



Universidad Nacional de Colombia

## **Estudio y análisis de un modelo determinístico $SIQR$ para la transmisión del cólera**

Trabajo presentado como requisito para optar el título de:  
Magíster en Matemática Aplicada

Presentado por:  
Camila Alejandra Córdoba Rodríguez

Directora:  
Liliana Blanco Castañeda, Dr. rer. nat.  
Profesora Departamento de Estadística  
Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Matemáticas  
Manizales, Colombia  
2023

## Dedicatoria

A mi madre.

Todo lo que soy es por ti.

# Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresarle mis agradecimientos a mi directora de tesis, la profesora Liliana Blanco, por la guía, el apoyo, la paciencia y las enseñanzas que me brindó durante la elaboración de este trabajo.

También agradezco a mi madre, mi hermana y mis amigos, por haberme acompañado durante este proceso de formación. En particular, agradezco a mi amigo Sebastián por guiarme en el camino de la investigación, por sus consejos y motivación.

# Resumen

## Estudio y análisis de un modelo determinístico *SIQR* para la transmisión del cólera

La pandemia de Covid-19 es reflejo de las consecuencias de las enfermedades infecciosas. Parte de la respuesta ante tales riesgos para la salud pública, incluye la posibilidad de entender y predecir la dinámica de los contagios y, a partir de ello, tomar decisiones oportunas. Es aquí donde las matemáticas aplicadas a la epidemiología destacan como una herramienta fundamental.

Una forma de entender la evolución de una epidemia es mediante la aplicación de modelos compartimentales, ajustados a las características propias de cada enfermedad. Estos agrupan a la población en varios compartimientos, dependiendo de su condición médica. Modelos epidemiológicos como el *SIQR* pueden ser adaptados para predecir el comportamiento de enfermedades como el cólera, que, como lo evidencian los acontecimientos más recientes vividos en Siria y Haití, pueden llegar rápidamente a pasar de un brote a una epidemia difícil de controlar, si no se toman las medidas de control adecuadas.

En vista de lo anterior, este trabajo estudia y analiza un modelo determinístico *SIQR* para la transmisión del cólera. Además, se realiza simulación numérica usando el lenguaje de programación *Python*, que permita observar la dinámica de la enfermedad desde la evolución de los diferentes grupos poblacionales en el tiempo. Se realiza el análisis de sensibilidad al número reproductivo básico, el cual permite evaluar estrategias de control. También se diseña una interfaz web, utilizando la librería *Streamlit*, que permite evidenciar la respuesta de la dinámica del modelo, en función de los parámetros. Esta sirve como insumo para estudios posteriores. el análisis de sensibilidad al número reproductivo básico

**Palabras clave:** modelo epidemiológico compartimental, cólera, modelo *SIQR*, simulación numérica.

# Abstract

## Study and analysis of a deterministic model SIQR for the transmission of cholera

The Covid-19 pandemic is a reflection of the consequences that infectious diseases can generate. Part of the response to these risks for public health includes the possibility of understanding and predicting the dynamics of infections and, on this basis, taking opportune decisions. Here is where mathematics applied to epidemiology stands out as a fundamental tool.

One way of understanding the evolution of an epidemic is through the application of compartmental models, adjusted to the specific characteristics of each disease. These divide the population into various compartments, depending on their medical condition. Epidemiological models like SIQR can be adapted to predict the behavior of diseases as cholera, that, as evidenced by the most recent events in Syria and Haiti, can quickly progress from an outbreak to an epidemic difficult to control, if adequate control measures are not taken.

In consideration of the above, this work studies and analyzes a deterministic SIQR model for cholera transmission. In addition, numerical simulation using *Python* programming language is performed to observe the dynamics of the disease from the evolution of different population groups over time. Sensitivity analysis to the basic reproductive number is developed, which allows the evaluation of control strategies. A web interface is also designed, using *Streamlit* library, which allows to evidence the response of the dynamics of the model, depending on the parameters. This will serve as an instrument for further studies.

**Key words:** Compartmental epidemic model, cholera, SIQR model, numerical simulation.

# Índice general

Agradecimientos	2
Resumen	3
Abstract	4
Índice de tablas	7
Índice de figuras	8
<b>1. Introducción</b>	<b>9</b>
<b>2. Marco teórico</b>	<b>16</b>
2.1. Modelos compartimentales epidemiológicos . . . . .	16
2.1.1. Modelo compartimental SIR . . . . .	18
2.1.2. Modelo compartimental SIQR . . . . .	19
2.1.3. Número reproductivo básico $R_0$ . . . . .	21
2.1.4. Matriz de próxima generación . . . . .	22
2.2. Definiciones y teoremas de sistemas dinámicos . . . . .	26
2.3. Cólera . . . . .	31
<b>3. Modelo epidemiológico SIQR-B para la transmisión del có-</b>	
<b>lera</b>	<b>35</b>
3.1. Presentación del modelo . . . . .	35
3.2. Análisis del modelo SIQR-B . . . . .	39
3.2.1. Puntos de equilibrio y número reproductivo básico . .	43
3.2.2. Análisis de estabilidad . . . . .	48

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	6
<b>4. Implementación del modelo SIQR-B</b>	<b>61</b>
4.1. Simulación numérica . . . . .	61
4.2. Análisis de sensibilidad . . . . .	66
4.3. Interfaz web con Streamlit . . . . .	70
<b>5. Conclusiones</b>	<b>73</b>
<b>A. Teoremas adicionales</b>	<b>75</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>76</b>

# Índice de tablas

2.1. Variables y parámetros del modelo SIR . . . . .	19
2.2. Variables y parámetros del modelo SIQR . . . . .	20
3.1. Variables y parámetros del modelo SIQR-B (3.6) para la transmisión del cólera. . . . .	37
4.1. Valores de los parámetros del modelo SIQR-B . . . . .	62
4.2. Índices de sensibilidad de $R_0$ . . . . .	69
4.3. Índices de sensibilidad de $R_0$ con respecto a $\omega$ . . . . .	69



# Índice de figuras

2.1.	Diagrama de flujo del modelo $SIR$ . . . . .	19
2.2.	Diagrama de flujo del modelo $SIQR$ . . . . .	21
2.3.	Diagrama de flujo del compartimento $y_i$ . . . . .	23
3.1.	Diagrama de flujo del modelo SIQR-B . . . . .	38
4.1.	Dinámica de los compartimentos S,I,Q,R y B para $\beta_e = 0.015$ ( $R_0 < 1$ ) . . . . .	63
4.2.	Dinámica de los compartimentos S,I,Q,R y B para $\beta_e = 0.75$ ( $R_0 > 1$ ) . . . . .	65
4.3.	Efecto de las campañas de educación y tratamiento en los com- partimentos I,Q y B . . . . .	66
4.4.	Presentación del modelo SIQR-B en la interfaz . . . . .	70
4.5.	Elementos interactivos del modelo SIQR-B en la interfaz . . .	71
4.6.	Resultados del modelo $SIQR - B$ generados por la interfaz . .	72

# Capítulo 1

## Introducción

Los últimos años han demostrado lo riesgoso que puede llegar a ser para la salud pública, la economía, la política y el ámbito social, la propagación de una enfermedad contagiosa. El terror que puede causar la palabra “pandemia” ha quedado grabado en la mente del colectivo. Esto ha motivado el interés científico por simular la dinámica de contagios, procurando que el comportamiento de este tipo de enfermedades sea predecible y controlable.

