

Capítulo 1

Control óptimo de un modelo epidemiológico tipo SEIRS

Kernel Prieto¹
Mónica Janneth Díaz Moncayo²
Daniel Alfonso Ascuntar Rojas³
Eduardo Ibargüen Mondragón⁴

Abstract: The propose of the current study is to provide qualitative and quantitative analysis of an SEIRS (Susceptible-Exposed-Infected-Recovered-Susceptible) model for vaccination and educational campaign aimed at providing the impact of these control measures on the spread of an infectious disease. An SEIRS model for the transmission of an infectious disease that spreads in a varying single, total population size through direct contact is studied. Local and global stability of the free-disease and the endemic equilibriums are analysed. Also, an optimal control problem is formulated and analysed based on an SEIRS model considering vaccination and educational campaign strategies for disease control. We analyse our results numerically to compare three important control policies, viz: educational campaign, vaccination, and a combination of these two control strategies. The numeric results suggest that an adequate implementation of these strategies during the outbreak of an epidemic could significantly mitigate the propagation of the disease.

Keywords: SEIRS model, optimal control, stability, vaccination, educational campaign.

Resumen: El propósito del presente estudio consiste en proporcionar un análisis cualitativo y cuantitativo de un modelo SEIRS (Susceptible-Expuesto-Infectado-Recuperado-Susceptible) para la vacuna y la campaña educativa destinada a proporcionar el impacto de estas medidas de control en la propagación de una enfermedad infecciosa. Se estudia un modelo SEIRS para la transmisión de una enfermedad infecciosa que se propaga en una sola variable, el tamaño de la población total se

¹kernel@ciencias.unam.mx. Instituto de Matemáticas, Universidad Autónoma de México

²tesla.diaz2@gmail.com. Departamento de Matemáticas. Facultad de Ciencias Exactas y Nat., Universidad de Nariño

³danielascun1993@gmail.com. Departamento de Matemáticas. Facultad de Ciencias Exactas y Nat., Universidad de Nariño

⁴edbargun@udenar.edu.co. Departamento de Matemáticas. Facultad de Ciencias Exactas y Nat., Universidad de Nariño

estudia a través del contacto directo. Se analiza la estabilidad local y global del punto libre de infección y el punto de equilibrio endémico. Además, se formula y analiza un problema de control óptimo basado en un modelo SEIRS donde se consideran las estrategias de vacunación y campañas educativas para el control de enfermedades. Se analiza numéricamente los resultados para comparar tres políticas de control importantes, a saber: campaña educativa, vacuna y una combinación de estas dos estrategias de control. Los resultados numéricos sugieren que una implementación adecuada de estas estrategias durante el brote de una epidemia podría mitigar significativamente la propagación de la enfermedad.

Palabras clave: Modelo SEIRS, control óptimo, estabilidad, vacuna, campaña educativa.

1.1. Introducción

Se han propuesto diferentes modelos matemáticos para predecir y controlar la propagación de enfermedades, ya que el surgimiento y la reaparición de enfermedades infecciosas representan una amenaza importante para la salud pública y pueden causar grandes pérdidas económicas y sociales. La vacuna es la principal medida de control para reducir la propagación de muchas enfermedades infecciosas [12]. Algunas epidemias recientes de H1N1, Ébola, MERS-CoV han necesitado intervenciones gubernamentales sólidas para una erradicación rápida [4]. En base a epidemias pasadas, los científicos han conjeturado que otra pandemia de influenza podría atacar en cualquier momento. Por lo tanto, se ha realizado un gran esfuerzo en estudiar el impacto de las medidas de control para erradicar el brote de una epidemia, y estar preparados para responder de inmediato ante una posible crisis de pandemia de influenza [13]. Los modelos matemáticos incluyen modelos epidémicos compartimentales, que son sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales determinísticos o estocásticos [5]. Para algunas enfermedades como la influenza, la fiebre tifoidea, el ántrax, la difteria, el tétano, el cólera, la hepatitis B, la tosferina y la neumonía, el proceso de transmisión entre individuos se produce debido a una inoculación inicial de una pequeña cantidad de unidades patógenas. Luego, el patógeno se reproduce rápidamente dentro del huésped durante un período de tiempo, llamado tiempo de incubación. Durante este período, la afluencia de patógenos es suficientemente baja para activar la transmisión a otras bacterias susceptibles [11]. Muchos modelos matemáticos suponen que la incubación de la enfermedad es inexistente, es decir, una vez el individuo esté infectado se vuelve infeccioso instantáneamente. Un modelo compartimental basado en estos supuestos se llama SIR o SIRS [32], dependiendo de si la inmunidad adquirida es permanente o temporal. Para infecciones virales como la rubéola y el sarampión, el individuo infectado adquiere inmunidad permanente. Sin embargo, muchas enfermedades, como la influenza, la fiebre tifoidea, el ántrax, la difteria, el tétano, el cólera, la hepatitis B, la tosferina y la neumonía, tienen un período de tiempo de incubación (latente) antes de que los huéspedes se vuelvan infecciosos y el individuo solo adquiera inmunidad temporal [2]. Además, las enfermedades con un período inmunológico prolongado incluyen la poliomielitis, la varicela, la tosferina, la viruela y el dengue. Con el fin de tener en cuenta este período de incubación de la enfermedad, se agrega otro compartimento, llamado la clase expuesta E (también, menos comúnmente llamado la clase incubada), a modelos tipo SIR y SIRS. Entonces, un individuo susceptible que acaba de infectarse, primero pasa por la clase expuesta durante un período de incubación de la enfermedad, después de eso, el individuo expuesto se vuelve infeccioso. Los modelos resultantes son de tipo SEIR o SEIRS. Se señala que existe más literatura sobre los modelos SIR y SEIR que los modelos SIRS y SEIRS, es decir, aquellos en los que no se asume inmunidad permanente. Se sugiere al lector leer los artículos [10, 31, 33] para referencias sobre los modelos SEIRS y [1, 11, 14, 15, 21, 23] para refe-

rencias sobre modelos SEIR. Extensiones o variantes del modelo estándar SEIR para describir una pandemia de influenza que incorpora un compartimiento asintomático A son presentados en [12, 13], llamados SEIAR o SLIAR (Susceptible-Latente-Infectado-Asintomático-Recuperado). Además en [5] se presentan modelos estocásticos tipo SEIR y SEIRS.

El resto de este artículo está organizado de la siguiente manera. La Sección 1.2, describe la formulación matemática del modelo tipo SEIRS. En las Secciones 1.3 y 1.4, se analiza la estabilidad local y global del equilibrio libre de infección y el equilibrio endémico, respectivamente. En la Sección 1.5, se formula un problema de control óptimo basado en la vacunación y la prevención como estrategias de control de una epidemia. La discusión y las conclusiones se presentan en la última sección.

1.2. Formulación del modelo

La vacuna efectiva, la detección temprana, el tratamiento adecuado, el aislamiento, la cuarentena y la campaña educativa son algunas estrategias de control para disminuir las enfermedades infecciosas. Con el objetivo de estudiar el efecto de la vacuna y la campaña educativa en la propagación de una enfermedad infecciosa, formulamos y analizamos un problema de control óptimo con ecuaciones de estado regidas por un modelo de tipo SEIRS (suponiendo que la tasa de natalidad es constante). Aquí se supone que la enfermedad se transmite horizontalmente, es decir, se ignora la transmisión vertical. La transmisión horizontal puede ocurrir ya sea por contacto directo, por ejemplo, tocando, lamando, mordiendo, o por contacto indirecto (sin contacto físico), por ejemplo, vectores o fómites. La población total $N(t)$ se divide en subclases de individuos que son susceptibles $S(t)$, expuestos $E(t)$ (infectados pero aún no infecciosos), infectados $I(t)$ y recuperados $R(t)$. La población total $N(t)$ tiene una distribución espacial homogénea y se supone que varía con el tiempo, ya que se supone que las tasas de natalidad y mortalidad natural son diferentes. Se supone que todos los recién nacidos son susceptibles. Al inicio los individuos son susceptibles, luego se exponen, después se infectan y por último pasan a ser recuperados con la posibilidad de volver a ser susceptibles con la tasa de pérdida de inmunidad igual a δ . El flujo de transmisión de la enfermedad se representa en la Figura 1.1.

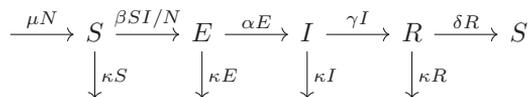


Figura 1.1: Diagrama de transferencia para un modelo SEIRS.

