (\partial v_i / \partial x_j)(x_0)$ . Además,  $F$  es no negativa,  $V$  es una  $M$ -matriz no singular (ver Apéndice 5.2.2), y todos los valores propios de  $J_4$  tienen parte real positiva.

La demostración puede ser consultada en [14]. El número básico de reproducción  $R_0$ , es el número esperado de casos secundarios producidos en una población totalmente vulnerable, que produce un primer individuo infectado. Más adelante enunciaremos un teorema que nos da una idea del comportamiento de la infección dado que conocemos cual es el valor de  $R_0$ .

Para la deducción del  $R_0$  partimos de la linealización de (2.5) sin considerar reinfección, de la cual resulta:

$$\dot{x} = -D\mathfrak{A}(x_0)(x - x_0). \quad (2.6)$$

Por la propiedad 5, el ELE es asintóticamente estable, entonces la ecuación anterior puede ser usada para determinar el destino de un pequeño número de individuos infectados introducidos a una población libre de enfermedad. Sea  $\psi_i(0)$  el número de individuos infectados inicialmente en el comportamiento  $i$  y sea  $\psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_m(t))^T$  el número de estos individuos infectados inicialmente que quedan en los comportamientos de infectados después de  $t$  unidades de tiempo. Donde el vector  $\psi$  es el de las  $m$  primeras componentes de  $x$ , la partición de  $DV(x_0)$  implica que  $\psi(f)$  satisface  $\psi'(t) = -V\psi(t)$ , el cual tiene única solución  $\psi(t) = e^{-vt}\psi(0)$ . Luego por el Lema 2.5.1,  $V$  es no singular, por lo tanto invertible y todos los valores propios tienen parte real positiva, así; integrando  $F\psi(t)$  de cero a infinito se obtiene el número esperado de nuevas infecciones producidas por los individuos inicialmente infectados como el vector  $FV^{-1}(\psi(0))$ , donde  $F$  es no negativa,  $V$  es no singular, y  $V^{-1}$  es no negativa.

Interpretando las entradas de  $FV^{-1}$ , desarrollamos una definición matemática de  $R_0$ , consideramos el destino de un individuo infectado introducido en un comportamiento  $k$  de una población libre de enfermedad. La  $(j, k)$  entrada de  $V^{-1}$  es la duración media de tiempo que este individuo pasa en el comportamiento  $j$  durante su tiempo de vida, asumiendo que el resto de la población está cerca del ELE y sin considerar reinfección. La entrada  $(i, j)$  de  $F$  es la tasa a la cual un individuo infectado en el comportamiento  $j$  produce nuevas infecciones en un comportamiento  $i$ . Por lo tanto, la entrada  $(i, k)$  de  $FV^{-1}$  es el número esperado de nuevas infecciones en el comportamiento  $i$  producido

por un individuo infectado originalmente introducido en un comportamiento  $k$ . Esta es nuestra matriz de nueva generación, la cual puede ser deducida de otra forma, y haremos referencia a ella en la siguiente sección. Finalmente escribimos

$$R_0 = \rho(FV^{-1}), \quad (2.7)$$

donde  $\rho$  se define como el radio espectral de una matriz, (Ver Apéndice 5.2).

El estado ELE,  $x_0$ , es asintóticamente estable si todo los valores propios de la matriz  $Df(x_0)$  tienen parte real negativa, y estable si éstos tienen parte real positiva. Por el Lema 2.5.1, los valores propios de  $Df(x_0)$  pueden ser particionados en dos conjuntos correspondientes a los infectados, y a los no infectados. Estos dos son respectivamente, los valores propios de  $F - V$  y los valores propios de  $-J_4$ . Nuevamente por el Lema 2.5.1, los valores propios de  $J_4$  tienen parte real negativa, por lo tanto, la estabilidad de el ELE está determinado por los valores propios de  $F - V$ .

En el siguiente teorema enunciaremos una propiedad para el  $R_0$ .

**Teorema 2.5.1** *Consideremos el modelo de transmisión de la enfermedad dado por (2.5), con  $f(x)$  satisfaciendo las condiciones 1-5. Si  $x_0$  es un ELE del modelo, entonces  $x_0$  es asintóticamente estable si  $R_0 < 1$ . Pero inestable si  $R_0 > 1$ .*

**Demostración 2.5.1** *Sea  $J_1 = F - V$  donde  $V$  es  $M$ -matriz no singular, y  $F$  no negativa, entonces  $-J_1 = V - F$  tiene patrón de signo  $Z$  (Ver Apéndice 5.2.2). Y así,  $s(J_1) < 0 \iff -J_1$  es una  $M$ -matriz no singular, donde  $s(J_1)$  denota el máximo de las partes reales de los valores propios de la matriz  $J_1$  ya que  $FV^{-1}$  es no negativa,  $-J_1V^{-1} = I - FV^{-1}$  también tiene patrón de signo  $Z$ , aplicando entonces Lema 5.2.2 del Apéndice ,  $-J_1$  es  $M$ -matriz no singular si y sólo si  $I - FV^{-1}$  es  $M$ -matriz no singular.*

Finalmente, ya que  $FV^{-1}$  es no negativa, todos los valores propios de  $FV^{-1}$  tienen magnitud menor o igual que el radio espectral  $\rho(FV^{-1})$ , y así  $I - FV^{-1}$  es  $M$ -matriz no singular  $\iff \rho(FV^{-1}) < 1$ . Por lo tanto,  $s(j_1) < 0$  si y sólo si  $R_0 < 1$ .

La segunda equivalencia sigue del Lema 5.2.3 del Apéndice 5.2.2, con  $H = V$  y  $K = F$  el resto de las equivalencias sigue como en el caso no singular, por lo tanto  $s(j_1) = 0$  si y sólo si  $R_0 = 1$ , implica que  $s(j_1) > 0$  si y sólo si  $R_0 > 1$

## 2.6. Número tipo de reproducción

Muchas veces cuando obtenemos el número básico de reproducción, puede ser complicado su uso analítico debido a la gran cantidad de variables que éste tiene, siendo un problema también cuando se usa numéricamente. A continuación deduciremos el número tipo de reproducción, que se obtiene de los resultados de Heesterbeek [22], donde además nos brinda un teorema que relaciona este número tipo de reproducción con el número básico de reproducción, permitiéndonos así un mejor entendimiento de este último.

El número tipo de reproducción es el número esperado de casos en los individuos de la cohorte 1, causada por una persona infectada en la cohorte 1 en una población totalmente susceptible, ya sea directamente o a través de cadenas de infección pasan a través de cualquier secuencia de las otras cohortes. En la Figura 2.1, se ilustra éste.

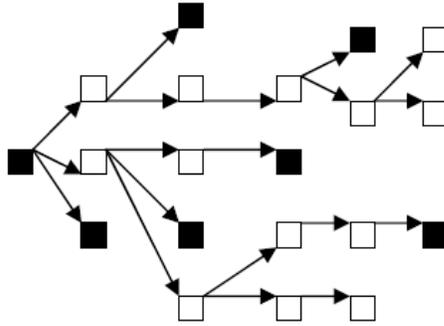


Figura 2.1: ■ Tipo 1 y □ Tipo 2

Supongamos para empezar que nuestro modelo pose  $n$  cohortes de edad, consideremos el caso cuando alguna cohorte, en nuestro caso el 1. Es la cohorte a la cual se destinara el esfuerzo de controlar la epidemia, como lo es, mediante la aplicación de vacuna. Ya sea por que son las persona mas vulnerables, o aquellas a quienes les es más efectiva la vacuna.

Usando los resultado de Chow y Heesterbeek [22] [23]. Definimos la matriz de próxima generación como:

$$K = \begin{pmatrix} R_{01}c_{11} & R_{01}c_{12} & \dots & R_{01}c_{1n} \\ R_{02}c_{21} & R_{02}c_{22} & \dots & R_{02}c_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ R_{0n}c_{n1} & R_{0n}c_{n2} & \dots & R_{0n}c_{nn} \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Donde  $c_{ij}$  son los coeficiente la matriz de contacto (2.4), pero en este caso para una población dividida en  $n$  cohortes. Y  $R_{0i}$  es el número básico de reproducción en la cohorte  $i$ . Y se define el número básico de reproducción para la población en general como  $\rho(K)$ , el radio espectral del matriz  $K$  de próxima generación. La entrada  $(i, j)$  de la matriz  $K$  representa el número esperado de secundarias enfermedades en la cohorte  $i$ , que pueden ser generados por una típica infección

primaria en la población  $j$  susceptible.

Sea ahora el vector  $e \in \mathbb{R}^n$ ,  $e = (1, 0, 0, \dots, 0)$ ,  $I$  la matriz identidad  $n \times n$  y  $P = (p_{ij})$  la matriz proyección en la cohorte 1, con la entrada  $p_{11} = 0$  y las demás entradas de  $P$  iguales a cero. La segunda generación de individuos infectados es descrita por el vector  $Ke$  cuya  $i$ -ésima entrada  $(ke)_i$  da las nuevas infecciones en la cohorte  $i$  generadas por una primera infección de la cohorte 1.

Observemos que la segunda generación de individuos infectados en las cohortes 2, 3,  $\dots$ ,  $n$  puede ser calculada por  $(I - P)Ke$  y, a su vez, estos individuos producirán nuevas infecciones en la tercera generación de infección dados por el vector  $K(I - P)Ke$ . Esta incluye  $PK(I - P)Ke$  nuevas infecciones en la cohorte 1, y  $(I - P)K(I - P)Ke$  en las cohortes 2, 3,  $\dots$ ,  $n$ . Así podemos notar que las nuevas infecciones descritas por  $K(I - P)Ke$  no incluyen la contribución de individuos infectados de la cohorte 1 en la segunda generación de infección.

Continuando con el proceso anterior, para la  $(j + 1)$  generación de infección, el número esperado de infecciones en la subpoblación 1 es  $e^T K((I - P)K)^{j-1}e$ . Teniendo así que el número total de infecciones secundarias en la subpoblación 1, surgiendo de los primeros individuos infectados esta dado por  $e^T K \sum_{j=1}^{\infty} ((I - P)K)^{j-1}e$ , la cual es convergente si  $\rho((I - P)K) < 1$  (ver Apéndice B 5.2), y ésta converge  $e^T K(I - (I - P)K)^{-1}e$ . Y definimos así

$$T_1 = e^T K(I - (I - P)K)^{-1}e. \quad (2.9)$$

Ahora, enunciamos el siguiente teorema, que relaciona la expresión hallada del número tipo de reproducción, con el número básico de reproducción.

**Teorema 2.6.1 (Roberts and Heesterbeek)** *Dado  $T_1$  como en 2.9, si  $\rho((I - P)K) < 1$ , Se tiene que:*

- $T_1 > 1$  si y sólo si  $R_0 > 1$ .

- Si y sólo si la subpoblación 1 es objetivo de vacunación, entonces la infección será erradicada de toda la población si la fracción de vacunación  $p_1$  es tal que;  $p_1 > 1 - \frac{1}{T_1}$ .

(Ver demostración en Apéndice 5.3.)

## 2.7. Tamaño final de la epidemia

Usando resultados de Elbevac (1977) [1], podemos calcular el tamaño final, de una epidemia para un modelo dividido en cohortes de edad como, es nuestro caso. El esquema general de nuestro modelo considerando esta vez sólo dos cohortes de edad, puesto será nuestro enfoque específico, está dado por

$$\dot{S}_i = -\frac{\beta S_i}{N_i} \left( \sum_{j=1}^2 c_{ij} I_j \right), \quad (2.10)$$

$$\dot{I}_i = \frac{\beta S_i}{N_i} \left( \sum_{j=1}^2 c_{ij} I_j \right) - \gamma I_j, \quad (2.11)$$

$$\dot{R}_i = \gamma I_j. \quad (2.12)$$

Tomano la Ecuación 2.12, y multiplicando por  $c_{ij}$ , nos queda:

$$c_{ij} \dot{R}_j = c_{ij} \gamma I_j. \quad (2.13)$$

Sumando 2.13 respecto a  $j$ , de 1 a 2, se llega a

$$\sum_{j=1}^2 c_{ij} \dot{R}_j = \gamma \sum_{j=1}^2 c_{ij} I_j, \quad (2.14)$$

reemplazando 2.14 en 2.10, llegamos a

$$\dot{S}_i = \frac{-\beta S_i}{N_i} \left( \frac{1}{\gamma} \sum_{j=1}^2 c_{ij} \dot{R}_j \right). \quad (2.15)$$

Reescribiendo

$$\dot{S}_i = \frac{-\beta S_i}{\gamma N_i} \sum_{j=1}^2 c_{ij} \dot{R}_j$$

o lo que es lo mismo

$$\begin{aligned} \frac{dS_i}{dt} &= \frac{-\beta S_i}{\gamma N_i} \sum_{j=1}^2 c_{ij} \frac{dR_j}{dt}, \\ \frac{dS_i}{S_i} &= \frac{-\beta}{\gamma N_i} \sum_{j=1}^2 c_{ij} dR_j. \end{aligned}$$

Integrando de 0 a  $t$ , obtenemos

$$\begin{aligned} S_i(t) &= S_{i_0} \exp \left( \frac{-\beta}{\gamma N_i} \left[ \sum_{j=1}^2 c_{ij} (R_j(t) - R_j(0)) \right] \right) \\ &= S_{i_0} \exp \left( \frac{-\beta}{\gamma N_i} \left[ \sum_{j=1}^2 c_{ij} R_j(t) - \sum_{j=1}^2 c_{ij} R_j(0) \right] \right), \end{aligned} \quad (2.16)$$

Donde  $S_{i_0}$  es la población inicial de susceptibles. Pero  $\sum_{j=1}^2 c_{ij} R_j(0) = 0$ , debido a que inicialmente consideramos que en la población hay un número determinado de individuos infectados, y el resto de la población es totalmente susceptible.