Dentro de las numerosas enfermedades que existen, sin duda, unas de las más peligrosas son las enfermedades infecciosas con alta transmisibilidad, debido al riesgo de que un gran porcentaje de la población se contagie, incrementando la dificultad para controlarla y tratarla. Cuando hay un aumento súbito e inusual de contagios en un espacio concreto, se habla de un brote. Cuando la ocurrencia de casos es mayor a la esperada en un área geográfica específica, se trata de una epidemia. Por otra parte, se habla de pandemia cuando los casos de contagio se dan en múltiples países y por lo menos en dos continentes [1]. La rama de la ciencia que estudia, modela y analiza este tipo de enfermedades es la epidemiología.

Históricamente, las epidemias han sido uno de los grandes flagelos que ha padecido la humanidad, llegando a diezmar grandes poblaciones en múltiples ocasiones. Por esta razón, es de vital importancia entender la dinámica de los contagios, a fin de poder trazar planes de acción que permitan reaccionar efectivamente y establecer un control sobre la propagación de las epidemias [2]. En este sentido, las matemáticas constituyen una herramienta fundamental, a través de la cual se desarrollan modelos epidemiológicos específicos para

cada enfermedad.

El importante papel que juega la matemática en el manejo y control de las epidemias, es reconocido desde inicios del siglo XX. El médico británico Ronald Ross (1857-1932), después de años de estudiar la malaria, lo expresaría en estas palabras:

“En rigor toda la epidemiología, relacionada como está con la variación de una enfermedad en el tiempo y de un lugar a otro, debe ser considerada matemáticamente, sin importar cuántas variables implicadas haya, si es que se la quiere considerar de manera científica”.

(Amster, 2020: 7)

En términos prácticos, los modelos matemáticos son los que se requieren para entender la dinámica de los contagios y así poder tomar decisiones basadas en la predicción del comportamiento de la epidemia, más allá de los datos [3]. En consecuencia, es imperativo darles un manejo matemático a las enfermedades con alta transmisibilidad, tales como el cólera.

A lo largo de la historia, la humanidad ha enfrentado diferentes epidemias. Incluso se encuentran referencias tan tempranas como en el Papiro de Ebers (1500 a.C aprox), documento en el que se estudian enfermedades infecciosas (probablemente malaria) [3]. Durante mucho tiempo este tipo de enfermedades se estudiaron desde la perspectiva de la medicina y de la biología, con un enfoque hacia la descripción y la comprensión, pero sin enfatizar en la dinámica de los contagios. Aunque se realizaron algunos estudios relativamente sistemáticos, no fue sino hasta el año 1760 cuando el matemático, físico y médico suizo Daniel Bernoulli (1700-1782), formuló un modelo epidemiológico para la viruela [4].

El año 1927 marca un hito en la historia de la epidemiología, ya que fue este momento en que el bioquímico escocés William Ogilvy Kermack (1898-1970) y el médico epidemiólogo escocés Anderson Gray McKendrick (1876-1943) desarrollaron el primer modelo epidemiológico matemático, que involucra un sistema de ecuaciones diferenciales al cual llamaron el modelo SIR. En dicho modelo se distinguen tres tipos de individuos: susceptibles,

infectados y recuperados. Los individuos susceptibles son aquellos que están propensos a contagiarse de la enfermedad al tener contacto con un individuo infeccioso. Los infectados son quienes han contraído la enfermedad y pueden o no desarrollar síntomas. Los recuperados son los que ya tuvieron la enfermedad y adquieren inmunidad. Este tipo de modelo, en el que la población se encuentra dividida en clases diferentes de individuos según su rol en la epidemia, se llama modelo compartimental. [5] [6].

El trabajo de Kermack y McKendrick constituye el antecedente más importante en el modelamiento matemático de las epidemias, ya que es a partir del SIR que se han desarrollado otros modelos epidemiológicos compartimentales, los cuales involucran otras clases de individuos, de acuerdo a las particularidades de cada enfermedad. Por ejemplo, el modelo SIS (Susceptibles, Infectados y Susceptibles), donde los recuperados no adquieren inmunidad y vuelven a ser susceptibles, el cual ha sido ampliamente usado para enfermedades como la gripa, neumonía, gonorrea, entre otras. Otro ejemplo puede ser el modelo SEIR (Susceptibles, Expuestos, Infectados y Recuperados), en el cual la enfermedad tiene un periodo de incubación asintomático y a estos individuos se les llama expuestos, utilizado en el modelado de enfermedades como varicela, tuberculosis, malaria, zika, dengue, entre otras. [7].

Considerando la variedad de enfermedades infecciosas, El cólera ha sido, durante la historia de la humanidad, una de las enfermedades que la ha azotado con más intensidad. Ha estado presente en casi todas las civilizaciones, imperios y países, ocasionando epidemias, pandemias y dejando millones de muertos en todo el planeta. Se han encontrado registros de siete pandemias por cólera a lo largo de la historia, pero es posible que hayan sido más. Siendo una de las enfermedades con un índice alto de transmisión y una alta tasa de letalidad, constituye uno de los grandes desafíos para la medicina. A pesar de los avances de la ciencia, el cólera continúa siendo una amenaza letal para las personas. Colombia no ha sido ajena a esta amenaza a la salud pública, ya que desde sus albores (1849) fue afectada en su zona norte por una epidemia de cólera. El célebre escritor y premio nobel de literatura, Gabriel García Márquez (1927-2014) lo documentó en su obra “El amor en los tiempos del cólera” [8]. Por lo tanto, es de vital importancia que existan modelos epidemiológicos adaptados a las características específicas de la región.

Esta enfermedad es más común en países en vía de desarrollo, concreta-

mente en lugares que tienen acceso restringido a agua potable, inadecuado manejo de las excretas, mal sistema de acueducto y alcantarillado, así como un control de saneamiento público ineficiente [9]. Esto, dado que su transmisión se da de manera fecal-oral, es decir, se contrae a partir del contacto con residuos fecales, aguas y alimentos contaminadas con la bacteria. Lo anterior podría haber ocasionado que los países desarrollados, no hayan prestado un significativo interés en las investigaciones acerca de la propagación del cólera, ante el bajo riesgo que representa dicha enfermedad para sus ciudadanos.

El cólera es una de las enfermedades transmisibles de mayor relevancia para la salud pública mundial. En el presente, continúa siendo de carácter endémico y epidémico, lo cual se traduce en un elevado riesgo para la generación de una nueva pandemia [1]. Ejemplo de esto es el brote más reciente de cólera en el mundo, que se está dando en la actualidad en las regiones nororientales de Siria y en Haití, anunciados el 10 de septiembre del 2022 [10] y el 2 de octubre de 2022 [11], respectivamente. Por lo tanto, el modelamiento de esta enfermedad tiene un gran interés a nivel científico.

Varios modelos han sido desarrollados para la descripción de la propagación de la enfermedad. Por ejemplo, Nyaberi y Malonza [12] implementaron un modelo determinístico SIQR-B, el cual consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, para estudiar la dinámica de la propagación del cólera. Este estudio involucra campañas pedagógicas y tratamiento durante la cuarentena como medios de control de la epidemia. En este se analiza, de forma detallada, el sistema dinámico y el número reproductivo básico. También se realizan simulaciones numéricas con datos obtenidos de la literatura. Este modelo se destaca porque analiza el efecto de las campañas de educación sobre el número de infectados. Sin embargo, aunque este se hace mediante simulación numérica, se podría complementar con un análisis de sensibilidad del número reproductivo básico.