Las constantes μ y κ denotan la tasa de natalidad y muerte natural, incluida la inmigración y la emigración, respectivamente. También μ es la tasa de reclutamiento de la población susceptible. Se ignora la tasa de mortalidad causada por la enfermedad. Los parámetros no negativos β, α, γ y δ indican la tasas de transferencia entre los compartimientos S, E, I, R . El parámetro β es la tasa efectiva de contacto per cápita de individuos infecciosos, α es la tasa de transmisión de individuos expuestos a infectados, γ es la tasa de recuperación de individuos infecciosos y δ es la tasa de pérdida de inmunidad, así, α^{-1}, γ^{-1} y δ^{-1} representan el período medio latente, el período infeccioso y el período inmune (pérdida media de inmunidad), respectivamente. La tasa de incidencia de mezcla proporcional se supone estándar, también llamada incidencia verdadera de acción de masas, es decir, igual a $\beta SI/N$, y la proporción de contactos entre susceptibles e infectados se asume aleatoriamente e igual a I/N . Cuando $\gamma = 0$, el período medio de infección va al infinito, lo que implica que no hay recuperación de la enfermedad, luego

el modelo *SEIRS* se reduce a un modelo *SEIS*, tal es el caso del *VIH*. En el caso especial cuando $\delta = 0$, la inmunidad es permanente y no hay retorno de la clase *R* a la clase *S* (entonces la población recuperada adquiere inmunidad permanente), el modelo resultante se reduce a un modelo *SEIR*. Cuando $\alpha = \infty$, significa que el período latente promedio $\frac{1}{\alpha} \rightarrow 0$, es decir, el modelo *SEIRS* se convierte en un modelo *SIRS* [23].

Bajo estas definiciones, suposiciones y la Figura 1.1, formulamos el modelo tipo *SEIRS*

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta S \frac{I}{N} - \kappa S + \delta R \\ \frac{dE}{dt} &= \beta S \frac{I}{N} - \alpha E - \kappa E \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha E - \gamma I - \kappa I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \kappa R - \delta R.\end{aligned}\tag{1.2.1}$$

La población total $N(t)$ está determinada por $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$, es decir, sumando las ecuaciones de (1.2.1), se tiene,

$$\frac{dN}{dt} = (\mu - \kappa)N.\tag{1.2.2}$$

Sean $s = S/N$, $e = E/N$, $i = I/N$ y $r = R/N$ las fracciones de las clases *S*, *E*, *I* y *R* de la población, respectivamente. Se puede verificar que s , e , i y r satisfacen el sistema de ecuaciones diferenciales,

$$\begin{aligned}s' &= \mu - \mu s - \beta si + \delta r, \\ e' &= \beta si - (\alpha + \mu)e, \\ i' &= \alpha e - (\gamma + \mu)i, \\ r' &= \gamma i - (\mu + \delta)r,\end{aligned}\tag{1.2.3}$$

bajo la condición $s + e + i + r = 1$. Hay que tener en cuenta que el tamaño de la población total $N(t)$ no aparece en (1.2.3); esto es un resultado directo de la homogeneidad del sistema (1.2.1). También, considerando $r = 1 - s - e - i$ del primer sistema de ecuaciones (1.2.3), podemos estudiar el sistema reducido.

$$\begin{aligned}s' &= \mu - \mu s - \beta si + \delta(1 - s - e - i), \\ e' &= \beta si - (\alpha + \mu)e, \\ i' &= \alpha e - (\gamma + \mu)i.\end{aligned}\tag{1.2.4}$$

El conjunto de interés biológico de (1.2.4) es

$$\Omega = \{(s, e, i) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 \leq s + e + i \leq 1\},\tag{1.2.5}$$

donde \mathbb{R}_+^3 denota el octante positivo de \mathbb{R}^3 incluyendo sus caras de dimensiones inferiores. El siguiente lema establece que el sistema está bien definido en el sentido que las soluciones con condiciones iniciales en Ω permanecen en Ω para todo $t > 0$.

Lema 1.2.1 *El conjunto Ω definido por (1.2.5) es positivamente invariante con respecto a (1.2.4).*

Demostración. Sumando las tres ecuaciones de (1.2.4) obtenemos

$$\begin{aligned}(s + e + i)' &= \mu + \delta - (\mu + \delta)(s + e + i) - \gamma i \\ &\leq \mu + \delta - (\mu + \delta)(s + e + i).\end{aligned}\tag{1.2.6}$$

La solución de la inecuación (1.2.6) está dada por

$$s(t) + e(t) + i(t) \leq 1 + [-1 + s(0) + e(0) + i(0)]e^{-(\mu+\delta)t},$$

donde las condiciones iniciales satisfacen $s(0) + e(0) + i(0) \leq 1$ por lo tanto $s(t) + e(t) + i(t) \leq 1$, para todo $t \geq 0$. Además, el límite de Ω denotado por $\partial\Omega$ está dado por $\partial\Omega = \partial\Omega_1 + \partial\Omega_2 + \partial\Omega_3 + \partial\Omega_4$, donde $\partial\Omega_i, i = 1, 2, 3, 4$ son las caras dimensionales inferiores del octante \mathbb{R}_+^3 , e.g. $\partial\Omega_1 = \{(e, i) \in \mathbb{R}_+^2 : 0 \leq e + i \leq 1, s = 0\}$. Los vectores normales unitarios a estos límites $\partial\Omega_i, i = 1, \dots, 4$ son $\nu_1 = (-1, 0, 0)$, $\nu_2 = (0, -1, 0)$, $\nu_3 = (0, 0, -1)$, $\nu_4 = \frac{1}{\sqrt{3}}(1, 1, 1)$, respectivamente en el límite $\partial\Omega_1$, tenemos $\nu_1 \cdot (s', e', i') = -s'|_{s=0} = -\mu - \delta(1 - (e + i)) \leq 0$, en el límite $\partial\Omega_2$, tenemos $\nu_2 \cdot (s', e', i') = -e'|_{e=0} = -\beta si \leq 0$, en el límite $\partial\Omega_3$, tenemos $\nu_3 \cdot (s', e', i') = -i'|_{i=0} = -\alpha e \leq 0$, en el límite $\partial\Omega_4$, tenemos $\nu_4 \cdot (s', e', i') = \frac{1}{\sqrt{3}}(s' + e' + i') = \frac{1}{\sqrt{3}}(\mu - \mu) = 0$. Dado que el campo vectorial definido por (1.2.4) evaluado en $\partial\Omega$ apunta hacia el interior de la región Ω , todas las trayectorias que comienzan en la región Ω , permanecen en Ω para $t > 0$. ■

Definamos el número reproductivo básico, \mathcal{R}_0 , como el número esperado de casos secundarios producidos, en una población completamente susceptible, por un individuo infeccioso durante todo su período de infección, descrito matemáticamente por,

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)}, \quad (1.2.7)$$

el cual es el producto del coeficiente de transmisión β , la probabilidad de que la fracción infectada se vuelva infecciosa, $\alpha/(\alpha + \mu)$, y el periodo promedio de infección $1/(\gamma + \mu)$.

Para encontrar los puntos de equilibrio (1.2.4), igualamos las ecuaciones (1.2.4) a cero

$$\begin{aligned} \mu - \mu s - \beta si + \delta(1 - s - e - i) &= 0, \\ \beta si - (\alpha + \mu)e &= 0, \\ \alpha e - (\gamma + \mu)i &= 0. \end{aligned} \quad (1.2.8)$$

y resolvemos para (s, e, i) . El punto libre de infección $P_0 = (1, 0, 0)$ siempre existe. Para encontrar el punto endémico P_* , donde $i_* \neq 0$, necesitamos encontrar una solución no trivial del sistema (1.2.8). Existe una solución no trivial de (1.2.8) si y sólo si la ecuación

$$1 = k_1 i + \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

tiene una solución positiva $i = i_* \in (0, 1)$, con

$$k_1 = \frac{(\gamma + \mu)(\delta + \mu) + \alpha(\gamma + \delta + \mu)}{\alpha(\delta + \mu)}. \quad (1.2.9)$$

Note que k_1 es mayor que uno. Sea $F(i) = k_1 i + \frac{1}{\mathcal{R}_0}$, entonces $F(\frac{1}{k_1}) > 1$ y $F(0) = \lim_{i \rightarrow 0} F(i) = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$. Por lo tanto, por el teorema del valor medio para funciones continuas, existe un equilibrio endémico P_* , $i_* < 1/k_1$ cuando $\mathcal{R}_0 > 1$. Una condición suficiente y necesaria para la unicidad del punto endémico es que F sea creciente, i.e., $F'(i) = k_1 > 1 > 0$, por lo tanto la solución de (1.2.8) es única y es explícitamente dada por

$$P_* = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{(\gamma + \mu)}{\alpha k_1} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right), \frac{1}{k_1} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right) \right), \quad (1.2.10)$$

el cual fue calculado usando el Software Wolfram Mathematica 11,2 con licencia 3655-9095. El brote epidémico se producirá si el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 es mayor que 1, además la enfermedad quedará establecida en la población, es decir, las fracciones de la población infectada y latente persistirán arriba de un cierto nivel positivo para un tiempo suficientemente grande, en otras palabras, la epidemia llegará a un estado endémico, que será un punto de equilibrio estable como se verá en la Sección 1.4.