Por lo que

$$S_i(t) = S_{i_0} \exp \left( \frac{-\beta}{\gamma N_i} \sum_{j=1}^2 c_{ij} R_j(t) \right). \quad (2.17)$$

La expresión anterior puede ser usada entonces, para calcular el tamaño final de la epidemia, si tomamos el límite cuando  $t$  tiende al infinito y teniendo en cuenta que  $S_i(\infty) + I_i(\infty) + R_i(\infty) = N_i$  y que como la epidemia desaparece; es decir, no habrán más brotes de infecciones, también  $I_i(\infty) = 0$ . Para la solución de la ecuación anterior, se usaron algoritmos iterativos implementados en Python, planteados por Watson en 1970 [16], (Ver apéndice 5.4).

Usaremos ahora resultados de Andreasen [33] para mostrar que la ecuación (2.17) tiene una única solución cuando  $i = 1, 2$ . Tomando el límite cuando

$t \rightarrow \infty$  en la ecuación (2.17) y usando el hecho de que  $R_i(\infty) = N_i - S_i(\infty)$ , se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{S_i(\infty)}{S_{i0}} &= \exp\left(\frac{-\beta}{\gamma N_i} \sum_{j=1}^2 c_{ij}[N_j - S_j(\infty)]\right) \\ &= \exp\left(-\sum_{j=1}^2 \frac{\beta}{\gamma N_i} c_{ij} N_j \left[1 - \frac{S_j(\infty)}{N_j}\right]\right) \\ &= \exp\left(-\sum_{j=1}^2 b_{ij} N_j \left[1 - \frac{S_j(\infty)}{N_j}\right]\right) \end{aligned} \quad (2.18)$$

Donde:

$$B = \begin{pmatrix} b_{11} N_1 & b_{12} N_1 \\ b_{21} N_2 & b_{22} N_2 \end{pmatrix}, \quad (2.19)$$

es la matriz de próxima generación para nuestro modelo.

Si suponemos ahora que  $N_1 + N_2 = 1$ , y ponemos  $\alpha_k = \frac{S_k}{S_{k0}}$ . Para reflejar el impacto de una epidemia en una población totalmente susceptible, hacemos  $S_{k0} = N_k$  y  $0 < I_k(0) \approx 0$ . De este modo podemos escribir (2.18), como:

$$\alpha_i = \exp\left(-\sum_{j=1}^2 b_{ij} N_j [1 - \alpha_j]\right).$$

La cual, reorganizando se puede escribir como:

$$\log(\alpha_k) = -\sum_{j=1}^2 b_{ij} N_j [1 - \alpha_j]. \quad (2.20)$$

Si hacemos

$$A = \begin{pmatrix} b_{11} N_1 & b_{12} N_2 \\ b_{21} N_1 & b_{22} N_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}, \quad (2.21)$$

podemos escribir (2.20) como:

$$0 = A(1 - \alpha) + \log(\alpha). \quad (2.22)$$

Donde  $A = B^T$  y  $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2)^T$ . Si ahora  $\Lambda = \text{diag}(N_1, N_2)$ , entonces  $A = \Lambda^{-1}B\Lambda$ , y así podemos decir que  $A$  es similar a  $B$ , por lo cual tienen el mismo espectro, en particular  $R_0$ .

Usando lo anterior, se puede abordar la demostración del teorema que anunciamos a continuación.

**Teorema 2.7.1** *El tamaño final en la ecuaciones (2.17), tienen única solución  $(\alpha_1, \alpha_2)$  en el cuadrado abierto  $(0, 1)^2$ , si y sólo si  $R_0 > 1$*

(Ver demostración en Apéndice 5.5.)

# Capítulo 3

## Modelo SIR con cohortes de edad

En este capítulo utilizaremos los resultados mostrados en el Capítulo 2 en donde establecimos los conceptos básicos de número básico de reproducción, número tipo de reproducción y tamaño final de la epidemia, para entender la dinámica del modelo SIR con cohortes de edad. Basados en estos conceptos, analizaremos diferentes estrategias de vacunación para una epidemia de influenza. Se trata de analizar qué pasa con el brote epidémico cuando agregamos una nueva clase de individuos al modelo SIR que al ser vacunados no forman parte de la dinámica del modelo, tal como mencionamos en 2.3.1.

### 3.1. Modelo SIR para 2 cohortes de edad

A partir de la información distribuida en el Boletín Epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [15], y de los resultados mostrados por Dushoff [2], planteamos un modelo que considera dos cohortes de edad en

un sistema SIR. Los dos grupos o cohortes de edad son, por un lado, los menores de edad y los jóvenes. En esta cohorte destaca la posibilidad de interactuar con más personas de sus misma clase o grupo y que poseen un “alto” poder de transmisión epidémico. Adicionalmente, se sabe que la efectividad de la vacuna en ellos es mayor. Por otro lado, la otra cohorte contempla a los adultos y ancianos, cuya característica que se asume es que tienen un menor contacto con otros individuos, y que la vacuna es menos efectiva en ellos.

A partir de lo anterior, establecemos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que describe la dinámica del modelo SIR con dos cohortes de edad. Las cohortes se acoplan matemáticamente mediante los coeficientes  $c_{ij}$  como a continuación se muestra:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_1}{dt} &= -\frac{\beta S_1}{N}(c_{11}I_1 + c_{12}I_2), \\
 \frac{dS_2}{dt} &= -\frac{\beta S_2}{N}(c_{21}I_1 + c_{22}I_2), \\
 \frac{dI_1}{dt} &= \frac{\beta S_1}{N}(c_{11}I_1 + c_{12}I_2) - \gamma I_1, \\
 \frac{dI_2}{dt} &= \frac{\beta S_2}{N}(c_{11}I_1 + c_{12}I_2) - \gamma I_2, \\
 \frac{dR_1}{dt} &= \gamma I_1, \\
 \frac{dR_2}{dt} &= \gamma I_2.
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Los parámetros  $S_i$  representan a la población de individuos susceptibles en la cohorte  $i$ ,  $I_i$  a la población de individuos infectados en la cohorte  $i$  y  $R_i$  a la población de individuos recuperados en la cohorte  $i$ , con  $i = 1, 2$ .

### 3.1.1. Número básico de reproducción $R_0$

Como vimos en el capítulo anterior, usando 2.5, de forma compacta describimos a nuestro modelo de la siguiente forma

$$\dot{x}_i = \mathfrak{F}_i - \mathfrak{V}_i, \quad (3.2)$$

donde,

$$F = \left( \frac{\partial \mathfrak{F}_i}{\partial x_i} \right) (x_0) \quad (3.3)$$

y

$$V = \left( \frac{\partial \mathfrak{V}_i}{\partial x_i} \right) (x_0), \quad (3.4)$$

donde  $x_0$  es un punto de equilibrio. El número básico de reproducción se introduce como sigue

$$R_0 = \rho(FV^{-1}); \quad (3.5)$$

es decir, el radio espectral del producto de la matriz  $F$  con la inversa de la matriz  $V$ .

Para nuestro sistema se tiene que  $x_0 = (S_1^0, S_2^0, 0, 0, R_1^0, R_2^0)^T$  es punto de equilibrio en el (ELE), donde  $S_1^0 + R_1^0 = N_1$  y  $S_2^0 + R_2^0 = N_2$  son la población en la cohorte 1 y la cohorte 2 respectivamente, y  $N = N_1 + N_2$  es una constante que representa el tamaño total de la población.

Explícitamente,  $F$  y  $V$  están dadas como sigue

$$\mathfrak{F} = \frac{\beta}{N} \begin{pmatrix} S_1(c_{11}I_1 + c_{12}I_2) \\ S_2(c_{21}I_1 + c_{22}I_2) \end{pmatrix},$$

$$\mathfrak{V} = \gamma \begin{pmatrix} I_1 \\ I_2 \end{pmatrix}.$$

De este modo

$$F = \frac{\beta}{N} \begin{pmatrix} S_1^0 c_{11} & S_1^0 c_{12} \\ S_2^0 c_{21} & S_2^0 c_{22} \end{pmatrix}$$

y

$$V = \begin{pmatrix} \gamma & 1 \\ 0 & \gamma \end{pmatrix}.$$

A partir de lo anterior encontramos que

$$FV^{-1} = \left[ \frac{\beta}{N} \begin{pmatrix} S_1^0 c_{11} & S_1^0 c_{12} \\ S_2^0 c_{21} & S_2^0 c_{22} \end{pmatrix} \right] \left[ \frac{1}{\gamma} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \right] = \frac{\beta}{\gamma N} \begin{pmatrix} S_1^0 c_{11} & S_1^0 c_{12} \\ S_2^0 c_{21} & S_2^0 c_{22} \end{pmatrix} = K,$$

tenemos así

$$\text{tr}(K) = \frac{\beta S_1^0 c_{11} + \beta S_2^0 c_{22}}{\gamma}, \quad (3.6)$$

$$\det(K) = \frac{\beta^2 S_1^0 S_2^0}{\gamma^2 N^2} (c_{11} c_{22} - c_{12} c_{21}). \quad (3.7)$$

Sabemos que si  $A \in \mathbb{R}_{2 \times 2}$ , el *polinomio característico* de la matriz está dado por

$$t^2 - \text{tr}(A)t + \det(A), \quad (3.8)$$

donde  $\text{tr}$  es la traza y  $\det$  el determinante. Obtenemos los valores propios como los ceros del polinomio (3.8), como sigue:

$$t_{1,2} = \frac{\text{tr}(A) \pm \sqrt{\text{tr}(A)^2 - 4 \det(A)}}{2}$$

ya que sabemos que  $\text{tr}(A)^2 - 4 \det(A) \geq 0$ , y usando la Ecuación (2.7), tenemos que el número básico de reproducción para un modelo con dos cohortes de edad está dado por

$$R_0 = \frac{\beta S_1^0 c_{11} + \beta S_2^0 c_{22} + \sqrt{\Delta}}{2N},$$

donde el discriminante  $\Delta$  está dado por:

$$\Delta = \beta^2 (S_1^0)^2 c_{11}^2 - 2\beta^2 S_1^0 S_2^0 c_{22} c_{11} + \beta^2 (S_2^0)^2 c_{22}^2 + 4\beta^2 S_1^0 S_2^0 c_{12} c_{21}.$$

La dificultad para hallar este parámetro  $R_0$  lo da, desde luego, el número de cohortes de edad que empleemos.

### 3.1.2. Número tipo de reproducción $R_0$

Del capítulo anterior, a partir de los resultados de Heesterbeck [22], suponemos que contamos con un número básico de reproducción para cada cohorte, por ejemplo,  $R_{01}$  y  $R_{02}$ . Cuando la vacunación es parte el modelo, una porción  $p_1$  aplicada a la cohorte 1 y una porción  $p_2$  aplicada a la cohorte 2, respectivamente, nos conduce a establecer *número básico de reproducción* bajo vacunación como sigue:

$$R_{vi} = R_{0i}(1 - p_i). \quad (3.9)$$

Lo anterior nos permite escribir la *matriz de próxima generación*, en un modelo con inmunización, es decir, incluyendo una nueva clase de individuos vacunados, como sigue

$$K_v = \begin{pmatrix} R_{01}c_{11}(1 - p_1) & R_{01}c_{21}(1 - p_1) \\ R_{02}c_{21}(1 - p_2) & R_{02}c_{22}(1 - p_2) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_{v1}c_{11} & R_{v1}c_{21} \\ R_{v2}c_{21} & R_{v2}c_{22} \end{pmatrix}.$$

Usando la Ecuación (2.7), el *número básico de reproducción*, en la población bajo vacunación, está dado por

$$R_v = \rho(K_v). \quad (3.10)$$

Escribiendo a  $R_v = R_v(p_1, p_2)$ , como una función de las fracciones de vacunación, el número básico de reproducción para nuestro modelo será, entonces  $R_0 = R_v(0, 0)$ . Encontramos ahora el *número tipo de reproducción*.