Por su parte, Azaele, Maritan, Bertuzzo, Rodriguez-Iturbe y Rinaldo [13] abordan la epidemia de cólera ocurrida entre 2000 y 2001 en Sudáfrica. Para ello utilizan un modelo SIR estocástico, a partir de un único brote inicial. Este modelo se compara con datos reales tomados de dicha epidemia para describir la evolución en el tiempo del número de individuos infectados. Si bien, este tipo de modelos están más acorde con la realidad, dada la variabilidad de los factores ambientales y poblacionales que influyen en la dinámica

de contagios, también son limitados, ya que para asegurar que sean analíticamente manejables, se debe tener en consideración una cantidad mínima de variables.

También existen investigaciones que abordan tanto el tipo determinístico como el estocástico y realizan comparaciones entre ellos, como el de Gani y Swift [14]. Dichos autores desarrollan un modelo determinístico que relaciona la concentración de la bacteria en el agua con el número de individuos infectados, tomando los datos del brote en Sierra Leona en 2006. Posteriormente, desarrollan un modelo estocástico equivalente, en el cual demuestran que la curva de infectados en el modelo determinístico es igual al valor esperado del proceso estocástico del número de infectados. Estos modelos presentan una perspectiva relevante para futuros estudios que se acerquen más a la situación real de una epidemia de cólera, pudiéndose aplicar a modelos compartimentales más complejos que los modelos desarrollados en el trabajos de Gani y Swift [14].

Dentro de los estudios más actuales relacionados con la propagación del cólera, se encuentran algunos como el de Yang [15], quien aborda el tema proponiendo múltiples modelos. Por ejemplo, considera un modelo  $SIR-B$ , donde  $B$  representa la concentración de bacteria en el agua contaminada y un modelo multi-escala, incorporándole la disponibilidad de recursos médicos, para luego aplicarlo a los datos obtenidos en la epidemia de Yemen durante 2017-2018. Esta investigación mostró que diferentes niveles de prevalencia y gravedad de la enfermedad están asociados con las diferentes regiones de Yemen. Los resultados también mostraron que las acciones de prevención e intervención deben estar focalizadas de acuerdo con dichas regiones, teniendo en cuenta factores tanto ambientales como socio-económicos. Este tipo de investigaciones reflejan la importancia de que los estudios epidemiológicos estén ligados a las particularidades de las regiones en las cuales se da una epidemia.

Otro ejemplo de una investigación reciente es la de Belayneh, Tibebe y Rao Koya [16], quienes desarrollaron un modelo compartimental SIQR-B teniendo en cuenta solo la transmisión ambiente-humano y sin inmunidad permanente para el compartimiento de recuperados. Un punto a favor de este estudio es su enfoque hacia las medidas de control y tratamiento, las cuales consisten en tratamiento durante la cuarentena y vacunación. Para determinar la influencia de dichas medidas, se elaboraron análisis de sensibilidad

respecto al número efectivo de reproducción, encontrando que el tratamiento durante cuarentena, pero sobre todo la tasa de vacunación, son factores relevantes para el análisis de la enfermedad. Este estudio permite identificar que las acciones de prevención y control son aspectos imprescindibles dentro de las investigaciones epidemiológicas.

De manera complementaria, conviene presentar otras perspectivas respecto al estado del arte, que se centran los aspectos médicos, biológicos, bacteriológicos entre otros. De esta forma, el modelado matemático se aprovecha de forma interdisciplinar en articulación con otras áreas ya mencionadas, para poder brindar una respuesta efectiva en salud pública. Ejemplo de lo anterior es la investigación de Finger et al [17], la cual utiliza modelos matemáticos para determinar la efectividad de las intervenciones enfocadas en casos-área (CATIs por sus siglas en inglés) implementadas durante el brote de cólera en Chad en 2011. Los resultados de este estudio muestran que las intervenciones enfocadas en casos-área son más efectivas que las intervenciones generales.

El objetivo general de este trabajo es estudiar y analizar un modelo determinístico SIQR-B para la descripción de la propagación del cólera, tomando como base el presentado por Nyaberi y Malonza [12], el cual contribuya al manejo y control de un eventual brote de la enfermedad. Para ello, se elaboró una descripción matemática detallada del modelo determinístico SIQR-B, analizando las ecuaciones del sistema y se realizaron simulaciones numéricas que representaran la dinámica de transmisión del cólera. El modelo presentado en este trabajo se diferencia del que proponen los citados autores, en que no se tiene en cuenta la transmisión de humano a humano. La razón para esta decisión es que, como se evidencia en la literatura, con apoyo en el concepto de expertos consultados, el contagio del patógeno entre humanos es despreciable en comparación con el que se ocasiona por medio de la ingesta de agua o alimentos contaminados con la bacteria. Esto, cuando el interés se centra en analizar una epidemia y no un conglomerado [18].

El trabajo está estructurado de la siguiente manera: en primer lugar se presenta el marco teórico, el cual introduce los conceptos epidemiológicos y matemáticos que componen la teoría base. Además, se profundiza en algunas investigaciones con enfoque epidemiológico, centradas en el cólera, con el fin de establecer los principales antecedentes del presente trabajo. En el siguiente capítulo se describe y analiza el modelo SIQR-B para la propagación

del cólera. Esto se hace encontrando los puntos de equilibrio del sistema y el número reproductivo básico, para después realizar su respectivo análisis de estabilidad. Posteriormente, se muestra la implementación del modelo, las simulaciones y su aplicación con datos obtenidos de la literatura. También se realiza un análisis de sensibilidad para el número reproductivo básico. Finalmente, se presentan las conclusiones, recomendaciones y futuros estudios.



# Capítulo 2

## Marco teórico

En este capítulo se presentan los conceptos epidemiológicos y matemáticos necesarios para el desarrollo del trabajo. La primera sección habla sobre algunos modelos compartimentales utilizados en el estudio de las enfermedades infecciosas. La segunda sección presenta diversos teoremas necesarios para el análisis del modelo visto como un sistema dinámico no lineal. La tercera describe la enfermedad del cólera desde una perspectiva médica e histórica.

### 2.1. Modelos compartimentales epidemiológicos

Como se dijo en la introducción, Kermack y McKendrick desarrollaron el modelo SIR, primer modelo compartimental [5]. Los modelos compartimentales son aquellos que clasifican a la población en compartimentos según su estado de salud dentro de la dinámica de la epidemia, asumiendo que cada individuo en un mismo compartimento tiene las mismas características. Siguiendo las ideas de Kermack y McKendrick, se han desarrollado otros tipos de modelos compartimentales, los cuales incluyen más o menos compartimentos. Dependiendo del tipo de enfermedad algunos de estos pueden ser:  $E$  expuestos,  $V$  vacunados,  $H$  hospitalizados y  $Q$  en cuarentena.

Ejemplos de algunos modelos compartimentales son el SI, en el cual los individuos infectados nunca dejan de ser infecciosos, como en el caso del VIH, herpes [19] y la enfermedad de Chagas [20]. El modelo SIS, donde el

individuo infectado no adquiere inmunidad al recuperarse y vuelve a ser susceptible a la enfermedad, como se modeló para la gonorrea [21]. El modelo SEIRS considera el periodo de incubación de la enfermedad durante el que los individuos son asintomáticos (*Expuestos*), además después de que un individuo se recupera vuelve a ser susceptible; por ejemplo este tipo de modelo se ha implementado para la clamidia [22]. Otro ejemplo es el modelo SVEIR que incluye un compartimento para individuos vacunados, el cual se ha implementado para la varicela [23].