1.3. Análisis de estabilidad del equilibrio libre de infección P_0

En esta sección, probamos la estabilidad local y global del punto de equilibrio libre de infección, P_0 .

Teorema 1.3.1 *Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, entonces el punto de equilibrio libre de infección P_0 de (1.2.4) es globalmente asintóticamente estable en la región Ω ; es inestable si $\mathcal{R}_0 > 1$. En este último caso, las soluciones (1.2.4) que comienzan suficientemente cerca de P_0 en Ω se alejan de P_0 , excepto aquellas que comienzan sobre el s -eje invariante se aproximan a P_0 a lo largo de este eje.*

Demostración. La matriz jacobiana de (1.2.4) en un punto $P = (s, e, i) \in \Omega$ es

$$J(P) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta i - \delta & -\delta & -\beta s - \delta \\ \beta i & -(\alpha + \mu) & \beta s \\ 0 & \alpha & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix}. \quad (1.3.1)$$

La matriz Jacobiana (1.3.1) evaluada en el punto de equilibrio libre de infección P_0 está dada por

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\mu - \delta & -\delta & -\beta - \delta \\ 0 & -(\alpha + \mu) & \beta \\ 0 & \alpha & -(\gamma + \mu) \end{pmatrix},$$

donde sus valores propios son $\lambda_1 = -(\mu + \delta)$ y

$$\lambda_{2,3} = \frac{1}{2} \left(-(\alpha + \gamma + 2\mu) \pm \sqrt{(\alpha + \gamma + 2\mu)^2 - 4(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)(1 - \mathcal{R}_0)} \right).$$

Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces $\text{Re}(\lambda_2)$ y $\text{Re}(\lambda_3)$ son negativos, y si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces $\text{Re}(\lambda_3) > 0$, así, si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces P_0 es local asintóticamente estable; este es inestable si $\mathcal{R}_0 > 1$. Cuando $\mathcal{R}_0 = 1$, entonces $e_* = 0, i_* = 0$, así los dos puntos de equilibrios P_0 y P_* coinciden, además, los dos valores propios $\lambda_{2,3} = 0$, en este caso, P_0 no es un equilibrio hiperbólico, y el método de linealización no producirá directamente un resultado de estabilidad no lineal de P_0 . Respecto a la estabilidad global de P_0 , incluyendo el caso $\mathcal{R}_0 = 1$, podemos construir la función de Lyapunov $V = \alpha e + (\alpha + \mu)i$ [19]. Esta función está definida positivamente, V es continuo junto con sus primeras derivadas parciales en una región abierta de Ω sobre el punto P_0 y $V(P_0) = 0$. Además,

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \alpha(\beta si - (\alpha + \mu)e) + (\alpha + \mu)(\alpha e - (\gamma + \mu)i) = \alpha\beta si - (\alpha + \mu)(\gamma + \mu)i \\ &= (\alpha + \mu)(\gamma + \mu)(\mathcal{R}_0 - 1)i. \end{aligned}$$

Observe que $\dot{V} < 0$ cuando $\mathcal{R}_0 < 1$, y $\dot{V} = 0$ si y sólo si $i = 0$ o $\mathcal{R}_0 = 1$. Así, el conjunto límite de cada solución en el conjunto invariante más grande es P_0 , ahora, por el principio de invarianza de LaSalle, esto significa que P_0 es globalmente asintóticamente estable. Ahora, si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces $\dot{V} > 0$ para s suficientemente cerca a 1 excepto cuando $i = 0$. Las soluciones que comienzan lo suficientemente cerca de P_0 dejan una vecindad de P_0 excepto aquellos en el eje invariante de s , cuando (1.2.4) se reduce a $s' = \mu - \mu s + \delta(1 - s) = (\mu + \delta) - (\mu + \delta)s$ y así $s(t) \rightarrow 1$ como $t \rightarrow \infty$. ■

El Teorema (1.3.1) determina la dinámica global de (1.2.4) en Ω para el caso $\mathcal{R}_0 \leq 1$. Su implicación epidemiológica es que la fracción de población infectada, es decir, la fracción de población latente e y la fracción de población infectada i , desaparecen a medida que el tiempo transcurre, de tal manera que la enfermedad desaparece cuando $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

1.4. Análisis de estabilidad del equilibrio endémico P_*

En esta sección, en primer lugar probamos la estabilidad local del equilibrio endémico (EE) P_* usando dos enfoques. El primer enfoque utiliza las condiciones de Routh-Hurwitz, y el segundo enfoque utiliza el criterio de estabilidad de matrices presentado en [20]. Después, presentamos la noción de persistencia uniforme y recopilamos los resultados de estabilidad global de la EE P_* presentado principalmente en [7, 22]. Finalmente, damos una prueba de la estabilidad global de la EE del sistema (1.2.4) cuando la tasa de pérdida de inmunidad es cero utilizando una función Lyapunov.

La demostración de la estabilidad local y asintótica del punto de equilibrio endémico $P_* = (s_*, e_*, i_*)$; dada en (1.2.10), es equivalente a mostrar que $J(P_*)$ es estable. La matriz $J(P_*)$ es estable, es decir, todos sus valores propios tienen partes reales negativas. La estabilidad local de $J(P_*)$ se prueba usando las condiciones de Routh-Hurwitz. El polinomio característico de la matriz jacobiana (1.3.1) en P_* es:

$$p(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0, \quad (1.4.1)$$

donde

$$\begin{aligned} a_2 &= \alpha + \beta i_* + \gamma + \delta + 3\mu, \\ a_1 &= (\mu + \delta)(2\mu + \gamma + \alpha) + (2\mu + \gamma + \alpha + \delta)\beta i_* + (\alpha + \mu)(\gamma + \mu) - \alpha\beta s_*, \\ a_0 &= (\mu + \delta)[(\alpha + \mu)(\gamma + \mu) - \alpha\beta s_*] + (\gamma + \mu)(\alpha + \mu + \delta)\beta i_* + \alpha\delta\beta i_*. \end{aligned}$$

Usando el criterio de Routh-Hurwitz, hay que probar que $a_2 > 0$, $a_1a_2 - a_0 > 0$ y $a_0 > 0$ cuando $\mathcal{R}_0 > 1$. Es claro que s_*, e_*, i_* son positivos siempre que el equilibrio endémico exista, por lo que es inmediato que $a_2 > 0$ y por el hecho que $\alpha\beta s_* - (\alpha + \mu)(\gamma + \mu) = 0$ se tiene la positividad de a_0 . El término $a_1a_2 - a_0$ es

$$\begin{aligned} &(\beta i_*)^2(\alpha + \gamma + \delta + \mu) + (\alpha + \gamma + 2\mu)((\alpha + \gamma + 2\mu)(\gamma + \delta + 2\mu)) \\ &+ \beta i_* (\alpha^2 + \gamma^2 + \delta^2 + 8\mu^2 + 6\gamma\mu + 6\delta\mu + 2\alpha(\gamma + \delta + 3\mu) - \alpha\beta s_*), \end{aligned}$$

sustituyendo $\alpha\beta s_*$ en el segundo renglón de la expresión anterior, $a_1a_2 - a_0$ se reduce a

$$\begin{aligned} &(\beta i_*)^2(\alpha + \gamma + \delta + \mu) + (\alpha + \gamma + 2\mu)((\alpha + \gamma + 2\mu)(\gamma + \delta + 2\mu)) \\ &+ \beta i_* (\alpha^2 + \gamma^2 + \delta^2 + 7\mu^2 + 5\gamma\mu + 6\delta\mu + \alpha\gamma + 2\alpha\delta + 5\alpha\mu) > 0, \end{aligned}$$

el siguiente teorema resume la estabilidad local de P_* .

Teorema 1.4.1 *Sea $\mathcal{R}_0 > 1$. El punto de equilibrio endémico P_* es localmente asintóticamente estable en Ω .*

Para probar la estabilidad local de P_* , una alternativa de las condiciones del criterio de Routh-Hurwitz, es el siguiente criterio para la estabilidad de matrices [20] (ver el Apéndice A para más detalles). El siguiente lema se puede consultar en [24].

Lema 1.4.2 *Sea A una matriz de $m \times n$ con elementos reales. Para que A sea estable, es necesario y suficiente que*

1. la segunda matriz compuesta $A^{[2]}$ sea estable
2. $(-1)^m \det(A) > 0$.