Sea  $e \in \mathbb{R}^2$ , un vector unitario cuya primera coordenada es 1,  $I = Id$ , la matriz identidad de tamaño  $2 \times 2$ , y la matriz de proyección  $P$ , de tamaño  $2 \times 2$ ,

cuya entrada  $(p_{11}) = 1$ , y las demás entradas son cero. Encontramos que

$$\begin{aligned} T_{1v} &= e^T K_v (I - (I - P)K_v)^{-1} \\ &= \frac{1}{1 - R_{v2}c_{22}} [R_{v1}c_{11}(1 - R_{v2}c_{22}) - R_{v1}R_{v2}c_{21}c_{21}], \end{aligned} \quad (3.11)$$

de donde,

$$(I - P)K = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & R_{v2}c_{22} \end{pmatrix}. \quad (3.12)$$

Así tenemos que, bajo las condiciones del teorema 2.6.1, la epidemia desaparecerá si se cumple que  $\rho((I - P)K) < 1$  y  $T_{v1} < 1$ , lo que implica que

$$R_{02}c_{22}(1 - p_2) < 1; \quad (3.13)$$

es decir, la fracción de vacunación de la población en la cohorte 2 deberá ser tal que

$$P_2 > 1 - \frac{1}{R_{02}c_{22}}, \quad (3.14)$$

y

$$\text{tr}(K_v) - \det(K_v) < 1. \quad (3.15)$$

En resumen, si garantizamos que las condiciones (3.14) y (3.15) se cumplen, entonces la enfermedad desaparece.

## 3.2. Tamaño final de la epidemia

Procedemos ahora a mostrar resultados numéricos del tamaño final de una epidemia, con diferentes valores de parámetros en el modelo. A partir de la Ecuación (2.17), podemos calcular este tamaño final y así analizar diferentes estrategias de vacunación ante una epidemia de influenza. De esta forma podemos abordar el problema de qué porcentaje de la población, o en qué proporción en

cada cohorte, debemos vacunar. También analizaremos el caso de una epidemia cuando a una población no se le aplica una estrategia de vacunación.

Consideramos a la población dividida en dos cohortes de edad de igual tamaño, digamos, unos 10 mil individuos por cohorte. Como condición inicial, en cada grupo, la infección parte de un sólo individuo portador de la enfermedad.

En la Figura 3.1 se puede observar el número de personas que, después del ciclo epidemiológico, pasan por la infección, es decir; el tamaño final de la epidemia en cada cohorte. El cómputo de  $ev1$  y hasta  $ev5$ , que se muestran en la misma figura, se han realizado de tal forma que se pueda observar un comportamiento general del tamaño final de la epidemia, los cuales como vemos aumentan a medida que aumentamos los coeficientes de contacto. Se supuso, en esta primer simulación, que  $R_{01}$  y  $R_{02}$  sean relativamente pequeños,  $R_{01} = 1,1$  y  $R_{02} = 1,3$ . Vemos que, a medida que aumenta el “poder” de contacto entre los individuos de diferentes cohortes, el tamaño de final de la epidemia aumenta drásticamente, aunque el aumento en la tasa de contacto sea pequeño.

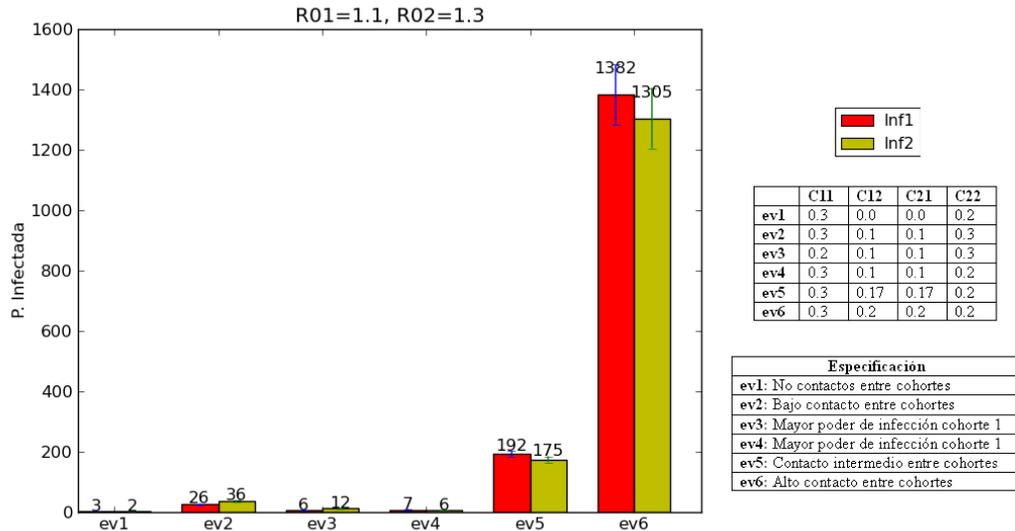


Figura 3.1: Tamaño final de la epidemia cuando  $R_{01}$  y  $R_{02}$  pequeños.

A continuación mostramos, en la Figura 3.2, el cómputo de los valores finales de la epidemia cuando  $R_{01} > R_{02}$ ,  $R_{01} = 1,3$  y  $R_{01} = 1,9$ . Notemos que, en la primera evaluación, ev1, a pesar de que el  $R_{02}$  es grande, el tamaño final de la epidemia es pequeño debido a que el coeficiente de contacto, entre individuos de una misma cohorte, es pequeño. Notemos que además no hay contacto con individuos de la otra cohorte; es decir, los coeficientes  $c_{12}$  y  $c_{21}$  son cero.

En el resto de los cálculos, en esta misma figura, muestra que la población de la cohorte 1, es la más “afectada”, pese a que el valor de los coeficientes de contacto entre cohortes es alto. Esto sucede debido a que el  $R_{01}$  es alto,  $R_{01} = 1,9$ . Para el caso de la Figura 3.3, cuando  $R_{01} > R_{02}$ , en el primer cálculo del tamaño final de la epidemia, es notoria la diferencia en el tamaño final de la población en cada cohorte ya que para la subpoblación 1 tanto el  $R_{01}$  como el poder de contacto  $c_{ii}$ , entre individuos del mismo grupo, son grandes. De forma similar observamos que en los demás cálculos se obtiene un mayor tamaño final de la

epidemia en la cohorte 2, ya que en esta subclase el  $R_{01}$  es grande,  $R_{01} = 1,8$ .

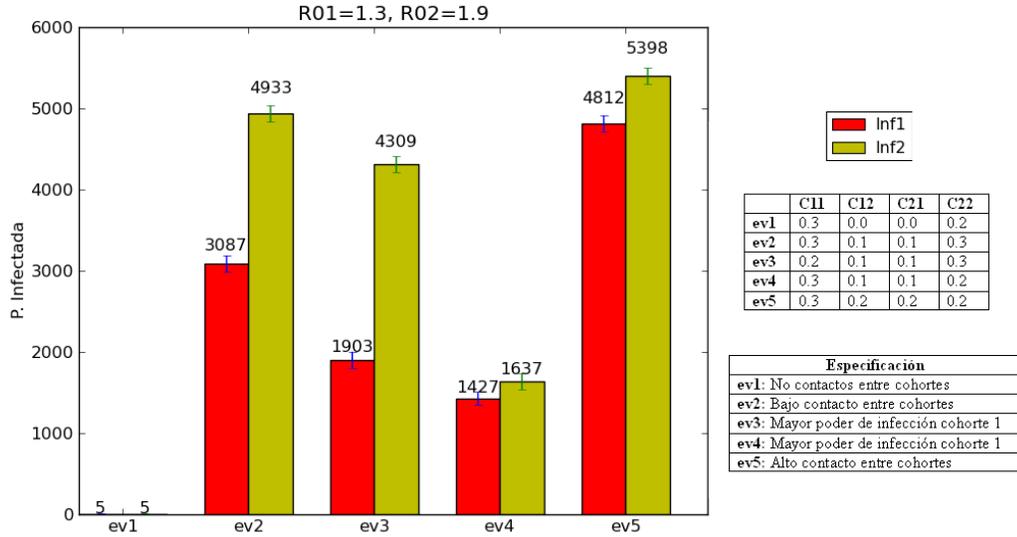


Figura 3.2: Tamaño final de la epidemia para  $R_{01} < R_{02}$ .

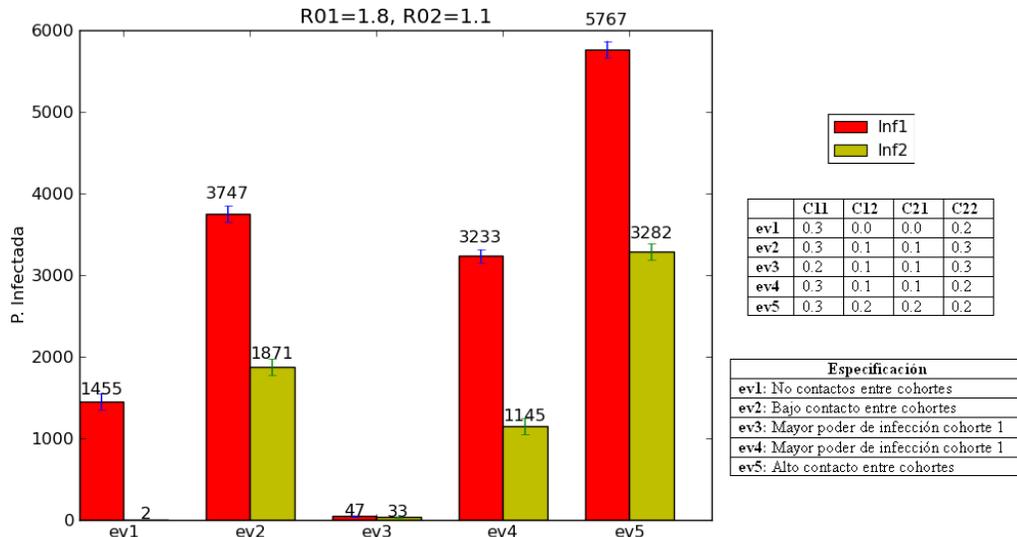


Figura 3.3: Tamaño final de la epidemia para  $R_{01} > R_{02}$ .

### 3.3. Tamaño final de la epidemia con vacunación con dos y tres cohortes

Ahora procedemos a hacer un análisis de escenario para diferentes estrategias de vacunación. El objetivo es conocer el número de personas que se verán afectadas por la infección al emplear algún esquema específico.

Consideramos nuevamente una población dividida en dos cohortes de edades. En el modelo se consideran diferentes estrategias de vacunación, modificando el tamaño inicial de la población de susceptibles y, de acuerdo con en el tamaño final de la población infectada que arroja cada una de éstas estrategias, se analiza la mejor de ellas para aplicar vacunación.

Como primera hipótesis suponemos que hay dos niveles de transmisión: alta y baja. Esta transmisión está directamente relacionada con el valor propuesto de  $R_0$ . También supondremos que en cada uno de estos niveles se pueden dar las dos opciones: alto o bajo poder de contacto entre individuos de una misma cohorte. Nuestro interés se centra en considerar sólo estas hipótesis, ya que es suficiente para darnos una idea del tamaño final de una epidemia bajo vacunación.

Concretamente, en nuestras simulaciones numéricas, consideramos que sólo se dispone de vacunas para un 50% de la población total, con la libertad de poder repartir la dosis de forma arbitraria entre las dos cohortes. Además, se consideran de igual tamaño las poblaciones en ambas cohortes, con un primer individuo infectado y el resto de la población totalmente susceptible. Consideramos también que la vacunación tiene una efectividad de 80% en la cohorte 1 y de 30% en la cohorte 2. Dichos valores son sugeridos a partir del Boletín Epidemiológico de la OMS [15]. Adoptamos el término *efectividad de la vacuna*

como el porcentaje de la población que, al ser vacunado, logra la inmunidad; es decir, consideramos que no toda la población que es vacunada pasa a ser inmune.

A partir del análisis de Dushoff [2], sólo consideramos la estrategia de vacunación dirigida en una cohorte, teniendo en cuenta que la vacuna restante, que no es aplicada en ésta, será repartida entre los individuos de la segunda cohorte, como habíamos mencionado anteriormente. Esta consideración la hacemos debido a que en la mayoría de países la vacunación contra la influenza se centra mayormente en los jóvenes o personas con problemas respiratorios.