Dichos modelos pueden ser determinísticos o estocásticos. En los modelos deterministas se obtiene una única predicción o solución al modelo a través de los parámetros, por lo general consisten en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO's). En tanto que en los modelos estocásticos se asume que las variables explicativas presentan posibles fluctuaciones, que inciden en la variable respuesta, la cual está representada por una variable aleatoria con su distribución de probabilidad. Este tipo de modelos permiten introducir alteraciones de la enfermedad que se está describiendo, tales como los cambios climáticos y la migración [24]. En conclusión, cuando se pretende analizar matemáticamente una epidemia, es necesario tener en cuenta las características específicas de la enfermedad y a partir de estas, encontrar el modelo compartimental que mejor se ajuste. Para el caso de esta investigación se considerará un modelo compartimental determinístico.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta es la dinámica vital en el modelado de una epidemia. Ésta se refiere a considerar los nacimientos y las muertes por causas naturales dentro del modelo. En el modelo original de Kermack y McKendrick [5], se asume que el tamaño de la población permanece constante en el tiempo, es decir, se desprecian las muertes y los nacimientos, ya que no afectan la dinámica de la epidemia. Este podría ser el caso de enfermedades que se estudian en un intervalo de tiempo corto. Por el contrario, para epidemias que se extienden más en el tiempo, se hace necesario incluir la dinámica vital en el modelo.

A continuación se presentan cuatro subsecciones. Las primeras dos introducen los modelos SIR y SIQR. El SIR es el modelo base del que se derivan otros modelos compartimentales como el que se presenta posteriormente. El SIQR es el modelo referencial para esta investigación. Las últimas dos subsecciones definen el número reproductivo básico, siendo este la métrica más

representativa en el análisis de las epidemias, y la matriz de próxima generación, un método para poder calcular dicho número.

### 2.1.1. Modelo compartimental SIR

El SIR es uno de los modelos compartimentales epidemiológicos más simples. Éste, según sus siglas, describe la dinámica de las epidemias en las que los individuos susceptibles pueden ser infectados y luego pasan a ser recuperados, bien sea porque desarrollan inmunidad a la enfermedad o porque mueren. Este modelo ha sido utilizado para analizar enfermedades tales como la rubeola, el sarampión, la varicela, dengue [25], Zika [26]. Enfermedades como estas suelen producir inmunidad temporal o permanente.

El modelo SIR que aquí se presenta, no considera la dinámica vital. Esto es, si  $N$  representa la población total,  $S(t)$  los individuos susceptibles,  $I(t)$  los individuos infectados y  $R(t)$  los individuos recuperados, entonces:

$$N = S(t) + I(t) + R(t) = \text{Constante}$$

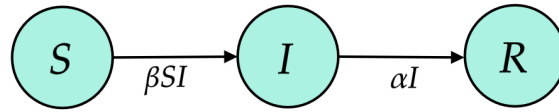
en cualquier tiempo  $t$  de la epidemia.

En la tabla 2.1 se describen las variables y los parámetros que considera el modelo básico SIR. Este modelo consiste en un sistema de 3 ecuaciones diferenciales, donde cada una de ellas representa el flujo de individuos de cada compartimento poblacional. La variación de los susceptibles, posee un único flujo de salida  $\beta SI$  que corresponde a la cantidad de nuevas personas infectadas por estar en contacto con individuos infecciosos. Así la variación de los infectados tiene como flujo de entrada a  $\beta SI$  y como flujo de salida a  $\alpha I$ , siendo este término el único flujo de entrada en el compartimento de los individuos recuperados. El sistema de ecuaciones (2.1) y el diagrama de flujo 2.1 representan la dinámica de la enfermedad para el modelo SIR.

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

Variable\Parámetro	Descripción
$S(t)$	Número de individuos susceptibles en el tiempo $t$
$I(t)$	Número de individuos infectados en el tiempo $t$
$R(t)$	Número de individuos recuperados en el tiempo $t$
$N$	Tamaño constante de la población
$\beta$	Tasa de infectividad
$\alpha$	Tasa de recuperación de invidiudos infectados

Tabla 2.1: Variables y parámetros del modelo SIR

Figura 2.1: Diagrama de flujo del modelo  $SIR$ 

### 2.1.2. Modelo compartimental SIQR

El modelo compartimental SIQR surge a partir de una modificación al modelo básico SIR, la cual consiste en incorporar un compartimento adicional  $Q$  a la dinámica de la propagación de la epidemia [27]. El compartimento  $Q$  denota la población de infectados que entran a cuarentena, es decir, aquellos individuos que se aíslan, evitando así propagar el patógeno. Este modelo se basa en el argumento de que el aislamiento se considera como la primera estrategia de control de las enfermedades infecciosas, ya que ha sido usada desde siglos atrás para disminuir el contagio de enfermedades tales como lepra, fiebre amarilla, tuberculosis, cólera, ébola, entre otras.

En esta investigación se va a considerar el modelo determinístico  $SIQR$  con dinámica vital. Este divide la población en cuatro compartimentos  $S$ ,  $I$ ,  $Q$  y  $R$ , donde  $S(t)$  denota el número de individuos susceptibles de contraer la enfermedad en el tiempo  $t$ ,  $I(t)$  el número de individuos capaces de transmitirla, es decir, individuos infectados,  $Q(t)$  el número de individuos que se encuentran en cuarentena, por lo tanto ya no pueden transmitir la enfermedad y  $R(t)$  el número de individuos que han perdido la posibilidad de ser infectados, ya sea por adquirir inmunidad o por haber muerto como consecuencia de la enfermedad [28][7].

El sistema de ecuaciones diferenciales (2.2) no lineales describe el modelo, consta de 4 ecuaciones diferenciales ordinarias y cada una de ellas representa la variación de los individuos en cada compartimento poblacional. La tabla (2.2) describe las variables y los parámetros que considera el modelo.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \mu S \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\alpha + \gamma + \delta + \mu)I \\
 \frac{dQ}{dt} &= \gamma I - (\eta + \delta + \mu)Q \\
 \frac{dR}{dt} &= \alpha I + \eta Q - \mu R
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

Variable\Parámetro	Descripción
$S(t)$	Número de individuos susceptibles en el tiempo t
$I(t)$	Número de individuos infectados en el tiempo t
$Q(t)$	Número de individuos en cuarentena en el tiempo t
$R(t)$	Número de individuos recuperados en el tiempo t
$N(t)$	Tamaño de la población en el tiempo t
$\Lambda$	Número de nacimientos por unidad de tiempo
$\mu$	Tasa de muerte natural
$\delta$	Tasa de muerte por la enfermedad
$\beta$	Tasa de infectividad
$\alpha$	Tasa de recuperación de inviduidos infectados
$\gamma$	Tasa de infectados que entran a cuarentena
$\eta$	Tasa de recuperación de infectados en cuarentena

Tabla 2.2: Variables y parámetros del modelo SIQR

La Figura 2.2 describe el flujo entre las poblaciones del modelo  $SIQR$ . Una característica importante es que la porción de individuos que abandonan el compartimento de infectados se divide en el número de individuos que entran al compartimento de cuarentena ( $\gamma I$ ) y el número de individuos que se recuperan ( $\alpha I$ ) sin haber pasado por cuarentena, es decir, individuos asintomáticos o que no fueron puestos en cuarentena.