En el resto de esta sección mostraremos que $J(P_*)$ satisface la condición (1) y (2) del Lema 1.4.2. La segunda compuesta de la matriz $J^{[2]}$ de la matriz jacobiana $J(P)$ en el punto endémico P_* toma la forma

$$J^{[2]}(P_*) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta i_* - \delta - (\alpha + \mu) & & \beta s_* + \delta \\ \alpha & -\mu - \beta i_* - \delta - (\gamma + \mu) & -\delta \\ 0 & \beta i_* & -(\alpha + \mu) - (\gamma + \mu) \end{pmatrix}. \quad (1.4.2)$$

Se denota la matriz diagonal $Q = \text{diag}(i_*, e_*, s_*)$, la matriz $J^{[2]}(P_*)$ es similar a $QJ^{[2]}(P_*)Q^{-1}$, donde

$$QJ^{[2]}(P_*)Q^{-1} = \begin{pmatrix} -\alpha - \beta i_* - \delta - 2\mu & \frac{\beta s_* i_*}{e_*} & \beta i_* + \frac{\delta i_*}{s_*} \\ \frac{\alpha e_*}{i_*} & -\beta i_* - \gamma - \delta - 2\mu & -\frac{\delta e_*}{s_*} \\ 0 & \frac{\beta s_* i_*}{e_*} & -\alpha - \gamma - 2\mu \end{pmatrix}. \quad (1.4.3)$$

La matriz $J^{[2]}(P_*)$ es estable si y sólo si $QJ^{[2]}(P_*)Q^{-1}$ es estable, ya que la similitud conserva los valores propios. Dado que los elementos de la diagonal de la matriz $QJ^{[2]}(P_*)Q^{-1}$ son negativos, un razonamiento usando los discos de Geršgorin demuestra que es estable si es diagonalmente dominante en filas [30]. Sea el conjunto $\sigma = \max(g_1, g_2, g_3)$, donde $g_k, k = 1, 2, 3$ son las filas de $QJ^{[2]}(P_*)Q^{-1}$, es decir,

$$\begin{aligned} g_1 &= -\alpha - \delta - 2\mu + \frac{\beta s_* i_*}{e_*} + \frac{\delta i_*}{s_*}, \\ g_2 &= \frac{\alpha e_*}{i_*} - \beta i_* - \gamma - \delta - 2\mu - \frac{\delta e_*}{s_*}, \\ g_3 &= \frac{\beta s_* i_*}{e_*} - \alpha - \gamma - 2\mu. \end{aligned} \quad (1.4.4)$$

De las dos últimas ecuaciones de (1.2.8), las coordenadas del punto de equilibrio endémico P_* satisfacen

$$\begin{aligned} \frac{\beta s_* i_*}{e_*} &= \alpha + \mu, \\ \frac{\alpha e_*}{i_*} &= \gamma + \mu, \\ \frac{\delta i_*}{s_*} &= \delta \frac{1}{k_1} (\mathcal{R}_0 - 1). \end{aligned} \quad (1.4.5)$$

Sustituyendo (1.4.5) en (1.4.4) obtenemos

$$\sigma = \max\{-\mu - \delta + \delta \frac{1}{k_1} (\mathcal{R}_0 - 1), -\mu - (\alpha + \mu + \delta) \frac{e_*}{s_*}, -\gamma - \mu\}.$$

Si \mathcal{R}_0 satisface $1 < \mathcal{R}_0 < 1 + (\frac{\mu}{\delta} + 1)k_1$ entonces $\sigma < 0$, lo que implica predominio diagonal de $QJ^{[2]}(P_*)Q^{-1}$. Por lo tanto, hemos demostrado el Teorema 1.3.1 utilizando una alternativa de los criterios de condiciones de Routh-Hurwitz con la condición de que el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 satisfaga $1 < \mathcal{R}_0 < 1 + (\frac{\mu}{\delta} + 1)k_1$.

En el resto de esta sección, mostramos que la enfermedad persiste cuando $\mathcal{R}_0 > 1$. A continuación se describe la dinámica global de (1.2.4) en $\dot{\Omega}$, el interior de Ω , demostrado en [22]. La endemicidad de una enfermedad se analiza a través de la noción de *persistencia uniforme* [19, 22]. El sistema (1.2.4) es uniformemente persistente, si existe una constante $0 < \epsilon < 1$, llamado constante uniforme de persistencia, tal que, cualquier solución $(s(t), e(t), i(t))$ de (1.2.4) con $(s(0), e(0), i(0)) \in \dot{\Omega}$ satisface

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} s(t) > \epsilon, \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} e(t) > \epsilon, \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} i(t) > \epsilon.$$

Es decir, la propagación de una enfermedad infecciosa conduce a su persistencia dentro de la población huésped, la enfermedad es endémica si (1.2.4) es uniformemente persistente. En este caso, tanto las fracciones de expuestos como infectados persisten por encima de cierto nivel positivo. Recordar la Proposición 2.2 de [22].

Proposición 1.4.3 *Bajo la suposición de que $g(i) = i \in C^1, i > 0$, el sistema (1.2.4) es uniformemente persistente si y sólo si $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Sea η_0 la variable definida en [22], $\eta_0 = \min_{i \in [\epsilon, 1]} g(i)$, entonces para $g(i) = i$, $\eta_0 = \epsilon$. Recordar el principal resultado de [22] (Corolario 2.4).

Teorema 1.4.4 *Sea $g(i) = i \in C^1, i > 0$, y $\mathcal{R}_0 > 1$. Supongamos que se cumple una de las siguientes condiciones (1.4.6).*

$$\gamma\delta < \epsilon(\beta\epsilon + \gamma + \mu)(\beta\epsilon + \delta + \mu), \quad (1.4.6a)$$

$$\delta > \alpha - \gamma - \mu. \quad (1.4.6b)$$

Entonces P_* es globalmente asintóticamente estable en $\mathring{\Omega}$.

La condición (1.4.6a) se mantiene cuando $\delta = 0$ y por lo tanto también se mantiene cuando $0 \leq \delta < \delta_1$ para algún δ_1 positivo. Además note que δ y γ pueden ser intercambiados, por lo tanto (1.4.6a) satisface para todo δ si $0 \leq \gamma < \gamma_1$ para algún positivo γ_1 la relación (1.4.6b) se mantiene δ suficientemente grande, y para todo $\delta \geq 0$ si $\alpha < \gamma + \mu$. Más tarde, Teorema 6 [7], elimina las restricciones de la tasa de pérdida de inmunidad (1.4.6) bajo la suposición $\alpha \leq \gamma$:

Teorema 1.4.5 *Sea $\alpha \leq \gamma$, $\mathcal{R}_0 > 1$, y $F(i) = k_1 i + \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ creciente (k_1 definido en (1.2.9)), $k_1 \geq 0$, de hecho $k_1 > 1$ (ver (1.2.9)). Entonces el equilibrio endémico P_* es globalmente asintóticamente estable.*

Señalamos que una prueba de estabilidad global para un modelo $SEIRS$ más general como se presenta aquí, considerando una tasa de muerte inducida por enfermedad se presenta en [26], eliminando la condición $\alpha \leq \gamma$. Además, se presenta en [25] un criterio general para la estabilidad global asintótica P_* para un modelo $SEIRS$ con una tasa de incidencia dada por $\beta S^q g(I)$, aquí $q \in \mathbb{Z}$, donde la fuerza de infección $g(I)$ satisface $g \in C^1(0, 1]$, $g(0) = 0$, $g(I) > 0$ para todo $(0, 1]$ y si $c = \lim_{I \rightarrow 0^+} \frac{g(I)}{I} \leq +\infty$; cuando $c \in (0, +\infty)$, $g(I) \leq cI$, para I suficientemente pequeño, en esta prueba tampoco se supone $\alpha \leq \gamma$.