Lo que arroja nuestra simulación, de acuerdo a lo planteado anteriormente, es como se muestra en las siguiente figuras:

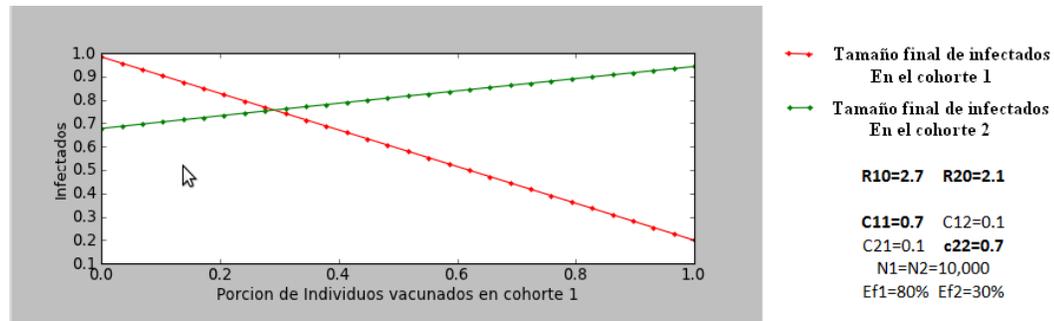


Figura 3.4: Alta transmisión y alto poder de contacto entre cohortes. El eje horizontal representa el porcentaje de vacunación que se destina a la cohorte 1, y el eje vertical la fracción del tamaño final de la epidemia.

Si consideramos que la cohorte 2 es la más vulnerable a la enfermedad, es importante prestarle mucha atención, ya que las consecuencias serán más graves para este grupo.

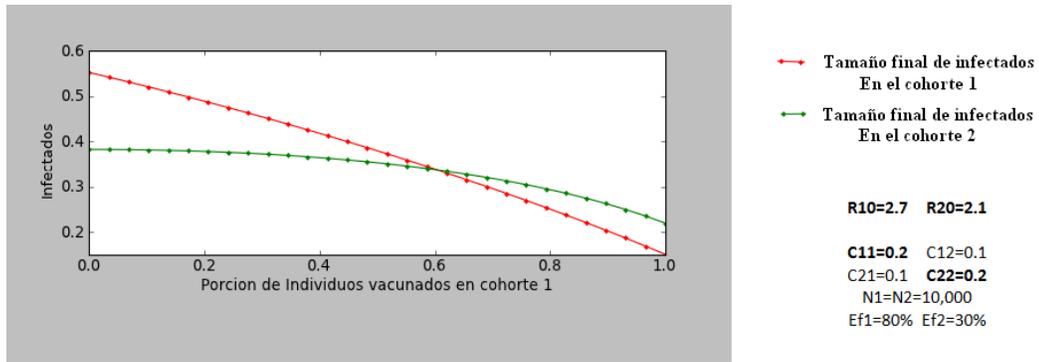


Figura 3.5: Alta transmisión y bajo poder de contacto entre cohortes.

Debido al poco nivel de contacto entre individuos de la misma cohorte,  $c_{11} = c_{22} = 0,2$ , nos lleva a que a medida que la vacunación aumente en las personas de la segunda cohorte, las personas que son infectadas sean cada vez menos en toda la población.

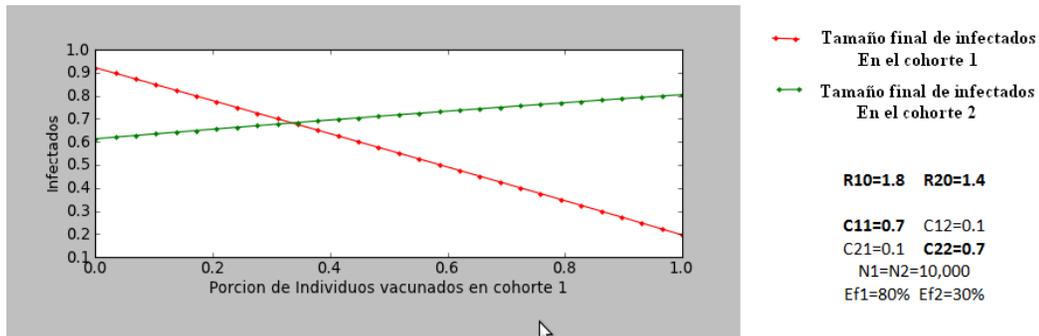


Figura 3.6: Baja transmisión y alto poder de contacto entre cohortes.

Al igual que en la alta transmisión de la enfermedad, debido al alto poder de contacto entre individuos de la misma cohorte, al momento de la vacunación se debería tener prioridad por los individuos de la cohorte que es vulnerable, ya que al momento de que estos sean portadores de la infección, su salud se ve más afectada que el resto de la población.

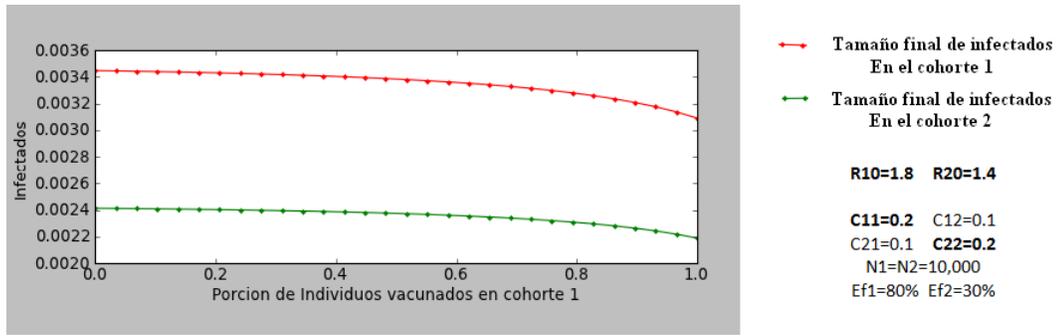


Figura 3.7: Baja transmisión y bajo poder de contacto entre cohortes.

Observamos que en el cambio del tamaño de la población inicial de susceptibles debido a la vacunación, se observa una disminución en el tamaño final de la epidemia. Lo anterior podría sugerir un tamaño para la población inicial de susceptibles, en el cual el tamaño final de la epidemia en ambas cohortes sea lo menor posible.

También es de resaltar que la eficiencia de la vacunación, es decir, el porcentaje de la población la cual logra la inmunidad, influye en el tamaño final de la epidemia, como veremos a continuación.

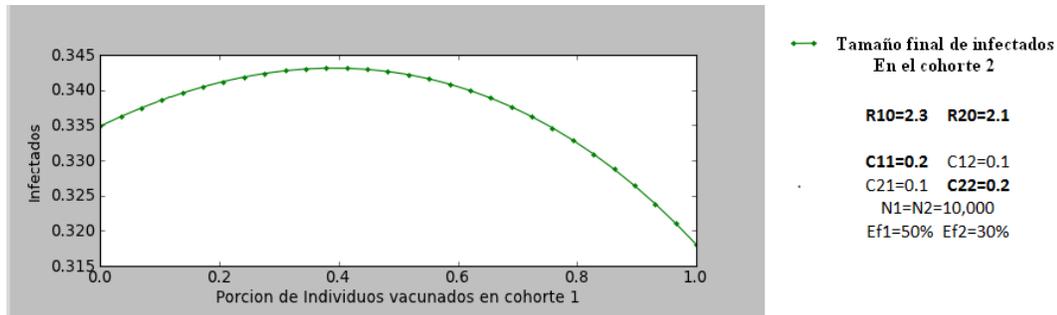


Figura 3.8: Efectividad de la vacuna.

Vemos que hasta cierto porcentaje de vacunación aplicado a la cohorte 1, el contacto con los demás individuos infectados de la otra cohorte hace que éste

porcentaje aumente. Después de alcanzar un gran tamaño final de la epidemia, éste empieza a disminuir después de lograr suficiente porcentaje de vacunación para la cohorte 2.

En general, podemos también aumentar el número de cohortes en el modelo, de esta forma tendremos un agrupamiento diferente al inicial. ¿Qué pasa ahora si dividimos a nuestra población en tres cohortes de edad? La primer cohorte: los niños, quienes tienen mejor recepción a la vacuna y mayor contacto con personas de su misma cohorte. Los adultos en la cohorte 2, quienes también tienen buena recepción a la vacuna, pero no tantos contactos con personas de su misma cohorte. Y por último, en la cohorte 3, los adultos mayores, quienes son considerados más vulnerables y que en caso de padecer la enfermedad su consecuencia puede ser fatal. Estas sugerencias son tomadas de [2] y [15].

Para las simulaciones numéricas, consideramos que las tres cohortes tienen poblaciones de igual tamaño. Enfocamos la vacunación en la primer cohorte al igual que en la simulación anterior. Suponemos, además, que el número de vacunas que no sean aplicadas a la cohorte 1 se distribuyen entre las cohortes 2 y 3, asignando el 30 % y 70 % de éstas, respectivamente, a cada grupo. La razón de estos valores es que los adultos mayores necesita un cuidado especial según [27]. La eficacia de las vacunas se consideran de 80 % para la cohorte 1, 50 % para la cohorte 2 y 30 % para la cohorte 3.

Enfocamos entonces nuestro análisis para diferentes valores de  $R_0$ , de acuerdo con la cohorte considerada. Fijamos el valor de  $R_0$  y en las otras dos cohortes decidimos que son menores. Los resultados lo podemos ver en la Figura 3.9:

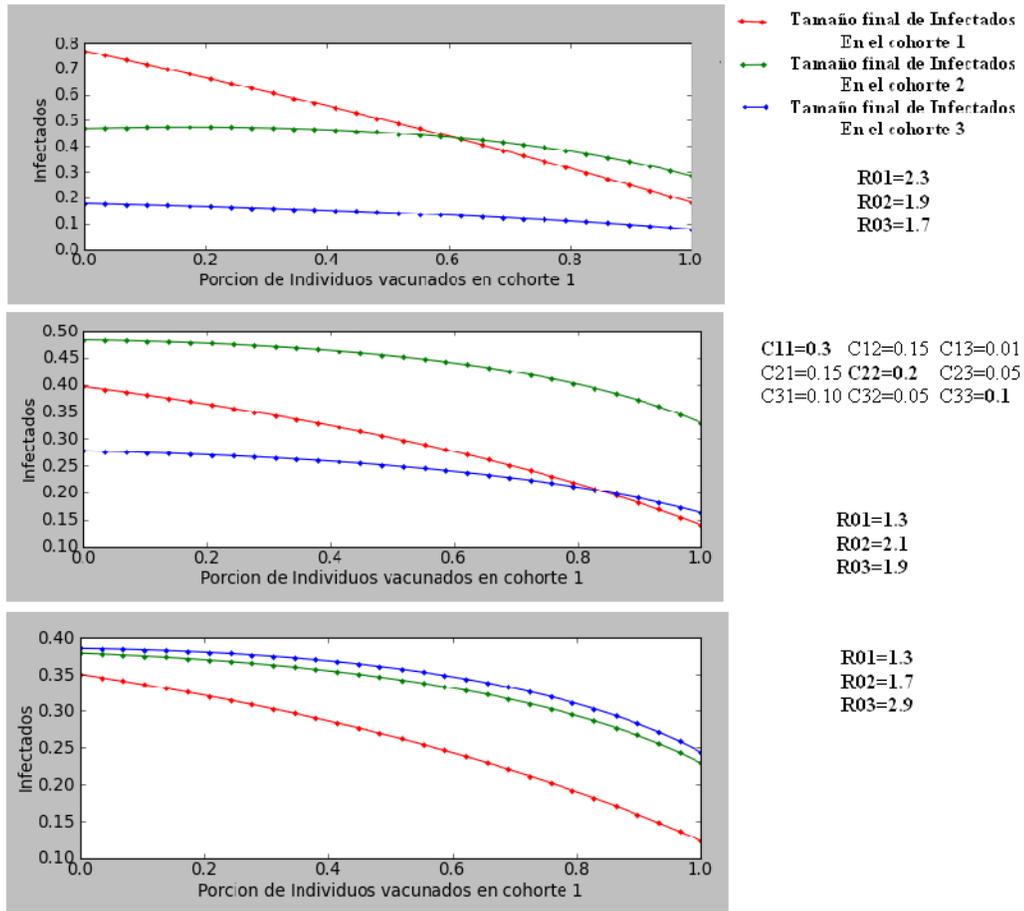


Figura 3.9: Tamaño final de la epidemia para 3 cohortes.