Ejemplo de lo anterior es el COVID-19, en el cual existen individuos infectados (identificados mediante prueba diagnóstica), individuos infectados no

identificados e individuos asintomáticos, donde estos dos últimos corresponden a la población que pasa directamente de infectados a recuperados, sin haber estado en cuarentena. Diversos estudios han implementado modelos  $SIQR$  para esta enfermedad [29, 30, 31, 32]. Por otra parte, existen enfermedades como la varicela, la influenza, la neumonía, el cólera, entre otras, en las que es muy poco común que haya individuos infectados asintomáticos. En este sentido, resulta importante tener un control y supervisión sobre la población identificada como infectada, la cual se clasificaría en el compartimento  $Q$  (individuos en cuarentena).

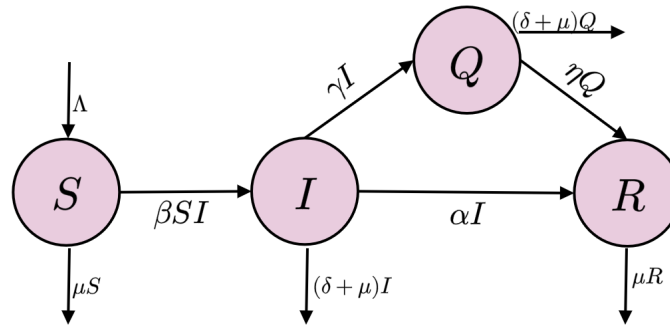


Figura 2.2: Diagrama de flujo del modelo  $SIQR$

### 2.1.3. Número reproductivo básico $R_0$

El primer acercamiento al concepto del número reproductivo básico se le atribuye a Ross [33], el cual en su estudio sobre la transmisión de la malaria, estableció que existe un umbral por debajo del cual no se desarrolla la enfermedad, pero por encima de este se genera una epidemia. Más adelante, en el año 1927, Kermack y McKendrick propusieron y demostraron el teorema del umbral [5], el cual establece que el ingreso de un individuo infeccioso en una comunidad, no dará lugar a un brote epidémico a menos que la densidad de la población susceptible exceda cierto valor crítico [5]. Sin embargo, ni Ross ni Kermack y McKendrick identificaron a este umbral con un nombre. Aparentemente quien utilizó por primera vez el término “número reproductivo básico” fue MacDonald [34] en su trabajo en malaria [35].

En los modelos epidemiológicos compartimentales se define **el número reproductivo básico**  $R_0$  como el número de infecciones secundarias que resultan de una única infección primaria en una población susceptible [36]. Matemáticamente el  $R_0$  es visto como un parámetro para determinar el riesgo de infección y la aparición de una epidemia, si  $R_0 \leq 1$  la enfermedad se extingue y si  $R_0 > 1$  es inevitable el desarrollo de una epidemia.

En modelos compartimentales simples como el SIR, el número reproductivo básico puede calcularse directamente a partir de la definición. Sin embargo, cuando el modelo compartimental contiene varios grupos de población infectada, como es el caso del SIQR, es necesario considerar todas las infecciones secundarias generadas por cada grupo por separado. Para poder hallarlo, se implementa el método de la matriz de próxima generación [37, 38, 39].

#### 2.1.4. Matriz de próxima generación

El método de la matriz de próxima generación es utilizado para calcular el número reproductivo básico en modelos compartimentales que tienen múltiples tipos de compartimentos de población infectada. El concepto clave es determinar el promedio del número esperado de nuevas infecciones sobre todos los tipos de infectados[36]. Este método fue introducido por Diekmann, Heesterbeek y Metz [38] como una definición formal matemática de  $R_0$ . Este se define como el valor propio dominante de la matriz de próxima generación, la cual se introducirá a continuación.

Este método se basa en el sistema dinámico epidemiológico, entendido como el sistema de ecuaciones diferenciales que describen al modelo compartimental. Este método se analiza en el punto de equilibrio libre de enfermedad ( $E^0$ ), es decir, cuando las ecuaciones diferenciales del sistema son iguales a 0, lo que lo define como punto de equilibrio y cuando la población infectada es igual a 0, lo que lo define como libre de enfermedad.

#### ¿Cómo calcular el número reproductivo básico $R_0$ usando el método de la matriz próxima generación?

Considérese  $X'(t) = g(X(t))$  un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, que representan un modelo compartimental epidemiológico, en el cual se tiene más de un compartimento relacionado con el flujo de la población

infectada. Supóngase  $n \geq 1$  compartimentos y sea  $y = (y_1, \dots, y_n)^T$  el vector de las variables que representan dichos compartimentos. Se debe expresar el sistema reducido en la forma:

$$g(y) = f(y) - v(y); \quad v(y) = (v^- - v^+)(y) \quad (2.3)$$

donde  $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T$ ,  $v^+ = (v_1^+, v_2^+, \dots, v_n^+)^T$  y  $v^- = (v_1^-, v_2^-, \dots, v_n^-)^T$  son funciones no negativas definidas como:

- $f_i$  flujo de nuevos infectados en el compartimento  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ .
- $v_i = v_i^- - v_i^+$  flujos salientes menos otros flujos entrantes en el compartimento  $i \in \{1, 2, \dots, n\}$ .

La figura 2.3 ilustra el flujo para cada compartimento  $y_i$  según las funciones definidas.

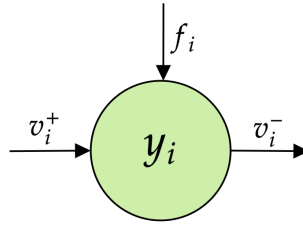


Figura 2.3: Diagrama de flujo del compartimento  $y_i$

La matriz de próxima generación es una matriz de tamaño  $n \times n$ , definida como  $G = F_0 V_0^{-1}$ , donde:

$$F_0 = \left[ \frac{\partial f_i(E_0)}{\partial y_j} \right] \quad (2.4)$$

$$V_0 = \left[ \frac{\partial v_i(E_0)}{\partial y_j} \right] \quad (2.5)$$

Es decir,  $F_0$  y  $V_0$  son las matrices jacobianas evaluadas en el punto de equilibrio libre de infección  $E_0$  de los vectores  $f_i$  y  $v_i$  respectivamente.

Por lo tanto, siguiendo la definición y demostración dadas por Diekmann, Heesterbeek y Metz [38], el número reproductivo básico  $R_0$  es el valor propio dominante de la matriz  $G$

$$R_0 = \rho(F_0 V_0^{-1}) \quad (2.6)$$



### Uso del método de la matriz de próxima generación para el número reproductivo básico del SIQR

Los siguientes cálculos se basan en el método presentado anteriormente, aplicado al modelo SIQR descrito en la subsección 2.1.2. Este posee dos compartimentos con flujo de infectados, I y Q. Por lo tanto, se obtiene el sistema reducido:

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\alpha + \gamma + \delta + \mu)I \\ \frac{dQ}{dt} = \gamma I - (\eta + \delta + \mu)Q \end{cases}$$

Aplicando el método de la matriz de próxima generación, descrito anteriormente, se obtiene:

$$f_i(I, Q) = \begin{bmatrix} \beta SI \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$v_i(I, Q) = \begin{bmatrix} (\alpha + \gamma + \delta + \mu)I \\ (\eta + \delta + \mu)Q - \gamma I \end{bmatrix}$$

Por lo tanto

$$F(I, Q) = \begin{bmatrix} \beta S & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

$$V(I, Q) = \begin{bmatrix} (\alpha + \gamma + \delta + \mu) & 0 \\ -\gamma & (\eta + \delta + \mu) \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