Note que en caso de $\delta = 0$ en el sistema (1.2.4), la estabilidad local del equilibrio endémico de P_* está demostrado en [19], y para demostrar su estabilidad global, la siguiente función de Lyapunov es usada en [15, 19, 27]; en el resto de esta sección, presentamos la prueba por completitud:

$$V = \sum_{k=1}^3 c_k (w_k - w_{*k} - w_{*k} \log \frac{w_k}{w_{*k}}), \quad (1.4.7)$$

donde $w_1 = s, w_{*1} = s_*, w_2 = e, w_{*2} = e_*, w_3 = i, w_{*3} = i_*$ y $c_1 = 1, c_2 = 1, c_3 = \frac{\alpha + \mu}{\alpha}$. Por lo tanto, calculando la derivada de V con respecto al tiempo y usando las relaciones (1.2.8)

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \left(1 - \frac{s_*}{s}\right)s' + \left(1 - \frac{e_*}{e}\right)e' + \frac{\alpha + \mu}{\alpha} \left(1 - \frac{i_*}{i}\right)i', \\ &= \mu - \mu s - \beta s i + -\mu \frac{s_*}{s} + \mu s_* + \beta s_* i + \beta s i - (\alpha + \mu)e - \beta s i \frac{e_*}{e} + (\alpha + \mu)e_* \\ &\quad + (\alpha + \mu)e - \beta s_* i - (\alpha + \mu)e \frac{i_*}{i} + \beta s_* i_*, \\ &= \mu s_* \left(2 - \frac{s}{s_*} - \frac{s_*}{s}\right) + \beta s_* i_* \left(3 - \frac{s_*}{s} - \frac{i_* e}{i e_*} - \frac{s e_* i}{s_* e i_*}\right), \\ &= \mu s_* \left(2 - x - \frac{1}{x}\right) + \beta s_* i_* \left(3 - \frac{1}{x} - \frac{1}{y} - xy\right). \end{aligned}$$

$a = \mu s_*$, $b = \beta s_* i_*$, $x = \frac{s}{s_*}$ y $y = \frac{e_* i}{e i_*}$; entonces $a, b, x, y \geq 0 \in \mathbb{R}_+^3$. Dado que la media aritmética es mayor o igual que la media geométrica, las funciones

$$2 - x - \frac{1}{x}, \quad 3 - \frac{1}{x} - \frac{1}{y} - xy$$

son no positivas, para todo $x, y > 0$, y por lo tanto $a, b \geq 0$ asegura que $\dot{V} \leq 0$. La ecuación $\dot{V} = 0$ se mantiene solo cuando $x = y = 1$, así, $\dot{V} \leq 0$ para $\mathcal{R}_0 > 1$. Esto implica que \dot{V} es negativo con respecto a P_* . Por lo tanto, V es una función Lyapunov en Ω , y se deduce a partir del principio de invarianza de LaSalle [16, 17], que toda solución de las ecuaciones del sistema (1.2.4) aborda los equilibrios únicos asociados P_* , cuando $t \rightarrow \infty$ para $\mathcal{R}_0 > 1$, esto demuestra la estabilidad global P_* cuando $\delta = 0$. Para el autor, no hay una función de Lyapunov cuando $\delta > 0$ hasta el momento. Li y Muldowney mostraron la estabilidad global para el punto endémico P_* cuando $\delta = 0$ sin usar una función de Lyapunov [21].

1.5. Problema de control óptimo

En esta sección, se presenta la formulación del problema de control óptimo en el modelo epidémico SEIRS que se analiza en la Sección 1. Para mitigar la enfermedad, se investiga la política de control basada en campañas educativas y la vacuna y una combinación de ambas (prevención o reducción de la transmisión). Denotando por $x(t) = (s(t), e(t), i(t))^T \in \mathbb{R}^3$, $t \geq 0$, $x(t)$, la solución de (1.2.4), también llamado el estado del sistema en el momento t , podemos reescribir el sistema (1.2.4) como $x'(t) = f(x(t))$. A continuación, definimos una variable de control $u(t)$, que es una función continua por partes que toma valores en un conjunto acotado positivo $U = [0, u_{\text{máx}}]$, i.e., $u : [0, \infty) \rightarrow U$. Aplicamos tres políticas de control agregando un término lineal en la variable de control u al modelo (1.2.4), es decir, considerando el sistema $x'(t) = f(x(t)) + u(t)h(x(t))$, donde f definida por (1.2.4), es una función vectorial de clase \mathcal{C}^1 , y $h(x(t))$ es una función que depende de la política de control elegida. Epidemiológicamente es conveniente introducir aditivamente el producto de la variable de control con la función $h(x(t))$ en el campo vectorial, ya que lo que queremos es controlar directamente tasas de crecimiento, de infección, de recuperación entre otras, así la variable de control epidemiológicamente se interpreta como una tasa de crecimiento que se puede medir, número de vacunas, medicamentos, etc. implementados por días/horas.

Nuestro objetivo es erradicar el brote de la enfermedad en un tiempo fijo T , es decir, reducir la tasa de población infectada. Entonces podemos escribir el problema de control óptimo como:

$$\begin{aligned} \text{minimizar: } J(u) &= \int_0^T (b_1 e + b_2 i + b_3 u^2) dt, \\ \text{sujeto a: } x'(t) &= f(x(t)) + u(t)h(x(t)), \quad t \geq 0; \\ \text{con una condición inicial: } x(0) &= x_0 \text{ y } u : [0, \infty) \rightarrow U, \end{aligned} \tag{1.5.1}$$

donde $J(u)$ es la función de costo, también llamada función objetivo, b_1 y b_2 representan los costos sociales que dependen del total de la población infectada, es decir, las poblaciones susceptibles y expuestas ($e + i$), y b_3 depende del peso relativo asociado a la implementación del control $u(t)$. Dado que las condiciones del Teorema 2.1 de [9] se satisfacen: U es compacto, f es \mathcal{C}^1 y convexo, se obtienen los siguientes resultados

Proposición 1.5.1 *Para el problema óptimo definido por (1.5.1) existe un control óptimo inicial u^* tal que*

$$J(u^*) = \min_{u \in U} J(u).$$

Sea $H(t, x, z)$ el Hamiltoniano del sistema (1.2.4), donde $z = (z_1, z_2, z_3)$ es el vector de variables adjuntas que satisfacen

$$\frac{dz_i}{dt} = -\frac{dH}{dx_i}, \quad (1.5.2)$$

y las condiciones de transversalidad:

$$z_i(T) = 0, \quad i = 1, \dots, 3. \quad (1.5.3)$$

1.5.1. Campaña educativa

La política de control basada en una campaña educativa está fundamentado en la reducción de la transmisión de la enfermedad [6], así tenemos $h(x(t)) = (\omega\beta si, -\omega\beta si, 0)$, donde ω es la eficiencia de la campaña educativa y u es la tasa de la campaña educativa (la variable de control). Así, el sistema de control propuesto para el sistema fraccional reducido (1.2.4), $x'(t)$, basado en campaña educativa es

$$\begin{aligned} s' &= \mu - \mu s - \beta(1 - \omega u)si + \delta r, \\ e' &= \beta(1 - \omega u)si - (\alpha + \mu)e, \\ i' &= \alpha e - (\gamma + \mu)i. \end{aligned} \quad (1.5.4)$$

El Hamiltoniano para el sistema de control (1.5.4) está dado por

$$\begin{aligned} H(x, z) &= b_1 e + b_2 i + b_3 u^2 + z_1 [\mu - \mu s - \beta(1 - \omega u)si + \delta r] \\ &+ z_2 [\beta(1 - \omega u)si - (\alpha + \mu)e] + z_3 [\alpha e - (\gamma + \mu)i], \end{aligned} \quad (1.5.5)$$

donde $x = (s, e, i)$ es el vector de variables de estado y $z = (z_1, z_2, z_3)$ es el vector de variables adjuntas que satisfacen (1.5.2) y $r = 1 - (s + e + i)$, es decir,

$$\frac{dz_1}{dt} = \beta(1 - \omega u)i(z_1 - z_2) + (\mu + \delta)z_1, \quad (1.5.6)$$

$$\frac{dz_2}{dt} = -b_1 + \delta z_1 + (\alpha + \mu)z_2 + \alpha z_3, \quad (1.5.7)$$

$$\frac{dz_3}{dt} = -b_2 + \beta(1 - \omega u)s(z_1 - z_2) + \delta z_1 + (\gamma + \mu)z_3, \quad (1.5.8)$$

con condiciones de transversalidad (1.5.3). El Principio del Máximo de Pontryagin (1.5.1) se convierte en un problema de minimización puntual del Hamiltoniano H , es decir, la condición de optimalidad $\frac{dH}{du} = 0$, entonces el control óptimo está dado por

$$u^* = \frac{\omega\beta si(z_2 - z_1)}{2b_3}. \quad (1.5.9)$$

Así, por argumentos de control estándar que involucran los límites de los controles, concluimos para u :

$$u^* = \min \left\{ 1, \max \left(0, \frac{\omega\beta si(z_2 - z_1)}{2b_3} \right) \right\}.$$

Una interpretación epidemiológica del control óptimo obtenido cuando se considera campaña educativa es como sigue. El hamiltoniano H dado en la ecuación (1.2.4) se escribe de manera general como

$$H(x, z) = \sum_{k=0}^3 z_k f_k \quad (1.5.10)$$

donde la primera variable adjunta, z_0 se define igual a 1, y $f = (f_1, f_2, f_3)$ es el campo vectorial del sistema (1.2.4) y f_0 se define como el argumento de la función de costo, J . Así que podemos

interpretar la variable adjunta $z = (z_1, z_2, z_3)$ como el vector de pesos asociados a las derivadas de las fracciones poblacionales. En este sentido, z_1 corresponde a la variación de susceptibles, z_2 corresponde a la variación de expuestos y z_3 corresponde a la variación de infectados. Por tanto el control óptimo de la campaña educativa dado en (1.5.9), depende del producto de la eficiencia de la campaña educativa y la tasa de incidencia de la enfermedad, i.e., la tasa de contactos infecciosos, βsi , dividido por el peso, b_3 , relativo asociado a la implementación del control u . Esto a su vez multiplicado por la diferencia entre los pesos del hamiltoniano (1.5.10) relativos a la variación de expuestos, z_2 , y la variación de susceptibles z_3 . A partir de esta observación se puede establecer que cuando z_2 es menor o igual a z_3 el control no se activa y viceversa.