Aunque estas tres simulaciones parecen similares, nos proporcionan información acerca del comportamiento bajo diferentes cambios en el  $R_0$  en cada cohorte, como ya explicamos. La Figura 3.9-b muestra que, cuando en la cohorte 2 el  $R_0$  es grande, el tamaño final de la epidemia es muy grande debido a que el porcentaje de vacunación es alto, como esperábamos. Mientras tanto, en la Figura 3.9-c, mostramos que, a pesar de un valor relativamente alto de  $R_0$  en la cohorte, a medida que se aplica la vacunación en la cohorte 1, el tamaño de la epidemia en ésta misma cohorte va disminuyendo.

Finalmente, en la Figura 3.10, los valores de los coeficientes de contactos entre cohortes influyen directamente en el comportamiento del tamaño final de la epidemia. Si no existiera contacto entre individuos de diferente cohorte, entonces tendríamos tres epidemias diferentes, una en cada cohorte.

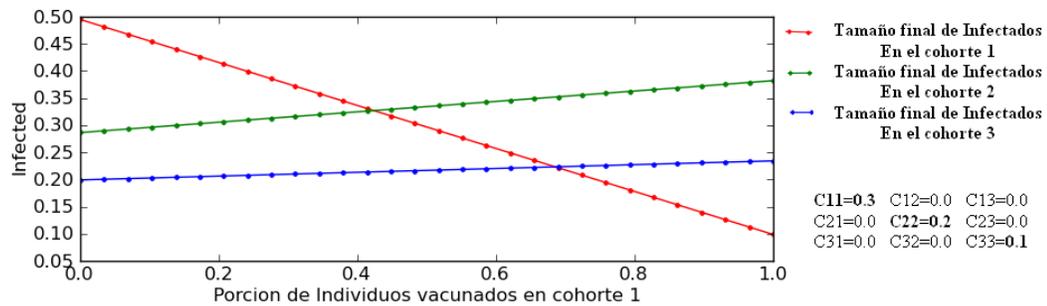


Figura 3.10: Sin contacto entre cohortes.

El efecto de la vacunación, al reducir el tamaño inicial de la población inicial de susceptibles en la dinámica del modelo, se ve reflejado en el crecimiento o decrecimiento lineal del tamaño final de la epidemia, tal como observamos en la Figura 3.10.

# Capítulo 4

## Conclusiones

De acuerdo con nuestros objetivos, en este trabajo hemos desarrollado una teoría para determinar el tamaño final de una epidemia y hemos estudiado diferentes estrategias de vacunación en un modelo SIR con cohortes de edad. Los modelos matemáticos son sólo una aproximación a los fenómenos que describen; sin embargo, los modelos que hemos empleado y adaptado, son un punto de partida para entender cuantitativamente el impacto de la vacunación sobre poblaciones afectadas.

La complicación del modelo SIR empleado está basada en la división en cada clase (infectados, susceptibles y recuperados) por cohortes o grupos de edad. Lo complicado del cálculo del *número básico de reproducción*  $R_0$ , va en proporción al número de cohortes en el modelo. Un concepto que nos ayuda a este cálculo es el del *número tipo de reproducción*, el cual es el número esperado de casos de infección en los individuos de alguna cohorte, causada por una cadena de infección que pasan a través de cualquier secuencia de las otras cohortes.

Una conclusión general de este trabajo es que se muestra que aplicar la vacunación a un grupo específico o grupo de edad particular o cohorte de edad, es

lo más adecuado, ya que provocará una mayor reducción de individuos afectados por una epidemia al final de un brote. Esta conclusión es apoyada por [2][15][27], lo que se ha traducido en la política de vacunación en muchos países, en donde las campañas son dirigidas especialmente a niños y ancianos.

Finalmente, debemos observar que, el llamado “poder de contacto” entre individuos de diferentes cohortes, que se define a través de la matriz de contactos  $C$ , juega un papel importante en tamaño final de una epidemia. Por lo que la determinación de sus valores es de primordial importancia para completar el conocimiento del sistema. Este tema sería asunto de un trabajo futuro, en donde se resolvería el problema inverso guiado por datos epidemiológicos.

# Capítulo 5

## Apéndice

### 5.1. Apéndice A

#### 5.1.1. Formulación estocástica modelo SIR

A continuación formularemos el modelo en un contexto, para lo cual haremos uso de la teoría de probabilidades [9].

Supongamos que el proceso de la propagación de la enfermedad es tal que la población se puede dividir en tres clases distintas: Las personas susceptibles, S, que pueden contraer la enfermedad; las infectadas, I, que tienen la enfermedad y pueden transmitirla, y la clase recuperado, R, a saber, aquellos que tienen inmunidad, o bien murieron a causa de ésta.

Sean  $N_1(t)$ ,  $N_2(t)$  y  $N_3(t)$  variables aleatorias que representan el número de individuos en la clase de susceptibles, los infectados y los recuperados al tiempo  $t$ . Denótese por  $N(t) = [N_1(t), N_2(t), N_3(t)]^T$  un vector aleatorio del sistema y por  $n(t) = [n_1(t), n_2(t), n_3(t)]^T$  una realización del vector  $N(t)$  al tiempo  $t$ . Sea  $P_{n_1, n_2, n_3}(t)$  la probabilidad de que el sistema esté en el estado  $n$  al tiempo  $t$ .

Para derivar la ecuación maestra de la química que regula la transición del sistema entre estados, se necesitan las siguientes hipótesis:

- El vector aleatorio es markoviano  $N(t)$  ; es decir, para un conjunto de tiempos sucesivos  $t_1 < t_2 < \dots < t_q$  se tiene  $P[N(t_q) | N(t_1), N(t_2), \dots, N(t_{q-1})] = P[N(t_q) | N(t_{q-1})]$ .
- $N(\Delta t)$  y  $[N(t + \Delta t) - N(t)]$  son idénticamente distribuidos.
- Probabilidad de 2 o más transiciones durante  $(t, t + \Delta t)$  es cero.
- La probabilidad de que un individuo esté expuesto a la infección es proporcional al intervalo de tiempo  $(t, t + \Delta t)$  cuando  $\Delta t$  es suficientemente pequeño.
- Los individuos en cada clase, es decir, susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R), están bien mezclados.

Además de las suposiciones descritas arriba, la probabilidad de transición puede ser escrita en términos de la funciones intensidad de transición  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  de la siguiente manera:

- La probabilidad de que un individuo en la clase susceptible llegue a ser infectado debido al contacto con un infectado durante un intervalo de tiempo  $(t, t + \Delta t)$  es

$$\begin{aligned} P(n_1, n_2, n_3, t + \Delta t | n_1 + 1, n_2 - 1, n_3, t) &= k\Delta t + o(\Delta t) \\ &= \lambda_1 n_2 \Delta t + o(\Delta t), \end{aligned}$$

donde  $k = n_2 \lambda_1$ , se debe a la naturaleza no lineal de el proceso de infección.

La probabilidad de que un individuo particular de la clase  $S$  llegue a ser infectado, es proporcional a la población de infectados.

- La probabilidad de que un infectado se recupere durante un intervalo de tiempo  $(t, t + \Delta t)$  está dada por:

$$P(n_1, n_2, n_3; t | n_1, n_2 + 1, n_3 - 1; t) = \lambda_2 \Delta t + o(\Delta t),$$

donde  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} (o(\Delta t)/\Delta t) = 0$ . Adoptando la notacion para  $o(x)$  como en [11].

### 5.1.2. Eventos que rigen la evolución del estado el sistema

Las transiciones entre estados se describen como sigue:

- Un susceptible es infectado.
- Un infectado se recupera.
- Ninguno de los dos eventos sucede.

Las probabilidades de estos tres eventos exclusivos rigen el sistema en un estado  $n$  a un tiempo arbitrario  $(t + \Delta t)$ , son respectivamente:

$$P(n_1, n_2, n_3; t + \Delta t | n_1 + 1, n_2 - 1, n_3; t)$$

$$= \lambda_1 (n_1 + 1)(n_2 - 1) \Delta t P_{n_1+1, n_2-1, n_3}(t) + o(\Delta t),$$

$$P(n_1, n_2, n_3; t | n_1, n_2 + 1, n_3 - 1; t) = \lambda_2 (n_2 + 1) \Delta t P_{n_1, n_2+1, n_3-1}(t) + o(\Delta t),$$

$$P(n_1, n_2, n_3; t | n_1, n_2, n_3; t) = [1 - (\lambda_1 n_1 n_2 + \lambda_2 n_2) \Delta t] P_{n_1, n_2, n_3}(t) + o(\Delta t).$$

Sumando las probabilidades anteriores, se tiene la probabilidad que el sistema esté en un estado  $n$  a un arbitrario tiempo  $(t + \Delta t)$ .

$$\begin{aligned} P_{n_1, n_2, n_3}(t + \Delta t) &= \lambda_1 (n_1 + 1)(n_2 - 1) \Delta t P_{n_1+1, n_2-1, n_3}(t) + \lambda_2 (n_2 + 1) \Delta t P_{n_1, n_2+1, n_3-1}(t) \\ &+ [1 - (\lambda_1 n_1 n_2 + \lambda_2 n_2) \Delta t] P_{n_1, n_2, n_3}(t) + o(\Delta t). \end{aligned}$$

Tomando el límite cuando  $\Delta t \rightarrow 0$  se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{n_1, n_2, n_3}(t)}{dt} &= \lambda_1(n_1 + 1)(n_2 - 1)P_{n_1+1, n_2-1, n_3}(t) + \lambda_2(n_2 + 1)P_{n_1, n_2+1, n_3-1}(t) \\ &\quad - (\lambda_1 n_1 n_2 - \lambda_2 n_2)P_{n_1, n_2, n_3}(t). \end{aligned} \quad (5.1)$$

La que se conoce como la Ecuación Maestra (EM). Escribiéndola de otra forma, se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{n_1, n_2, n_3}(t)}{dt} &= \lambda_1[(n_1 + 1)(n_2 - 1)P_{n_1+1, n_2-1, n_3}(t) - n_1 n_2 P_{n_1, n_2, n_3}(t)] \\ &\quad + \lambda_2[(n_2 + 1)P_{n_1, n_2+1, n_3-1}(t) - n_2 P_{n_1, n_2, n_3}(t)]. \end{aligned} \quad (5.2)$$

Definimos ahora el operador un paso.

$$Df(n) = f(n + 1), \quad (5.3)$$

$$D^{-1}f(n) = f(n - 1). \quad (5.4)$$

Tendremos entonces:

$$(n_1 + 1)(n_2 - 1)P_{n_1+1, n_2-1, n_3}(t) = D_{n_1} D_{n_2}^{-1} n_1 n_2 P_{n_1, n_2, n_3}(t)$$

y

$$(n_2 + 1)P_{n_1, n_2+1, n_3-1} = D_{n_2} D_{n_3}^{-1} n_2 P_{n_1, n_2, n_3}.$$

Usando el operador de paso podemos escribir:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{n_1, n_2, n_3}(t)}{dt} &= \lambda_1[D_{n_1} D_{n_2}^{-1} n_1 n_2 P_{n_1, n_2, n_3}(t) - n_1 n_2 P_{n_1, n_2, n_3}(t)] \\ &\quad + \lambda_2[D_{n_2} D_{n_3}^{-1} n_2 P_{n_1, n_2, n_3} - n_2 P_{n_1, n_2, n_3}(t)]. \end{aligned} \quad (5.5)$$

De modo que la ecuación maestra se puede escribir como:

$$\begin{aligned} \frac{dP_n(t)}{dt} &= \lambda_1[D_{n_1} D_{n_2}^{-1} n_1 n_2 - n_1 n_2]P_n(t) \\ &\quad - \lambda_2[D_{n_2} D_{n_3}^{-1} n_2 - n_2]P_n(t). \end{aligned} \quad (5.6)$$

La ecuación anterior es no lineal y, en vez de intentar solucionarla, recurrimos a aproximarla mediante una expansión. La técnica a emplear en dicha expansión está basada en el tamaño de la población, como parámetro asintótico, y se conoce como el desarrollo omega de Van Kampen para separar la parte macroscópica de la microscópica. Debido a que para un sistema lineal, las fluctuaciones son de orden  $\Omega^{1/2}$ , como resultado, su efecto sobre las propiedades microscópicas es el orden de  $\Omega^{-1/2}$ . Denótese  $\phi(t)$ ,  $\theta(t)$  y  $\delta(t)$  las soluciones de las ecuaciones microscópicas. Sea  $Y(t) = [Y_1(t), Y_2(t), Y_3(t)]^T$  vector aleatorio que satisface:

$$N_1(t) = \Omega\phi(t) + \Omega^{1/2}Y_1(t);$$

$$N_2(t) = \Omega\theta(t) + \Omega^{1/2}Y_2(t);$$

$$N_3(t) = \Omega\delta(t) + \Omega^{1/2}Y_3(t);$$

Y defínase  $y_1(t)$ ,  $y_2(t)$  y  $y_3(t)$  las realizaciones del vector aleatorio  $Y(t)$  que satisfacen:

$$n_1(t) = \Omega\phi(t) + \Omega^{1/2}y_1(t);$$

$$n_2(t) = \Omega\theta(t) + \Omega^{1/2}y_2(t);$$

$$n_3(t) = \Omega\delta(t) + \Omega^{1/2}y_3(t).$$

Donde  $N_1$ ,  $N_2$  y  $N_3$  son variables aleatorias que representan a las poblaciones de susceptibles, infectados y recuperados respectivamente. Y  $n_1$ ,  $n_2$  y  $n_3$  las realizaciones de estas variables.