El punto de equilibrio libre de enfermedad del modelo *SIQR* es  $E^0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$ , el cual se obtiene haciendo  $\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dQ}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0$  y  $I = 0$ . Por lo tanto, evaluando las ecuaciones (2.7) y (2.8) en el punto  $E^0$  se obtiene:

$$F_0 = \begin{bmatrix} \beta \frac{\Lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

$$V_0 = \begin{bmatrix} (\alpha + \gamma + \delta + \mu) & 0 \\ -\gamma & (\eta + \delta + \mu) \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Utilizando la fórmula  $V_0^{-1} = \frac{1}{\det(V_0)} \text{adj}(V_0)$ , donde  $\text{adj}(V_0)$  representa la matriz adjunta de  $V_0$ , se obtiene:

$$V_0^{-1} = \frac{1}{(\alpha + \gamma + \delta + \mu)(\eta + \delta + \mu)} \begin{bmatrix} (\eta + \delta + \mu) & \gamma \\ 0 & (\alpha + \gamma + \delta + \mu) \end{bmatrix}$$

Multiplicando

$$V_0^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\alpha + \gamma + \delta + \mu} & \frac{\gamma}{(\alpha + \gamma + \delta + \mu)(\eta + \delta + \mu)} \\ 0 & \frac{1}{\eta + \delta + \mu} \end{bmatrix} \quad (2.11)$$

Así la matriz de próxima generación para el modelo SIQR es el producto de las matrices (2.9) y (2.11):

$$\begin{aligned} F_0 V_0^{-1} &= \begin{bmatrix} \beta \frac{\Lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{\alpha + \gamma + \delta + \mu} & \frac{\gamma}{(\alpha + \gamma + \delta + \mu)(\eta + \delta + \mu)} \\ 0 & \frac{1}{\eta + \delta + \mu} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{\beta \Lambda}{\mu(\alpha + \gamma + \delta + \mu)} & \frac{\beta \Lambda \gamma}{\mu(\alpha + \gamma + \delta + \mu)(\eta + \delta + \mu)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (2.12)$$

El número reproductivo básico  $R_0$  es el valor propio dominante de la matriz (2.12), el cual claramente es:

$$R_0 = \frac{\beta \Lambda}{\mu(\alpha + \gamma + \delta + \mu)} \quad (2.13)$$

## 2.2. Definiciones y teoremas de sistemas dinámicos

Como se mencionó en la sección anterior, los modelos compartimentales determinísticos son sistemas dinámicos. Por lo tanto, es necesario profundizar en estos para proporcionar las bases matemáticas sobre las que, en parte, se soporta el análisis del modelo estudiado en este trabajo. En los sistemas dinámicos es importante realizar un análisis de estabilidad para los puntos de equilibrio. Para esto, primero se darán unas definiciones preliminares incluyendo puntos de equilibrio y estabilidad local y global. Además, se enunciarán algunos teoremas necesarios para demostrar la estabilidad de los puntos.

**Definición 2.2.1.** *Un sistema dinámico continuo es una colección de  $n$  ecuaciones diferenciales interrelacionadas, de la forma:*

$$\begin{aligned}x'_1 &= f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\x'_2 &= f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\&\vdots \\x'_n &= f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)\end{aligned}$$

donde las  $f_j$  son funciones reales de las  $n + 1$  variables  $x_1, x_2, \dots, x_n$  y el tiempo  $t$ .

Para simplificar la notación, se escribe el sistema de la forma  $X' = F(t, X)$ , donde:

$$X' = \begin{pmatrix} x'_1 \\ \vdots \\ x'_n \end{pmatrix} \quad y \quad F(t, X) = \begin{pmatrix} f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(t, x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix}$$

En caso de que ninguna de las funciones  $f_j$  dependan explícitamente del tiempo, entonces el sistema es llamado autónomo y se denota  $X' = F(X)$  ([40], p.p. 21).

**Definición 2.2.2.** *Un sistema dinámico lineal es aquel que se puede representar de la forma:*

$$X' = AX \tag{2.14}$$

donde  $X \in \mathbb{R}^n$  y  $A$  es una matriz  $n \times n$ .

Si el sistema dinámico no se puede expresar de la forma (2.14), entonces se dice que es un sistema dinámico no lineal ([41], p.p. 1).

Ejemplos de sistemas dinámicos no lineales son los modelos compartimentales SIR Y SIQR, descritos en la sección 2.1, donde las ecuaciones diferenciales  $\frac{dS}{dt}$  y  $\frac{dI}{dt}$  que forman parte de los modelos, poseen el término  $\beta SI$ , el cual contiene la multiplicación de las variables  $S$  y  $I$  que provoca la no linealidad.

**Definición 2.2.3.** (*Punto de equilibrio*)

Sea  $X' = F(X)$  un sistema dinámico. Un punto de equilibrio del sistema es un vector  $X^* \in \mathbb{R}^n$  tal que  $F(X^*) = 0$ . Es decir, es el valor o valores de  $X$  que hacen que las ecuaciones diferenciales del sistema sean 0 ([40], p.p. 22).

En particular para los modelos compartimentales, existen dos tipos de puntos de equilibrio, los cuales son: el punto de equilibrio libre de enfermedad DFE (abreviación en inglés) y el punto de equilibrio endémico. El primero se define como el punto de equilibrio en el que el compartimento de infectados es igual a 0 ( $I = 0$ ), es decir, no hay epidemia y se denota por  $E^0$ . El segundo es aquel en el que la población infectada es mayor que 0 ( $I > 0$ ), denotado  $E^*$  e indica que hubo epidemia.

Para los puntos de equilibrio del sistema, es importante demostrar su estabilidad o inestabilidad. En el caso de los sistemas dinámicos no lineales, esta estabilidad puede ser local y global; mientras que para los sistemas dinámicos lineales solo se habla de estabilidad en general. Como el modelo SIQR que se analiza en este trabajo es un sistema dinámico no lineal, a continuación se introducen definiciones y algunos teoremas sobre estabilidad local y global.

**Definición 2.2.4.** (*Estabilidad Local*)

Supóngase que  $X^* \in \mathbb{R}^n$  es un punto de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales  $X' = F(X)$ . Entonces,  $X^*$  es un punto de equilibrio estable si para cada vecindad  $\mathcal{O}$  de  $X^*$  en  $\mathbb{R}^n$  existe una vecindad  $\mathcal{O}_1$  de  $X^*$  en  $\mathcal{O}$  tal que, para cada solución  $X(t)$  con  $X(0) = X_0$  en  $\mathcal{O}_1$  dicha solución está definida y se mantiene en  $\mathcal{O}$  para todo  $t > 0$ .

Un punto  $X^*$  es asintóticamente estable si es estable y  $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = X^*$ . Un punto de equilibrio  $X^*$  se dice inestable si existe una vecindad  $\mathcal{O}$  de  $X^*$  tal que para cada vecindad  $\mathcal{O}_1$  de  $X^*$  en  $\mathcal{O}$ , existe al menos una solución  $X(t)$  comenzando en  $X(0) \in \mathcal{O}_1$  que no se mantiene completamente en  $\mathcal{O}$  para todo  $t > 0$  ([40], p.p. 175).

**Definición 2.2.5.** (Estabilidad global)

Un punto de equilibrio  $X^*$  se dice globalmente estable, si para todo punto inicial  $X_0 \in \mathbb{R}^n$  existe un  $t^*$  tal que para todo  $t > t^*$  se cumple que  $X(t) = X^*$  y se dice asintóticamente estable de forma global, si para todo punto inicial  $X_0 \in \mathbb{R}^n$  se tiene que  $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = X^*$  ([40], p.p. 175).