1.5.2. Vacunación

Para mitigar la enfermedad, investigamos la política de control basada en la vacunación de manera similar a la presentada en [1, 3, 14] o de manera similar a como en [8] con $V(t)$ como la función de control. Mencionamos que en [34] fue estudiado un modelo SEIR con vacuna que incluye una nueva subpoblación V , llamada vacunado-tratado, dando lugar a un modelo SVEIR. En el modelo SVEIR se podría asumir que la inmunidad es temporal, para convertir este modelo en un modelo tipo SVEIRS. De esta forma, obtendríamos un modelo SVEIRS con vacuna (incluyendo la nueva clase V) sin usar la teoría de control óptimo. Suponemos que los individuos susceptibles son vacunados a una tasa u con eficiencia de vacunación, $0 \leq \sigma \leq 1$. En esta subsección, resolvemos el control óptimo definido en (1.5.1), donde $x'(t) = f(x(t)) + u(t)h(x(t))$, f definida por (1.2.4) y $h(x(t)) = (-\sigma, 0, 0)$ es el término de la política de control de la vacunación. Por lo tanto, el sistema de control propuesto del modelo fraccional reducido (1.2.4) basado en vacunación es

$$\begin{aligned} s' &= \mu - (\mu + \sigma u)s - \beta si + \delta r, \\ e' &= \beta si - (\alpha + \mu)e, \\ i' &= \alpha e - (\gamma + \mu)i. \end{aligned} \tag{1.5.11}$$

El Hamiltoniano para el sistema de control (1.5.11) está dado por

$$\begin{aligned} H(x, z) &= b_1 e + b_2 i + b_3 u^2 + z_1 [\mu - (\mu + \sigma u)s - \beta si + \delta r] \\ &+ z_2 [\beta si - (\alpha + \mu)e] + z_3 [\alpha e - (\gamma + \mu)i] \end{aligned} \tag{1.5.12}$$

donde $x = (s, e, i)$ es el vector de variables de estado y $z = (z_1, z_2, z_3)$ es el vector de variables adjuntas que satisfacen

$$\begin{aligned} \frac{dz_1}{dt} &= \beta i(z_1 - z_2) + (\mu + \sigma u + \delta)z_1, \\ \frac{dz_2}{dt} &= -b_1 + \delta z_1 + (\alpha + \mu)z_2 + \alpha z_3, \\ \frac{dz_3}{dt} &= -b_2 + \beta s(z_1 - z_2) + \delta z_1 + (\gamma + \mu)z_3. \end{aligned}$$

De la condición de optimalidad $\frac{dH}{du} = 0$, el control óptimo está dado por

$$u^* = \min \left\{ 1, \max \left(0, \frac{\sigma s z_1}{2b_3} \right) \right\}. \tag{1.5.13}$$

Una interpretación epidemiológica del control óptimo obtenido cuando se considera vacunación es como sigue. Similarmente como en el caso de la subsección anterior, tenemos que el hamiltoniano H se escribe de forma general como en (1.5.10). Por tanto, el control óptimo de

la vacunación dado en (1.5.13), depende del producto de la eficiencia de la vacunación y la fracción poblacional susceptible, dividido por el peso, b_3 , relativo asociado a la implementación del control u . Esto a su vez multiplicado por el peso del hamiltoniano relativo a la variación de susceptibles, z_1 . Por consiguiente, el control óptimo obtenido en la estrategia de vacunación nos indica que la eficiencia del control depende de la variación de la población susceptible.

1.5.3. Combinación de una campaña educativa y vacunación

Suponemos que los individuos susceptibles son vacunados a una tasa constante v (es decir, una tasa de cobertura de la vacuna). Debido a la eficiencia parcial de la vacuna, σ , solamente la tasa σ de los susceptibles vacunados va a la clase recuperada como fue considerada en la Subsección 1.5.2. La tasa de $1 - \sigma$ restante de los susceptibles vacunados no tienen inmunidad alguna y va a la clase expuesta después de estar en contacto con los infectados. También como fue considerado en la Subsección 1.5.1; hay una reducción en la tasa de transmisión de la infección por el producto de la tasa de campaña educativa u y la eficiencia ω de la campaña educativa. Así, en esta subsección, resolvemos el control óptimo definido en (1.5.1), donde $x'(t) = f(x(t)) + u(t)h_1(x(t)) + v(t)h_2(x(t))$, f definida por (1.2.4) y $h_1(x(t)) = (\omega\beta si, -\sigma\beta si, 0)$, $h_2(x(t)) = (-\sigma, 0, 0)$ son los términos de las políticas de control, campaña educativa y vacunación, respectivamente. Cabe mencionar que el modelo presentado en esta subsección es similar al presentado en [28], en el cual sólo se asume vacunación como única medida de control. Por lo tanto, el sistema de control propuesto del modelo fraccional reducido (1.2.4) basado en la combinación de campaña educativa y vacunación es

$$\begin{aligned} s' &= \mu - (\mu + \omega u)s - \beta(1 - \sigma v)si + \delta r, \\ e' &= \beta(1 - \sigma v)si - (\alpha + \mu)e, \\ i' &= \alpha e - (\gamma + \mu)i. \end{aligned} \quad (1.5.14)$$

El Hamiltoniano para el sistema de control (1.5.14) está dado por

$$\begin{aligned} H(x, z) &= b_1 e + b_2 i + b_3 u^2 + z_1 [\mu - (\mu + \omega u)s - \beta(1 - \sigma v)si + \delta r] \\ &+ z_2 [\beta(1 - \sigma v)si - (\alpha + \mu)e] + z_3 [\alpha e - (\gamma + \mu)i], \end{aligned} \quad (1.5.15)$$

donde $x = (s, e, i)$ es el vector de variables de estado y $z = (z_1, z_2, z_3)$ es el vector de variables adjuntas que satisfacen

$$\begin{aligned} \frac{dz_1}{dt} &= \beta(1 - \omega u)i(z_1 - z_2) + (\mu + \sigma v + \delta)z_1, \\ \frac{dz_2}{dt} &= -b_1 + \delta z_1 + (\alpha + \mu)z_2 + \alpha z_3, \\ \frac{dz_3}{dt} &= -b_2 + \beta(1 - \sigma v)s(z_1 - z_2) + \delta z_1 + (\gamma + \mu)z_3. \end{aligned}$$

A partir de la condición de optimalidad $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ y $\frac{\partial H}{\partial v} = 0$, los controles óptimos vienen dados por

$$u^* = \min \left\{ 1, \max \left(0, \frac{\omega\beta si(z_2 - z_1)}{2b_3} \right) \right\}, \quad v^* = \min \left\{ 1, \max \left(0, \frac{\sigma s z_1}{2b_4} \right) \right\}.$$

Nótese que ahora la función de costo está dado por

$$J(u) = \int_0^T (b_1 e + b_2 i + b_3 u^2) + b_4 v^2 dt.$$

Una interpretación epidemiológica de los controles óptimos obtenidos cuando se considera la combinación de campaña educativa y vacunación es como sigue. Tenemos que los controles óptimos obtenidos usando campaña educativa y vacunación están dados por (1.5.9) y (1.5.13), respectivamente, por lo tanto, tenemos las mismas interpretaciones dadas en las subsecciones anteriores.

1.6. Solución numérica del problema de control óptimo

Resolvemos numéricamente el problema de control óptimo (1.5.1) a través del esquema de avance-retroceso [18, 29] usando Matlab R2015a, con licencia 1081117; comenzando con una conjetura inicial para el control óptimo u . Las variables de estado se resuelven hacia adelante en el tiempo desde la dinámica (1.5.4) usando el método Runge-Kutta de cuarto orden. Luego, esas variables de estado y la estimación inicial de u se usan para resolver la ecuación adjunta (1.5.6) hacia atrás en el tiempo con las condiciones finales dadas (1.5.3), nuevamente empleando el método de Runge-Kutta de cuarto orden. El control u se actualiza y se usa para resolver el estado adjunto y de control convergen lo suficiente. Implementamos este algoritmo usando MatLab y usando parámetros del Cuadro 1.1. Las unidades de todos los valores de los parámetros son día⁻¹. Todas las estrategias de control consideran un ejemplo basado en una epidemia de influenza en Brasil en 1918 [1]. Supusimos las siguientes condiciones iniciales para las poblaciones fraccionarias: $s_0=0.9516$, $e_0=0.0312$, $i_0=0.0156$. Señalamos que se obtienen resultados similares considerando un conjunto de valores de parámetros compatibles con una hipotética epidemia de influenza en Colombia.