Ahora, tomando la derivada temporal de  $y_1, y_2$  y  $y_3$ , se obtiene:

$$\begin{aligned} 0 &= \Omega \frac{d\phi}{dt} + \Omega^{1/2} \frac{dy_1}{dt}, \\ 0 &= \Omega \frac{d\theta}{dt} + \Omega^{1/2} \frac{dy_2}{dt}, \\ 0 &= \Omega \frac{d\delta}{dt} + \Omega^{1/2} \frac{dy_3}{dt}, \end{aligned}$$

y de aquí se obtiene que

$$\frac{dy_1}{dt} = -\Omega^{1/2} \frac{d\phi}{dt}; \quad \frac{dy_2}{dt} = \Omega^{1/2} \frac{d\theta}{dt}; \quad \frac{dy_3}{dt} = \Omega^{1/2} \frac{d\delta}{dt}. \quad (5.7)$$

$P_n(t)$  se transforma en  $\Psi_y(t)$  que depende de las variables aleatorias  $y_1, y_2$  y  $y_3$ .

$$\begin{aligned} \frac{dP_n(t)}{dt} &= \frac{d\Psi_y(t)}{dt} \\ &= \frac{\partial \Psi}{\partial t} + \frac{\partial \Psi}{\partial y_1} \frac{dy_1}{dt} + \frac{\partial \Psi}{\partial y_2} \frac{dy_2}{dt} + \frac{\partial \Psi}{\partial y_3} \frac{dy_3}{dt} \\ &= \frac{\partial \Psi}{\partial t} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial \psi}{\partial y_1} \frac{d\phi}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_2} \frac{d\theta}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_3} \frac{d\delta}{dt} \end{aligned} \quad (5.8)$$

Dado que  $D(n_1) = n_1 + 1$  y como  $y_1 = \frac{n_1}{\Omega^{1/2}} - \phi\Omega^{1/2}$ , tenemos que  $D(y_1) = y_1 + \Omega^{-1/2}$ . Debido a que trabajaremos con aproximaciones para obtener el comportamiento macroscópico del sistema dinámico, usando series de Taylor podemos escribir:

$$\begin{aligned} D_{n_1} &= 1 + \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} + \dots, \\ D_{n_1}^{-1} &= 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} - \dots, \\ D_{n_1}^2 &= 1 + 2\Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + 2\Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} - \dots, \\ D_{n_2} &= 1 + \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} + \dots, \\ D_{n_2}^{-1} &= 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} - \dots, \\ D_{n_3}^{-1} &= 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_3} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_3^2} - \dots, \end{aligned}$$

reescribiendo, hallamos que

$$\begin{aligned}
\frac{dP_n(t)}{dt} &= \frac{d\Psi_y(t)}{dt} \\
&= \frac{\partial\Psi}{\partial t} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial\psi}{\partial y_1} \frac{d\phi}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial\Psi}{\partial y_2} \frac{d\theta}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial\Psi}{\partial y_3} \frac{d\delta}{dt} \\
&= \lambda_1 (D_{n_1} D_{n_2}^{-1} n_1 n_2 - n_1 n_2) \Psi_y(t) - \lambda_2 (D_{n_2} D_{n_3}^{-1} n_2 - n_2) \Psi_y(t)
\end{aligned} \tag{5.9}$$

Desarrollando esta última igualdad de la derecha, en términos del operador de paso

$$\begin{aligned}
\frac{d\Psi_y(t)}{dt} &= \lambda_1 [D_{n_1} D_{n_2}^{-1} n_1 n_2 - n_1 n_2] \Psi_y(t) - \lambda_2 [D_{n_2} D_{n_3}^{-1} n_2 - n_2] \Psi_y(t) \\
&= \lambda_1 \left[ \left( 1 + \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} + \dots \right) \left( 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} - \dots \right) (\Omega\phi \right. \\
&\quad + \Omega^{-1/2} y_1) (\Omega\theta + \Omega^{-1/2} y_2) - (\Omega\phi + \Omega^{-1/2} y_1) (\Omega\theta + \Omega^{-1/2} y_2) \left. \right] \Psi \\
&\quad + \lambda_2 \left[ \left( 1 + \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} + \dots \right) \left( 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_3} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_3^2} - \dots \right) (\Omega\theta \right. \\
&\quad + \Omega^{-1/2} y_2) - (\Omega\theta + \Omega^{-1/2} y_2) \left. \right] \Psi
\end{aligned}$$

Si llamamos  $\alpha = \Omega\phi + \Omega^{-1/2} y_1$  y,  $\beta = \Omega\theta + \Omega^{-1/2} y_2$  y, multiplicando la expresion anterior término a término se obtiene:

$$\begin{aligned}
\frac{d\Psi_y(t)}{dt} &= \lambda_1 \left[ \left( 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} - \dots + \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} - \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1 \partial y_2} \right. \right. \\
&\quad + \left. \frac{1}{2} \Omega^{-3/2} \frac{\partial^3}{\partial y_1 \partial y_2^2} - \dots + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} - \frac{1}{2} \Omega^{-3/2} \frac{\partial^3}{\partial y_1^2 \partial y_1} + \frac{1}{4} \Omega^{-2} \frac{\partial^4}{\partial y_1^2 \partial y_1^2} \right) \alpha \beta \\
&\quad - \alpha \beta \left. \right] \Psi + \dots + \lambda_2 \left[ \left( 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_3} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_3^2} - \dots + \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} - \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2 \partial y_3} \right. \right. \\
&\quad + \left. \frac{1}{2} \Omega^{-3/2} \frac{\partial^3}{\partial y_2 \partial y_3^2} - \dots + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} - \frac{1}{2} \Omega^{-3/2} \frac{\partial^3}{\partial y_2^2 \partial y_3} + \frac{1}{4} \Omega^{-2} \frac{\partial^4}{\partial y_2^2 \partial y_3^2} \right) \beta - \beta \left. \right] \Psi
\end{aligned}$$

Si agrupamos términos

$$\begin{aligned}\frac{d\Psi_y(t)}{dt} &= \lambda_1[(1 + \Omega^{-1/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2}) + \frac{\Omega^{-1}}{2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2 + \dots)\alpha\beta - \alpha\beta]\Psi \\ &+ \lambda_2[(1 + \Omega^{-1/2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3}) + \frac{\Omega^{-1}}{2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})^2 + \dots)\beta - \beta]\end{aligned}$$

Como  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  difieren en una constante de tamaño  $\Omega$ , hacemos  $\lambda_1 = \lambda'\Omega^{-1}$  y multiplicando  $\alpha$  por  $\beta$  así:

$$\begin{aligned}\frac{d\Psi_y(t)}{dt} &= \lambda'_1\Omega^{-1}[(1 + \Omega^{-1/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2}) + \frac{\Omega^{-1}}{2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2 + \dots)(\Omega^2\theta\phi \\ &+ (\phi y_2 + \theta y_1)\Omega^{3/2} + y_1 y_2 \Omega) - (\Omega^2\theta\phi + (\phi y_2 + \theta y_1)\Omega^{3/2} + y_1 y_2 \Omega)]\Psi \\ &+ \lambda_2[(1 + \Omega^{-1/2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3}) + \frac{\Omega^{-1}}{2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})^2 + \dots)(\Omega\theta + \Omega^{1/2}y_2) \\ &- (\Omega\theta + \Omega^{1/2}y_2)]\end{aligned}$$

Si multiplicamos ahora toda la expresión, se obtiene:

$$\begin{aligned}\frac{d\Psi_y(t)}{dt} &= \lambda'_1\Omega^{-1}[\Omega^{2\theta\phi + (\phi y_2 + \theta y_1)\Omega^{3/2} + y_1 y_2 \Omega} + \Omega^{3/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})\theta\phi + \Omega(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})(\phi y_2 \\ &+ \theta y_1) + \Omega^{-1/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})y_1 y_2 + \frac{\Omega}{2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2\theta\phi + \Omega^{1/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2(\theta y_2 \\ &+ \theta y_1) + \frac{\Omega^0}{2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2 y_1 y_2 - \Omega^2\theta\phi - (\phi y_2 + \theta y_1)\Omega^{3/2} - y_1 y_2 \Omega]\Phi + \lambda_2[\Omega\theta \\ &+ \Omega^{1/2}y_2 + \Omega^{1/2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})\theta + \Omega^0(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})y_2 + \frac{\Omega^0}{2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})^2\theta \\ &+ \frac{\Omega^{-1/2}}{2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})^2 y_2 - \Omega\theta - \Omega^{1/2}y_2]\Psi\end{aligned}$$

Si eliminamos ahora términos en común con distintos signos se tiene:

$$\begin{aligned}
\frac{d\Psi_y(t)}{dt} &= \lambda'_1[\Omega^{1/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})\theta\phi + \Omega^0(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})(\phi y_2 + \theta y_1) + \Omega^{-1/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})y_1 y_2 \\
&+ \frac{\Omega^0}{2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2\theta\phi + \Omega^{-1/2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2(\theta y_2 + \theta y_1) + \frac{\Omega^{-1}}{2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2 y_1 y_2]\Phi \\
&+ \lambda_2[\Omega^{1/2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})\theta + \Omega^0(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})y_2 + \frac{\Omega^0}{2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})^2\theta + \frac{\Omega^{-1/2}}{2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})^2 \\
&- \frac{\partial}{\partial y_3})^2]\Psi
\end{aligned}$$

Reuniendo los terminos de orden  $\Omega^{1/2}$ , e igualando con la parte inicial de la ecuación, se tiene

$$\begin{aligned}
\lambda'_1 \left[ \Omega^{1/2} \left( \frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2} \right) \theta \phi \right] + \lambda_2 \left[ \Omega^{1/2} \left( \frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3} \right) \theta \right] \Psi = \\
-\Omega^{-1/2} \frac{\partial \psi}{\partial y_1} \frac{d\phi}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_2} \frac{d\theta}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_3} \frac{d\gamma}{dt}
\end{aligned}$$

O lo que es lo mismo:

$$\Omega^{-1/2} \frac{\partial \psi}{\partial y_1} \frac{d\phi}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_2} \frac{d\theta}{dt} - \Omega^{-1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_3} \frac{d\gamma}{dt} = \lambda'_1 \Omega^{-1/2} [\phi \theta \frac{\partial \psi}{\partial y_1} - \phi \theta \frac{\partial \Psi}{\partial y_2}] - \lambda_2 \Omega^{-1/2} [\theta \frac{\partial \Psi}{\partial y_2} - \theta \frac{\partial \Psi}{\partial y_3}]$$

Igualando respectivamente cada una de las derivadas, se obtiene.

$$\begin{aligned}
\frac{d\phi}{dt} &= -\lambda'_1 \theta \phi \\
\frac{d\theta}{dt} &= \lambda'_1 \theta \phi - \lambda_2 \theta \\
\frac{d\gamma}{dt} &= \lambda_2 \theta.
\end{aligned}$$

Donde  $\lambda'_1 = \lambda_1 \Omega$

Las ecuaciones anteriores representa nuestras ecuaciones macroscópica, y conocemos como modelo SIR. Para un mejor manejo de la ecuaciones del modelo SIR, renombramos las variables de tal forma que tengan una relación de acuerdo con cada clase de la población que representa, de esta manera la población  $\phi$  de susceptibles se representa por  $S$ , la población  $\theta$  de infectados por  $I$ , y la población  $\delta$  de recuperados por  $R$ . Además las tasas  $\lambda'_1 = \beta$  y  $\lambda_2 = \gamma$ .