Las definiciones anteriores se pueden interpretar de la siguiente manera: La estabilidad local de un punto de equilibrio significa que si el sistema se ubica en algún lugar cercano al punto, este se moverá o tenderá al punto de equilibrio en algún momento. La estabilidad global significa que el sistema llegará al punto de equilibrio desde cualquier punto de partida posible, es decir, no hay una condición de cercanía.

Desde la perspectiva epidemiológica, si el punto de equilibrio libre de enfermedad y el endémico son localmente estables, entonces todos los posibles puntos de la epidemia cercanos al de equilibrio, evolucionarán con el tiempo hacia el punto de equilibrio. Es decir, las soluciones de equilibrio son estables ante pequeñas variaciones alrededor de éste. Además, si son globalmente estables, el punto de equilibrio puede describirse como el destino inevitable de la propagación de la epidemia, independientemente de su situación inicial.

Para analizar la estabilidad local de los puntos de equilibrio de un sistema dinámico no lineal, es necesario recurrir a la teoría de linealización. Para esto se presenta la siguiente definición:

Considérese un sistema dinámico no lineal de la forma

$$X' = F(X) \tag{2.15}$$

El comportamiento del sistema (2.15) cerca de el punto de equilibrio  $X^* \in \mathbb{R}^n$ , está determinado por el comportamiento del sistema lineal:

$$X' = AX \tag{2.16}$$

donde  $A = J_F(X^*)$  es la matriz jacobiana  $n \times n$  del sistema evaluada en el punto de equilibrio. El sistema lineal (2.16) se llama la parte lineal de  $F$  en  $X^*$  ([41], p.p. 102).

El siguiente teorema establece las condiciones necesarias para que el punto de equilibrio  $X^*$  sea estable asintóticamente y localmente.

**Teorema 2.2.1.** (*Teorema de Hartman-Grobman*)

Supóngase el sistema dinámico no lineal  $X' = F(X)$  y  $F$  el vector de funciones asociadas al sistema de clase  $C^1$  (sus derivadas parciales son continuas). Sea  $X^* \in \mathbb{R}^n$  un punto de equilibrio del sistema y  $A = J_F(X^*)$  la matriz jacobiana del vector  $F$  en el punto  $X^*$ . Si todos los valores propios de la matriz  $A$  tienen parte real negativa, entonces el punto de equilibrio  $X^*$  es estable asintóticamente y localmente ([41], p.p. 120).

Para probar la estabilidad global de los puntos de equilibrio, es comúnmente usado el *teorema de estabilidad de Lyapunov*, enunciado a continuación:

**Teorema 2.2.2.** (*Estabilidad de Lyapunov*)

Sea  $X^* \in \mathbb{R}^n$  un punto de equilibrio del sistema  $X' = F(X)$ . Sea  $L : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}$  una función diferenciable, definida en el conjunto abierto  $\mathcal{O} \subseteq \mathbb{R}^n$  que contiene al punto  $X^*$ . Si  $L$  satisface que:

(a)  $L(X^*) = 0$  y  $L(X) > 0$  si  $X \neq X^*$ .

(b)  $L' \leq 0^1$  en  $\mathcal{O} - \{X^*\}$ .

Entonces,  $X^*$  es globalmente estable, además, si  $L'$  también satisface:

(c)  $L' < 0$  en  $\mathcal{O} - \{X^*\}$ ,

entonces  $X^*$  es estable asintóticamente y globalmente.

Una función  $L$  que satisface (a) y (b) es llamada una *función de Lyapunov* para  $X^*$ . Si también satisface (c), entonces se llama una función *estricta* de

<sup>1</sup>En [40], p.p. 195 se define la función  $L' : F^{-1}(\mathcal{O}) \rightarrow \mathbb{R}$  dada por  $L'(X) = DL_X(F(X))$ , si  $\phi_t(X)$  es la solución al sistema pasando por  $X$  cuando  $t = 0$ , entonces, por la regla de la cadena:

$$L'(X) = \left. \frac{d}{dt} \right|_{t=0} L \circ \phi_t(X)$$

El hecho de que  $L'(X) < 0$  significa que  $L$  es decreciente a lo largo de la curva solución que pasa por  $X$ .

Lyapunov ([40], p.p. 195).

La utilización de las definiciones y la aplicación de los teoremas expuestos en esta sección, se hará en el capítulo 3 para el análisis del modelo determinístico *SIQR* para la transmisión del cólera.

## 2.3. Cólera

En los últimos años, el interés científico epidemiológico se ha centrado de forma mayoritaria, en enfermedades de aparición y propagación reciente, tales como el Covid-19, así como otras que afectan a todos los países. Por su parte, enfermedades como el cólera, que afectan más a países en vía de desarrollo, han recibido poca atención [1]. Tal situación constituye un riesgo para la salud a nivel mundial, teniendo presente que, en cualquier momento, un brote de esta enfermedad podría desencadenar una próxima pandemia, con una letalidad mucho mayor que la vivida en los últimos años. Dado que el modelo epidemiológico que se estudia y analiza en esta investigación, es aplicado a la propagación del cólera, resulta importante dar un contexto sobre la enfermedad.

El cólera es una enfermedad infecciosa bacteriana del intestino delgado. Esta enfermedad extremadamente virulenta se produce a partir de la presencia del bacilo *Vibrio cholerae*. Esta bacteria secreta una toxina que aumenta la cantidad de agua que liberan las células que recubren los intestinos. Dicho aumento ocasiona una diarrea severa, acuosa y masiva acompañada con vómitos, lo que provoca una deshidratación leve o grave. Llama la atención que durante el cuadro clínico no se presenta fiebre. Los síntomas pueden surgir en un lapso, bien sea de pocas horas o hasta cinco días después de la exposición y, de no ser tratados oportunamente, podrían llevar al paciente a un colapso del sistema circulatorio y a la muerte [18].

El hábitat idóneo para la reproducción del *Vibrio cholerae* son los ambientes acuáticos en climas templados y tropicales, tales como los estuarios, pantanos costeros, aguas salobres, áreas riverañas y en general, ecosistemas acuáticos y marinos [42]. La dinámica de la epidemia de cólera es altamente dependiente de factores ambientales tales como la temperatura y salinidad del agua, ya que éstos influyen en la concentración de la bacteria [43].

La diseminación de la bacteria se da a través de la materia fecal de una persona infectada. Su contagio se da al consumir alimentos o beber agua contaminados. Esta transmisión se puede presentar al entrar en contacto, bien sea con el medio ambiente contaminado con la bacteria, o con una persona infectada. Sin embargo, de acuerdo a la literatura médica este último caso se presenta rara vez [44].



Esta enfermedad es de carácter endémico o epidémico, debido a la fácil propagación de la bacteria en el medio ambiente. Una sola persona infectada podría representar un foco de contagio, dado el caso de que sus excretas no sean manejadas adecuadamente y contaminen fuentes de agua. Este tipo de situación se presenta en lugares que no poseen un buen sistema de alcantarillado y manejo de aguas residuales. Esto genera el peligro de que, con un solo brote de la enfermedad, ésta se podría convertir en epidemia. Estas características hacen que el cólera sea especialmente peligroso en países en vía de desarrollo [9].

Dentro de las enfermedades diarreicas agudas, el cólera es considerada la más grave. Su tasa de letalidad está entre el 50-70 % y sin tratamiento podría provocar la muerte en cuestión de horas después del inicio de los síntomas. Respecto al manejo de la enfermedad, los pacientes con cólera o caso sospechoso, deben ser priorizados y aislados del resto de enfermos en los centros de salud. El tratamiento se debe iniciar de manera inmediata, partiendo por controlar la deshidratación, de manera oral o intravenosa. A partir de ello, se inicia tratamiento antibiótico [1].