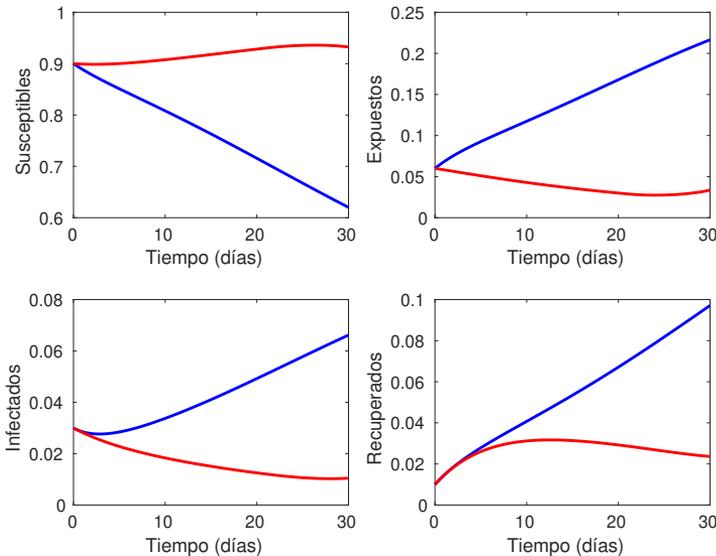


Figura 1.2: Comparación de comportamientos de poblaciones fraccionarias s, e, i con y sin implementar la variable de control u usando la campaña educativa como política de control.

La Figura 1.2 muestra el comportamiento de las poblaciones fraccionarias, s, e, i , considerando la campaña educativa como una política de control; implementando la variable de control

u (línea roja continua), versus sin implementarlo (línea azul continua). La Figura 1.3 muestra el comportamiento de las poblaciones fraccionarias, s, e, i , considerando la vacunación como una política de control; implementando la variable de control u (línea roja continua), versus sin implementarlo (línea azul continua). Cabe señalar, que una figura similar a la Figura 1.3 para s, e, i se obtiene al considerar el modelo presentado en la Subsección 1.5.3, es decir, cuando se usan ambas estrategias de control; campaña educativa y vacunación al mismo tiempo. La Figura 1.4 muestra el comportamiento de las tasas de control u que se deben implementar al considerar una campaña educativa (línea azul) y vacunación (línea roja), respectivamente. Finalmente, la Figura 1.5 muestra las tasas de control u y v que se deben implementar, usando el modelo presentado en la Subsección 1.5.3, al usar solamente una estrategia de control; campaña educativa ó vacunación, a la vez, con respecto al usar ambas estrategias al mismo tiempo, la variable de tasa de control de comparación u con respecto a cada estrategia propuesta.

Parámetros	Descripción	Línea de base alta	Línea de base baja
μ	tasa de natalidad natural (día ⁻¹)	0.044	0.0044
β	tasa de transmisión de infección (día ⁻¹)	0.5	0.5
κ	tasa de muerte natural (día ⁻¹)	0.0042	0.0042
σ	eficiencia de la vacuna	0.8	0.8
δ	tasa de pérdida de inmunidad (día ⁻¹)	0.2	0.1
α	tasa de expuesto a infectado (día ⁻¹)	0.07	0.07
γ	tasa de recuperados (día ⁻¹)	0.2	0.1
ω	eficiencia de la campaña educativa	0.8	0.8

Cuadro 1.1: Valores de los parámetros utilizados para la resolución del modelo (1.2.4).

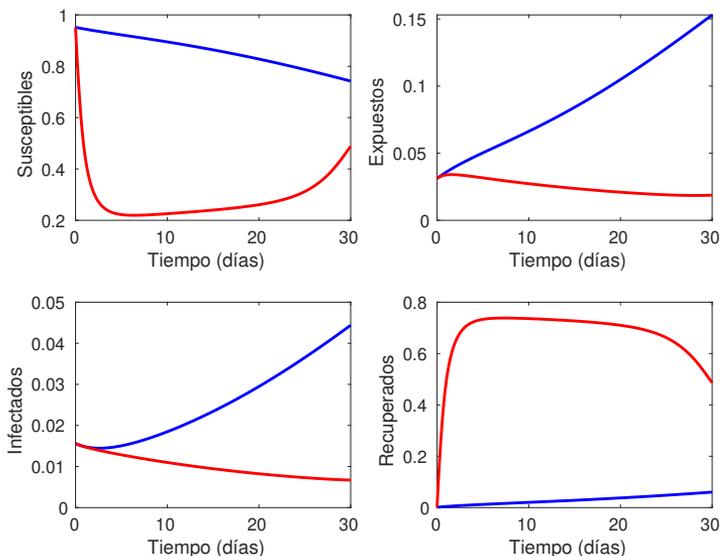


Figura 1.3: Comparación de comportamientos de poblaciones fraccionarias s, e, i con y sin implementar la variable de control u usando la vacunación como política de control.

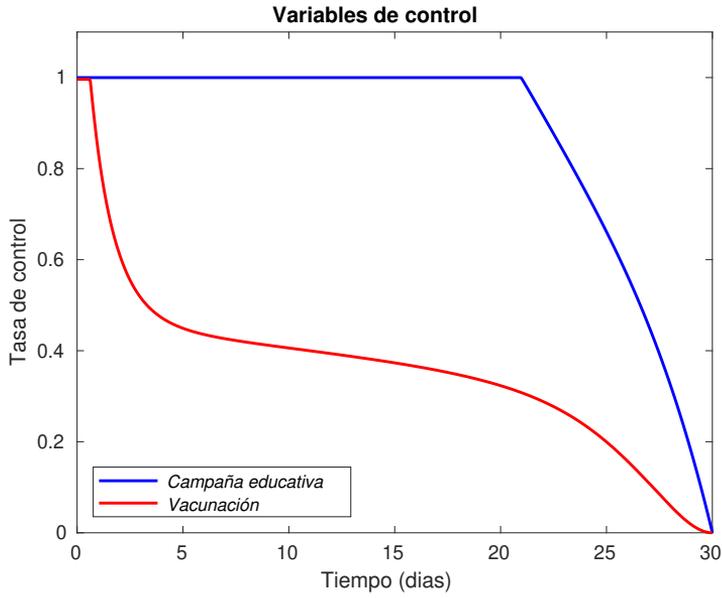


Figura 1.4: Comparación de comportamientos de poblaciones fraccionarias s, e, i con y sin implementar la variable de control u usando la combinación de campaña educativa y vacunación como política de control.

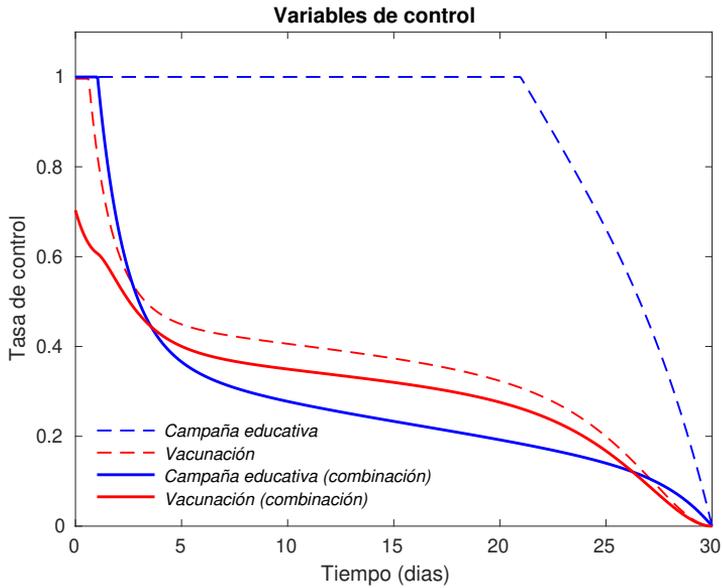


Figura 1.5: Comparación de tasas de la variable de control u con respecto a cada estrategia propuesta.