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma S, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma S.\end{aligned}\tag{5.10}$$

agrupando los terminos de orden  $\Omega^0$ , e igualando con  $\frac{d\Psi}{dt}$  se sigue:

$$\begin{aligned}\frac{d\Psi}{dt} &= \lambda'_1[\Omega^0(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})(\phi y_2 + \theta y_1) + \frac{\Omega^0}{2}(\frac{\partial}{\partial y_1} - \frac{\partial}{\partial y_2})^2\theta\phi]\Psi + \lambda_2[\Omega^0(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})y_2 \\ &+ \frac{\Omega^0}{2}(\frac{\partial}{\partial y_2} - \frac{\partial}{\partial y_3})^2\theta]\Psi\end{aligned}$$

Desarrollamos ahora parte derecha de la igualdad

$$\begin{aligned}\frac{d\Psi}{dt} &= \lambda'_1[\phi(\frac{\partial}{\partial y_1}y_2\Psi) + \theta(\frac{\partial}{\partial y_1}y_1\Psi) - \phi(\frac{\partial}{\partial y_2}y_2\Psi) - \theta(\frac{\partial}{\partial y_2}y_1\Psi) + \frac{\theta\psi}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_1^2}\Psi) \\ &- \theta\phi(\frac{\partial^2}{\partial y_1\partial y_2}\Psi) + \frac{\theta\phi}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_2}\Psi)] + \lambda_2[(\frac{\partial}{\partial y_2}y_2\Psi) - (\frac{\partial}{\partial y_3}y_2\Psi) + \frac{\theta}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_2^2}\Psi) \\ &- \theta(\frac{\partial^2}{\partial y_2\partial y_3}\Psi) + \frac{\theta}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_3^2}\Psi)]\end{aligned}$$

Organizando ahora como sigue:

$$\begin{aligned}
\frac{d\Psi}{dt} = & [\lambda'_1\theta(\frac{\partial}{\partial y_1}y_1\Psi) + \lambda'_1\psi(\frac{\partial}{\partial y_1}y_2\Psi) - \lambda'_1\theta(\frac{\partial}{\partial y_2}y_1\Psi) - (\lambda'_1\psi - \lambda_2)(\frac{\partial}{\partial y_2}y_2\Psi) - \lambda_2(\frac{\partial}{\partial y_3}y_2\Psi)] \\
& + [\lambda'_1\frac{\theta\phi}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_1\partial y_1}\Psi) - \lambda'_1\frac{\theta\phi}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_1\partial y_2}\Psi) - \lambda'_1\frac{\theta\phi}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_2\partial y_1}\Psi) - (\lambda'_1\frac{\theta\phi}{2} - \\
& \lambda_2\frac{\theta}{2})(\frac{\partial^2}{\partial y_2\partial y_2}\Psi) - \lambda_2\frac{\theta}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_2\partial y_3}\Psi) - \lambda_2\frac{\theta}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_3\partial y_2}\Psi) + \lambda_2\frac{\theta}{2}(\frac{\partial^2}{\partial y_3\partial y_3}\Psi)]
\end{aligned}$$

finalmente, podemos escribir la ecuación anterior en forma matricial.

$$\frac{\partial\Psi}{\partial t} = - \sum_{i,j} A_{ij} \frac{\partial}{\partial y_i} (\Psi y_j) + \frac{1}{2} \sum_{i,j} B_{ij} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial y_i \partial y_j}. \quad (5.11)$$

La ecuación anterior se conoce como la ecuación Fokker-Planck (FP), la cual es un tipo especial de ecuación maestra, que a menudo se utiliza como una aproximación a la ecuación real (5.2) o como un modelo para los procesos más generales de Markov [12]. Y nos permite conocer la evolución en el tiempo de la densidad de probabilidad  $\Psi(t)$ . Las entradas de las matrices  $A$  y  $B$ , están dadas como sigue

$$A = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\theta\lambda'_1 & -\phi\lambda'_1 & 0 \\ \theta\lambda'_1 & \phi\lambda'_1 - \lambda_2 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \end{pmatrix}$$

y

$$B = \begin{pmatrix} B_{11} & B_{12} & B_{13} \\ B_{21} & B_{22} & B_{23} \\ B_{31} & B_{32} & B_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \phi\theta\lambda'_1 & -\theta\phi\lambda'_1 & 0 \\ -\phi\theta\lambda'_1 & \theta\phi\lambda'_1 - \lambda_2\theta & 0 \\ 0 & -\lambda_2\theta & \lambda_2\theta \end{pmatrix},$$

## 5.2. Apéndice B

Los resultados que a continuación se muestran, se obtienen de las referencias [20] [19] [11], pueden ser ampliados o consultados en estas mismas.

### 5.2.1. Radio espectral de una matriz

Sea la matriz  $A$   $n \times n$ , y  $\lambda_1, \dots, \lambda_r$  sus los valores propios, entonces definimos el radio espectral de una matriz  $A$  como:

$$\rho(A) := \max_i (|\lambda_i|).$$

Y para ellos enunciamos las siguientes propiedades:

**Lema 5.2.1** *Si  $A \in C_{n \times n}$ ,  $\rho(A)$  su radio espectral y  $\|\cdot\|$  una norma matricial consistente; entonces, para cada  $k \in \mathbb{N}$ :  $\rho(A) \leq \|A^k\|^{1/k}, \forall k \in \mathbb{N}$ .*

**Demostración 5.2.1** *Si  $\mathbf{v}$  es un vector propio de la matriz  $A$  y  $\lambda$  su valor propio correspondiente, usando propiedades de la norma matricial:*

$$|\lambda|^k \|\mathbf{v}\| = \|\lambda^k \mathbf{v}\| = \|A^k \mathbf{v}\| \leq \|A^k\| \cdot \|\mathbf{v}\|$$

como además  $\mathbf{v} \neq 0$ , se tendrá que

$$|\lambda|^k \leq \|A^k\|$$

y así:  $\rho(A) \leq \|A^k\|^{1/k}$  ■

**Teorema 5.2.1** *Si  $A \in C^{n \times n}$  y  $\rho(A)$  su radio espectral, entonces:  $\lim_{k \rightarrow \infty} \|A^k\| = 0$  si y sólo si  $\rho(A) < 1$ .*

**Demostración 5.2.2**  $\Rightarrow$  Si  $\mathbf{v}$  es un vector propio de la matriz  $A$  y  $\lambda$  su valor propio correspondiente, dado que:

$$A^k \mathbf{v} = \lambda^k \mathbf{v}$$

tenemos:

$$\begin{aligned} 0 &= \left( \lim_{k \rightarrow \infty} A^k \right) \mathbf{v} \\ &= \lim_{k \rightarrow \infty} A^k \mathbf{v} \\ &= \lim_{k \rightarrow \infty} \lambda^k \mathbf{v} \\ &= \mathbf{v} \lim_{k \rightarrow \infty} \lambda^k \end{aligned}$$

ya que  $\mathbf{v} \neq 0$ , se tendría que  $\lim_{k \rightarrow \infty} \lambda^k = 0$  lo que implica que  $|\lambda| < 1$ . y por ser este cualquier valor propio,  $\rho(A) < 1$ .

$\Leftarrow$  Dado el Teorema de la forma canónica de Jordan, sabemos que para cualquier matriz  $A \in C^{n \times n}$ ,  $P \in C^{n \times n}$  matriz no singular y  $J \in C^{n \times n}$  diagonal a bloques existen así:

$$A = PJP^{-1}$$

y por lo tanto  $A^k = VJ^kV^{-1}$ , así si  $\rho(A) < 1$ , entonces  $|\lambda_i| < 1, \forall i$ , de este modo:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} J_{m_i}^k = 0 \quad \forall i$$

donde  $J_{m_i}$  son los bloques de Jordan, y así:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} J^k = 0$$

Y en consecuencia:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} A^k = \lim_{k \rightarrow \infty} VJ^kV^{-1} = V \left( \lim_{k \rightarrow \infty} J^k \right) V^{-1} = 0 \blacksquare$$

**Teorema 5.2.2 (Fórmula de Gelfand)** Si  $A \in C^{n \times n}$  y  $\rho(A)$  su radio espectral, entonces:

$$\rho(A) = \lim_{k \rightarrow \infty} \|A^k\|^{1/k}$$

Es decir;  $\|A^k\| \sim \rho(A)^k$  para  $k \rightarrow \infty$

**Teorema 5.2.3 Demostración 5.2.3** Sea  $\tilde{A} = (\rho(A) + \epsilon)^{-1}A$ , así:

$$\rho(\tilde{A}) = \frac{\rho(A)}{\rho(A) + \epsilon} < 1$$

usando el teorema anterior  $\lim_{k \rightarrow \infty} \tilde{A}^k = 0$

Y así usando la definición de límite, tenemos que existe un  $N_1 \in \mathbb{N}$  tal que  $\forall k \geq N_1 \Rightarrow \|A^k\| < 1$  y así  $\forall k \geq N_1 \Rightarrow \|A^k\| < (\rho(A) + \epsilon)^k$ , es decir,  $\forall k \geq N_1 \Rightarrow \|A^k\|^{1/k} < (\rho(A) + \epsilon)$

se considera ahora la matriz:

$$\check{A} = (\rho(A) - \epsilon)^{-1}A$$

y así:  $\rho(\check{A}) = \frac{\rho(A)}{\rho(A) - \epsilon} > 1$  como  $\|\check{A}^k\|$  permanece inalterable, existe un  $N_2 \in \mathbb{N}$  tal que  $\forall k \geq N_2 \Rightarrow \|\check{A}^k\| > 1$  y entonces,  $\forall k \geq N_2 \Rightarrow \|A^k\| > (\rho(A) - \epsilon)^k$  o  $\forall k \geq N_2 \Rightarrow \|A^k\|^{1/k} > (\rho(A) - \epsilon)$

Tomando:  $N := \max(N_1, N_2)$

$\forall \epsilon > 0, \exists N \in \mathbb{N} : \forall k \geq N \Rightarrow \rho(A) - \epsilon < \|A^k\|^{1/k} < \rho(A) + \epsilon$ , es decir,

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|A^k\|^{1/k} = \rho(A) \blacksquare$$

## 5.2.2. M-matrices

Sea  $s(A)$  la máxima parte real de los valores propios de  $A$  (la abscisa espectral). Y sea  $\rho(A)$  el radio espectral de  $A$ . Una matriz  $B = (b_{ij})$  tiene patrón de

signo  $Z$ , si  $b_{ij} \leq 0$  para todo  $i \neq j$ . si  $B = sI - P$  donde  $I$  es la matriz identidad y  $P$  es no negativa y  $s > \rho(P)$ , entonces  $B$  es una  $M$ -matriz no singular. Si  $s = \rho(P)$  entonces  $B$  es no singular. Otra definición es, si  $B$  tiene patrón de signo  $Z$  y  $s(B) > 0$  entonces  $B$  es  $M$ -matriz no singular.

**Lema 5.2.2** Sea  $H$  una matriz no singular y suponga que  $B$  y  $BH^{-1}$  tienen patrón de signo  $Z$ , entonces  $B$  es una matriz no singular si y sólo si  $BH^{-1}$  es no singular.

**Lema 5.2.3** Sea  $H$  una matriz no singular y supongamos que  $K \geq 0$ , entonces  $(H - K)$  es no singular si y sólo si  $(H - K)H^{-1}$  es no singular.

**Demostración 5.2.4** Sea  $B = H - K$  entonces, ambos  $B$  y  $BH^{-1} = I - KH^{-1}$  tienen patrón de signo  $Z$ , puesto  $H^{-1} \geq 0$  ya que  $H$  es no singular, por lo tanto por 5.2.2, queda demostrado.

## 5.3. Apéndice C

### 5.3.1. Teorema de Hesterbeeck

**Teorema 5.3.1 (Roberts and Heesterbeeck)** Dado  $T_1$  como en 2.9, si  $\rho((I - P)K) < 1$ , se tiene que:

- $T_1 > 1$  si y sólo si  $R_0 > 1$ .
- Si y sólo si la subpoblación 1 es objetivo de vacunación, entonces la infección será erradicada de toda la población si la fracción de vacunación  $p_1$  es tal que  $p_1 > 1 - \frac{1}{T_1}$ .

**Demostración 5.3.1** Una matriz  $M = P_l K \sum_{j=0}^{\infty} ((I - P_l)K)^j$  se puede construir de foma similar a la utilizada para enunciar el teorema de Hesterbeeck (ver Roberts 2003 [21]), pero iniciando con un vector  $e_l$  para el cual  $(e_l)_i = 0$  para  $i > l$ ,  $(e_l)_i \geq 0$  para  $i \leq l$  y  $(e_l)_i \neq 0$  para algún  $i \leq l$ .

Cuando  $\rho((I - P_l)K) < 1$  la anterior ecuación converge a

$$M = P_l K (I - (I - P_l)K)^{-1}$$

la cual reescribiéndola queda como  $M(I - K) = (I - M)P_l K$ . Como la matriz  $K$  tiene entradas positivas, al valor propio correspondiente al número básico de reproducción  $R_0 = \rho(K)$ , corresponde un valor propio con entradas positivas  $w$ , esto justificado en el Teorema de Perron-Frobenius.

Por lo tanto  $(1 - R_0)Mw = R_0(I - M)P_l w$ . Debido a que los elementos de  $Mw$  y  $P_l w$  son no negativos, se tiene que  $1 - R_0$  y  $1 - \rho(K)$  o son cero, o tienen el mismo signo. Concluyendo así el primer resultado del Teorema.

Para la segunda parte, supongamos que una proporción  $v$  de individuos de tipo 1 son vacunados. Entonces  $T_1$  llega a ser gracias a la inmunidad  $(1 - v)T_1$ , teniendo así que para la eliminar la infección se necesita que  $T_1 < 1$  por lo que  $v > 1 - 1/T_1$

## 5.4. Apéndice D

### 5.4.1. Tamaño final de la epidemia

Usando resultados de Elveback y Watson [1] [16] podemos calcular el tamaño final de la epidemia haciendo las siguientes suposiciones:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S_j(t) = S_{j0} - \alpha_j > 0, \lim_{t \rightarrow \infty} I_j(t) = 0, \lim_{t \rightarrow \infty} R_j(t) = I_{j0} + \alpha_j > 0$$

De este modo, si ponemos  $\sigma_j = I_{j0} + \alpha_j$ , usando la ecuación 2.17, podemos escribir en

$$\sigma_j = S_{j0} \left[ 1 + \frac{I_{j0}}{S_{j0}} - \exp \left\{ - \sum_{i=i}^2 c_{ij} \frac{R_{0j}}{\gamma N_j} \sigma_j \right\} \right] \quad (5.12)$$

Usando procedimientos iterativos, podemos obtener el tamaño final de la epidemia calculando:

$$\sigma_j^n = S_{j0} \left[ 1 + \frac{I_{j0}}{S_{j0}} - \exp \left\{ - \sum_{i=i}^{j-1} c_{ij} \frac{R_{0j}}{\gamma N_j} \sigma_i(n) - \sum_{i=i}^2 c_{ij} \frac{R_{0j}}{\gamma N_j} \sigma_i^{(n-1)} \right\} \right] \quad (5.13)$$

La estructura general del algoritmo, el cual fue implementado en Python, es como sigue:

```
Inicio
Lea condiciones iniciales
%S_10,S_20,I_10,S_20,N_1,N_2
Lea tazas de transmisión y contacto
%R_01,R_20,gamma
```

```

%Lea matriz de contactos
$c_{11},c_{12},c_{21},c_{22}$\\
FOR $i=1$ HASTA num_iteraciones HAGA\\
    calcule $\sigma_1^n$
    calcule $\sigma_2^n$
Tamañofinal1=$\sigma_1^n$
Tamañofinal2=$\sigma_2^n$
FIN

```

## 5.5. Apéndice E

### 5.5.1. Teorema tamaño final de la epidemia para 2 cohortes

**Teorema 5.5.1** *El tamaño final en la ecuaciones (2.17), tienen única solución  $(\alpha_1, \alpha_2)$  en el cuadrado abierto  $(0, 1)^2$ , si y sólo si  $R_0 > 1$*

**Demostración 5.5.1** *Reescribiendo ecuación (2.22) del capítulo 2 se obtiene:*

$$S_2(\alpha_1) = \alpha_1 = \frac{1}{a_{12}} \log \alpha_1 + \frac{a_{11}}{a_{12}}(1 - \alpha_1) + 1 \quad (5.14)$$

$$S_2(\alpha_2) = \alpha_2 = \frac{1}{a_{21}} \log \alpha_2 + \frac{a_{22}}{a_{21}}(1 - \alpha_2) + 1 \quad (5.15)$$

*Geoméricamente buscamos la intersección de las dos curvas  $\alpha_1 = S(\alpha_2)$  y  $\alpha_2 = S(\alpha_1)$  en el cuadrado abierto unitario.*

*Las siguientes propiedades se tienen para  $S_k$*

1.  $S_k(1) = 1$ . (Existencia del estado libre de enfermedad).

2.  $S'_l(1) = (1 - akk)/akl, k = 1, 2, l = 2, 1.$

3.  $S''_k(\alpha_l) < 0$  **para**  $0 < \alpha_l < 1.$

4.  $S_k(\alpha_l) \rightarrow -\infty$  **para**  $\alpha_l \rightarrow 0^+.$

Para mostrar la existencia de la solución cuando  $R_0 > 1$  consideramos dos casos; cuando al menos un elemento en la diagonal de la matriz  $A$  es mayor que 1, o cuando ambos elementos en la diagonal de  $A$  son menores que 1.

Caso I: Sea  $a_{kk} > 1$  para  $k = 1$  o  $k = 2$ , puesto la Matriz  $A$  tiene entradas positivas, suponiendo sin pérdida de generalidad que  $a_{11} > 1$  se tiene que  $R_0 > 1$ . Ahora usando la propiedad 2 se tiene que  $S'_2(1) < 0$ , por lo cual la curva  $\alpha_2 = S_2$  tiene pendiente negativa en  $(1, 1)$ , y por la propiedad 4 y por la continuidad de  $S_2$ , podemos concluir que la curva cruza todo el cuadrado unitario de abajo hacia arriba como muestra la Figura 5.1, lo que garantiza la existencia de la intersección entre la curvas en el interior del cuadrado unitario.

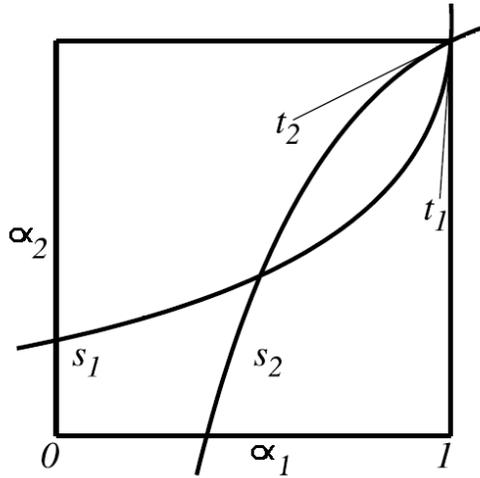


Figura 5.1: Curvas  $S_1$  y  $S_2$  en el cuadrado abierto unitario

Caso II: Sea  $a_{kk} < 1$  para  $k = 1, 2$ , las curvas se interceptarán si la tangente

de  $S_2$  esta por encima de la tangente de  $S_1$  en el punto de intersección  $(1, 1)$  como muestra la Figura 5.1 lo cual se traslada a la condición:

$$1 > S'_1(1)S'_2(1) = \frac{1 - a_{11}}{a_{12}} \frac{1 - a_{22}}{a_{21}} \quad (5.16)$$

La condición anterior se puede escribir como  $P_A < 0$ , donde  $P_A(t)$  es el polinomio característico de la matriz  $A$ , el cual es negativo para  $\frac{\text{tr}A}{2} < t < R_0$  y ya que tenemos que  $\text{tr}A = a_{11} + a_{22} < 2$  se cumple si y solo si  $R_0 > 1$ .

Para ver que las dos curvas tienen a lo sumo una intersección además de la trivial Intersección en  $(1, 1)$ , observamos que con la concavidad (hacia abajo) de  $S_2(\alpha_1)$  todos los puntos de la curva debe estar por encima de la secante entre la intersección y el punto  $(1, 1)$ , mientras que todos los puntos de  $S_1(\alpha_2)$  se encuentran por debajo de la secante. Esto excluye la existencia de múltiples intersecciones.

# Bibliografía

- [1] *Ira M. Longini, Eugene Ackerman and Lila R. Elveback, An Optimization Model for Influenza A Epidemics, Mathematical Biosciences, 38, 141-157 (1978)*
- [2] *Jonathan Dushoff, Joshua B. Plotkin, Cecile Viboud, Lone Simonsen, Mark Miller, Mark Loeb and David J.D. Earn, Vaccinating to Protect a Vulnerable Subpopulation, Plos Medicine, 4, 921-927 (2007)*
- [3] *M.J Keeling and; J.V Ross, On Methods for Studying Stochastic Disease Dynamics , Journal of Theoretical Biology, 5, 171-181 (2008)*
- [4] *David Alonso, Alan J. McKane and Mercedes Pascual, Stochastic amplification in epidemics. Journal of Theoretical Biology, (2006)*
- [5] *Almut Scherer and Angela McLean, Mathematical Model of Vaccination, British Medical Bulletin, 62, 187-199 (2002)*
- [6] *David J. Earn. Pejmin Rohani, Benjamin M. Bolker and Bryan T. Grenfell, A Simple Model for Complex Dynamical Transition in Epidemics, Science, 287, (2000)*

- [7] Raimund Bürger. *Introducción al modelamiento biomatemático*, Facultad de ciencias Físicas y matemáticas Universidad de Concepción, 67-102 (2009)
- [8] Fred Brauer, Pauline van den Driessche and Jianhong Wu, *Mathematical Epidemiology Springer*, 1-80 (2008)
- [9] L. E. Reichl. *A modern Course in Statistical Physics*, John Wiley-Sons Inc, 173-284 (1998)
- [10] Salud Pública de México, *Pandemia de Influenza: Posible Impacto de la Influenza Aviaria. Salud Pública Méx*, v.47 (2005).
- [11] Germund Dahlquist, *Numerical methods*, Prentice-Hall, (1969)
- [12] N. G, Van Kampen. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*, Elsevier Science and Technology Books, (2007)
- [13] Alexander Piñon, Suset Oropesa, Carlos Aragonés, Belkis Galindo, Belsy Acosta, Barbara Hernandez. *Influenza y vacunación*, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", (2005)
- [14] P. line van den Driessche, James Watmough. *Reproduction Numbers and sub-threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission*, *Mathematical Biosciences* 180, 29-48 (2002)
- [15] Organización mundial de la salud, *Boletín epidemiológico No. 33*, 2005
- [16] R. K. Watson. *On A Epidemic in A Stratified Population n*, *Applied probability trust*, (1972)

- [17] Herbert W. Hethcote. *The Mathematics of Infectious, Society for industrial and applied mathematics*, 42, 599-653 (2000)
- [18] Osva Antonio Montesinos, Carlos Moisés Hernández. *Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas, Salud ppublica Mex*, 49, 218-226 (2007)
- [19] Kenneth Hoffman, Ray Kunze, *Hoffman, Kunze, Prentice-Hall*, (1982)
- [20] Minc, H., *Non-negative matrices, New York-Wiley*. (1988)
- [21] M. G. Roberts and J. A. P. Heesterbeek, *A New Method for Estimating the Effort Required to Control An Infectious Disease*, *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 270 1359-1364, (2003)
- [22] J.A.P. Heesterbeek a. and M.G. Roberts b. *The Type-Reproduction Number T in Models for Infectious Disease control, Mathematical Biosciences* 206, 3-10 (2007)
- [23] Lamwah Chow. MengFan a. and ZhilanFeng c. *Dynamics of Multigroup Epidemiological Model with Group-Targeted Vaccination Strategies, Journal of Theoretical Biology* 291, 56-64 (2011)
- [24] O. Diekmann, J.A. P. Heesterbeek and A.J. Metz *On the Definition and the Computation of the Basic Reproduction Ratio  $R_0$  in Models for Infectious Diseases in Heterogeneous Populations Journal mathematical biology*, 28, 365-382 (1990)
- [25] Malaquías López-Cervantes, Juan García Moreno, Reyna Lizette Pacheco Domínguez, Ricardo Antonio Escamilla Santiago, Marcia Villanueva LozanoLa, *Influenza A/H1N1 2009. Una Crónica de la Primera Pandemia del Siglo XXI, Revista Digital Universitaria Unam* 11, (2010)

- [26] Kermack, W. O. and McKendrick, A. G., *Contributions to the Mathematical Theory of Epidemics, Proceedings of the Royal Society of Edinburgh. Section A. Mathematics, 115, 700-721 (1927)*
- [27] *Directrices provisionales destinadas a médicos para la identificación y el cuidado de pacientes infectados por el virus de la influenza tipo A (H1N1)*
- [28] Hongyu Miao, Xiaohua Xia. Alan S. Perelson and Hulin Wu. *On Identifiability of Nonlinear Ode Models and Applications in Viral Dynamics, SIAM Rev Soc Ind Appl Math, 53, 339 (2011)*
- [29] V. Wolf and P. Crouzen. *Stochastic Dynamics in Systems Biology, Stochastic Dynamics in Systems Biology SS09*
- [30] Onno A. van Herwaarden, Johan Grasman. *Stochastic epidemics: major outbreaks and the duration of the endemic period, Journal mathematical Biology, 33, 581-601 (1995)*
- [31] G. Rozhnova, A. Nunes and A. J. Mckane. *Stochastic osillations in models of epidemics on a network of cites, American Physical Society, (2011)*
- [32] A. Berman, R.J. Plemmons. *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences, Academic Press, New York, (1970).*
- [33] Viggo Andreasen. *The Final Size of an Epidemic and Its Relation to the Basic Reproduction Number, Society for Mathematical Biology, (2011)*