1.7. Discusión y conclusiones

En este trabajo, formulamos y analizamos un problema de control óptimo basado en un modelo epidemiológico de tipo SEIRS a través de la vacuna y la campaña educativa. Hemos supuesto en nuestro modelo epidemiológico, una función de tasa de incidencia bilineal, una población total variable en el tiempo $N(t)$ y una sola población de acogida. Para analizar la dinámica global del sistema (1.2.1), derivamos un sistema fraccional equivalente (1.2.4) lo que a su vez determina el comportamiento del sistema original (1.2.1). Determinamos los equilibrios del sistema y logramos el análisis de estabilidad de los mismos. Investigamos la estabilidad local y global del sistema fraccional reducido. Hemos demostrado que cuando $\mathcal{R}_0 \leq 1$, el punto libre de infección P_0 es globalmente asintóticamente estable. Para el caso $\mathcal{R}_0 > 1$, P_0 es inestable y el sistema (1.2.4) es uniformemente persistente. El número reproductivo básico \mathcal{R}_0 determina si la enfermedad puede volverse endémica. Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$, la enfermedad desaparece en el sentido de que la fracción infectada desaparece de la población. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces la enfermedad se vuelve endémica. Como se indicó anteriormente, el resultado de estabilidad global con respecto al punto endémico P_* se presenta suponiendo la restricción de que la tasa de pérdida de inmunidad es suficientemente pequeña o suficientemente grande [22].

La estabilidad local y global del punto endémico P_* depende del valor umbral $\mathcal{R}_0 > 1$. La estabilidad local de P_* para las fracciones se obtuvo utilizando un criterio de estabilidad diferente de los criterios de Routh-Hurwitz presentados en [20]. Utilizando el Principio del Máximo de Pontryagin se mostraron las condiciones necesarias para la existencia de una solución óptima x y solución de control u .

Las simulaciones numéricas realizadas en el apartado 1.6, muestran que todas las medidas de control de una epidemia aquí propuestas deben implementarse de manera total y continua solo al comienzo del brote, luego la tasa de control disminuye. Entonces, las políticas de vacunación y prevención temprana pueden jugar un papel importante en la prevención de un brote de enfermedad. En ambas Figuras 1.2 y 1.3 se puede observar que el número de infectados decrece, pero los comportamientos de la fracción de susceptibles son significativamente diferentes. Usando una campaña educativa, el número de susceptibles casi permanece constante, en cambio usando vacunación el número de susceptibles disminuye súbitamente y a partir del día 10 comienza a aumentar, esto debido a que la tasa de control va disminuyendo. En la Figura 1.4 se puede observar que en general se puede concluir que es mejor usar la vacunación como medida de control con respecto a una campaña educativa, ya que al usar vacunación, sólo el primer día se debe implementar la tasa de vacunación en su máximo valor, en este caso igual a uno, y después paulatinamente se puede ir disminuyendo, en cambio, al usar una campaña educativa, se debe implementar el máximo valor para la tasa de esta campaña aproximadamente hasta el día 22, aún cuando después se puede disminuir drásticamente. Aún más, si la constante de la función de costo (1.5.1), b_3 , es igual para ambas estrategias de control, entonces el costo de usar una campaña educativa sería mayor con respecto al de usar vacunación. Para futuras investigaciones, consideraremos el aislamiento y la cuarentena como medidas de control de los brotes de enfermedades. Además, compararemos nuestros resultados derivados de un modelo no determinístico con los que utilizan los métodos de Cadena de Markov Monte Carlo.

Agradecimientos

Eduardo Ibarguen-Mondragón agradece el soporte brindado por el proyecto No. 114-19-09/2017 (VIPRI-UDENAR).

Bibliografía

- [1] G. Alonso-Quesada, M. De la Sen, and A. Ibeas. **On the discretization and control of an SEIR epidemic model with a periodic impulsive vaccination.** *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, 42:247–274, 2017.
- [2] R. Anderson and R. May. **Population biology of infectious diseases: Part I.** *Nature*, 280:361–367, 1977.
- [3] E. Bashier and C. Patidar. **Optimal control of an epidemiological model with multiple time delays.** *Applied Mathematics and Computation*, 292:47–56, 2017.
- [4] L. Bolzoni, E. Bonacini, C. Soresina, and M. Groppi. **Time-optimal control strategies in SIR epidemic models.** *Mathematical Biosciences*, 292:86–96, 2017.
- [5] G. Brown, A. Porter, J. Oleson, and J. Hinman. **Approximate Bayesian computation for spatial SEIR(S) epidemic models.** *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*, 24(10):2685–2697, 2018.
- [6] C. Castilho. **Optimal control of an epidemic through educational campaigns.** *Electronic Journal of Differential Equations*, 2006(125):1–11, 2006.
- [7] Y. Cheng and X. Yang. **On the global stability of SEIRS models in epidemiology.** *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 20(2):74–85, 2012.
- [8] M. De la Sen, A. Ibeas, and S. Alonso-Quesada. **On vaccination controls for the SEIR epidemic model.** *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, 17:2637–2658, 2012.
- [9] W. Fleming and R. Rishel. *Deterministic and Stochastic Optimal Control.* Springer-Verlag, 1975.
- [10] D. Greenhalgh. **Hopf Bifurcation in Epidemic Models with a Latent Period and Nonpermanent Immunity.** *Mathl. Comput. Modelling*, 25(2):85–107, 1997.
- [11] M. Keeling and P. Rohani. *Modeling Infectious Diseases in humans and animals.* Princeton University Press, 2008.
- [12] S. Kim, H.-D. Kwon, and J. Lee. **Constrained optimal control applied to vaccination for influenza.** *Computers and Mathematics with Applications*, 71:2313–2329, 2016.
- [13] S. Kim, J. Lee, and E. Jung. **Mathematical model of transmission dynamics and optimal control strategies for 2009 A/H1N1 influenza in the Republic of Korea.** *Journal of Theoretical Biology*, 412:74–85, 2017.
- [14] I. Kornienko, L. Paiva, and M. de Pinho. **Introducing State Constraints in Optimal Control for Health Problems.** *Procedia Technology*, 17:415–422, 2017.

- [15] A. Korobeinikov. **Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models.** *Mathematical Medicine and Biology*, 21:75–83, 2004.
- [16] J.P. LaSalle. **Some Extensions of Liapunov’s Second Method.** *IRE Transactions on Circuit Theory*, 7(4):520–527, 1960.
- [17] J.P. LaSalle. **The stability of dynamical systems**, volume 25 of *Regional Conf. Series in Appl. Math.*, SIAM, 1976.
- [18] S. Lenhart and J. Workman. **Optimal Control Applied to Biological Models.** Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [19] M. Li. **An Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases**, volume 2. Springer, 2018.
- [20] M. Li, J. Graef, L. Wang, and J. Karsai. **Global dynamics of a SEIR model with varying total population size.** *Mathematical Biosciences*, 160(2):191–213, 1999.
- [21] M. Li and J. Muldowney. **Global stability for the SEIR model in epidemiology.** *Mathematical Biosciences*, 125(4):155–164, 1995.
- [22] M. Li and J. Muldowney. **Global stability of SEIRS models in epidemiology.** *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 7(4):409–425, 1999.
- [23] M. Li and L. Wang. **Global stability in some SEIR epidemic models.** In *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods, and Theory*, number 2, pages 295–311. Springer New York, 2002.
- [24] M.Y. Li and L. Wang. **A criterion for stability of matrices.** *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 225:249–264, 1998.
- [25] G. Lu and Z. Lu. **Geometric approach to global asymptotic stability for the SEIRS models in epidemiology.** *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 36:20–43, 2017.
- [26] G. Lu and Z. Lu. **Global asymptotic stability for the SEIRS models with varying total population size.** *Mathematical Biosciences*, 296:17–25, 2018.
- [27] M. Ojo and F. Akinpelu. **Lyapunov Functions and Global Properties of SEIR Epidemic Model.** *International Journal of Chemistry, Mathematics and Physics*, 1(1):11–16, 2017.
- [28] C. Sun and Y-H. Hsieh. **Global analysis of an SEIR model with varying population size and vaccination.** *Applied Mathematical Modelling*, 34(10):2685–2697, 2010.
- [29] J. Tchuente, S. Khamis, and F. Augusto. **Optimal Control and Sensitivity Analysis of an Influenza Model with Treatment and Vaccination.** *Acta Biother*, 59:1–28, 2011.
- [30] R. Usmani. **Applied Linear Algebra.** Marcel Dekker, 1987.
- [31] Liu. W., H.W. Hethcote, and S.A. Levin. **Dynamical behaviour of epidemiological models with non-linear incidence rates.** *J. Math. Biol.*, 25:359–380, 1987.
- [32] Liu. W., S.A. Levin, and Y. Iwasa. **Influence of non-linear incidence rates upon the behaviour of SIRS epidemiological models.** *Journal of Mathematical Biology*, 23:187–204, 1986.

- [33] P. Waltman. *Deterministic threshold models in the theory of epidemics*, volume 1. Springer-Verlag, New York, 1974.
- [34] L. Wang and R. Xu. **Global stability of an SEIR epidemic model with vaccination.** *International Journal of Biomathematics*, 9(6):1650082, 2016.