El diagnóstico por cólera se ha establecido mediante dos formas: por laboratorio, donde el paciente tiene un cultivo de heces positivo para *Vibrio cholerae* y por nexo epidemiológico, es decir, que haya tenido contacto con un caso confirmado de cólera en los últimos diez días o que haya estado en un entorno donde se encuentra activa la bacteria. La OMS exige desde el Reglamento Sanitario Internacional el reporte inmediato de los casos (siendo el cólera una de las tres enfermedades en el mundo que requiere esta alarma) debido a que se pueden presentar riesgos que atenten contra la seguridad sanitaria nacional e internacional[1].

El cólera es considerada como una de las primeras enfermedades infecciosas que ha sacudido a la humanidad. Los registros históricos más antiguos se refieren a Hipócrates (460-377 a. C.), Galeno (129-216) y Wang Shuhe (180-270), quienes mencionaban en sus escritos una enfermedad que posiblemente era cólera. En la historia de la India antigua, existen escritos que describen la enfermedad en las poblaciones asentadas en la ribera del río Ganges. Esto podría deberse a las prácticas religiosas que se relacionan con dicho río, en donde confluyen personas con diferentes enfermedades, deposiciones, entre

otros y cuyas aguas son ingeridas por la población, como una práctica ritual. Sus síntomas y alta letalidad han sido históricamente documentados. No obstante, solo se cuenta con registros epidemiológicos a partir de la denominada primera pandemia del cólera, ocurrida en el siglo XIX [1].

Un brote relevante de cólera, ocurrió en Haití en el año 2010. En enero de ese año se presentó un terremoto que destruyó casi toda la infraestructura del país, esto sumado a que es uno de los países más pobres del mundo, dio inicio a la peor epidemia de cólera que han padecido los haitianos. Debido al desplazamiento de viajeros, esta enfermedad se propagó en otros países de Latinoamérica, tales como República Dominicana, Cuba, Venezuela y México [1].

Ahora bien, en la actualidad Haití sigue siendo asolado por la enfermedad. En una noticia del 11 de octubre de 2022 se reveló que en una prisión en Puerto Príncipe, se dió un brote de cólera ocasionado por las condiciones de asinamiento y precaria sanidad en este recinto. Aunque los informes no son claros, se habla de entre 32 y 80 muertes en los dos días posteriores al primer caso confirmado [45]. Por su parte, un informe oficial de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reporta dos casos confirmados el 2 de octubre de 2022. Para el 13 de octubre, el Ministerio de Salud de Haití informaba de 655 casos sospechosos, 197 internados y 36 muertes [11]. Al 11 de diciembre, el citado Ministerio informó de 14.777 casos sospechosos, 1262 confirmados y 291 defunciones [46]. Lo que representan estos datos es la alarmente velocidad de propagación de esta enfermedad y lo difícil que puede llegar a ser controlarla. Este hecho genera un llamado de alerta para Colombia ante la posibilidad de una reintroducción del cólera.

Otro ejemplo de lo peligrosa que continúa siendo esta enfermedad, es el brote actual de cólera que están sufriendo las regiones nororientales de Siria. El 10 de septiembre del 2022, el Ministerio de Salud anunció el brote luego de 15 casos confirmados y 1 muerte. Para el 27 de septiembre ya se hablaba de 5.900 casos sospechosos, alrededor de 98 casos confirmados y 36 muertes relacionadas; peor aún, podrían ser muchos más los casos, dada la limitada capacidad para aplicar pruebas. Se sospecha que el brote está relacionado con el hecho de que cerca de 5 millones de sirios toman agua proveniente del río Eufrates, el cual está contaminado directamente con aguas negras [10].

En Colombia, se produjo una epidemia de cólera en el año 1849, en la cual murió la cuarta parte de la población de Cartagena [47]. Esta epidemia, fue narrada por el célebre escritor colombiano Gabriel García Márquez en su obra “El amor en los tiempos del cólera” [8]. En el año 1991, se presentó un brote de cólera en el municipio de Tumaco, Nariño. Dadas las deficientes condiciones de higiene, el mal sistema de acueducto y alcantarillado de este municipio, la enfermedad se diseminó rápidamente a través de la costa pacífica, la costa atlántica e incluso al interior del país [48].

## Capítulo 3

# Modelo epidemiológico SIQR-B para la transmisión del cólera

Una vez presentado el soporte teórico de este estudio, se procede a la presentación del modelo epidemiológico y su respectivo análisis. Para esto, en primer lugar se introduce el modelo con sus suposiciones, ecuaciones, parámetros y diagrama de flujo. Posteriormente se presenta el análisis del modelo, con base en la teoría presentada en el capítulo anterior.

El modelo que aquí se presenta está basado en el propuesto por Nyaberi y Malonza [12]. Los citados autores asumen dos formas de contagio, por contacto de un individuo susceptible con el medio ambiente contaminado o el contacto con un individuo infectado. Por su parte, el modelo aquí presentado asume una única forma de contagio: por contacto con el medio ambiente. La razón de esto se deriva de que, de acuerdo con el concepto de epidemiólogos consultados, la probabilidad de contagio del cólera de humano a humano es tan pequeña que se considera despreciable en el modelo; mientras que la probabilidad de contagio por el medio ambiente es significativamente mayor, siendo la que da lugar a la epidemia.

### 3.1. Presentación del modelo

Para la transmisión del cólera, se considerará el modelo determinístico compartimental  $SIQR - B$ , el cual divide la población en cuatro comparti-

mentos  $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $Q(t)$ ,  $R(t)$  y considera un compartimento adicional  $B(t)$ , que representa la concentración de la bacteria *Vibrio cholerae* en el agua contaminada. Este compartimento es fundamental para modelar la propagación del cólera, ya que, la concentración de la bacteria influye en la dinámica de la epidemia. Lo anterior dado que los individuos susceptibles se contagian por estar en contacto con la bacteria y los infectados diseminan la bacteria en el medio ambiente. Para el modelo se consideran las siguientes suposiciones:

- Se considera la dinámica vital
- Nacimientos y muertes de la población son considerados con tasas diferentes.
- Se tiene en cuenta el efecto en la tasa de contagio de las campañas de educación y tratamiento.
- Los individuos en cuarentena no diseminan la bacteria *Vibrio cholerae* en el medio ambiente.
- Se considera el contagio a través del medio ambiente pero no de humano a humano.
- Los individuos recuperados adquieren inmunidad.
- Se considera el aporte de la bacteria al medio ambiente por parte de los infectados.
- Se considera la tasa de muerte de la bacteria en el medio ambiente.

En la tabla (3.1) se describen cada una de las variables y de los parámetros utilizados para la definición del modelo determinístico  $SIQR - B$  para la transmisión del cólera. Este modelo se describe a través de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales, donde cada una representa el cambio poblacional de cada compartimento en el tiempo. Para el planteamiento de estas ecuaciones se considera el diagrama de flujo que se presenta en la figura (3.1).

El cambio de la población susceptible  $S$  está dado por un flujo de entrada  $\Lambda$ , que representa la cantidad de personas que nacen, y por dos flujos de salida  $(1 - \omega) \frac{\beta_e B}{\kappa + B} S$  y  $\mu S$ , donde el factor  $\frac{B}{\kappa + B}$  es la probabilidad de contagiarse de cólera por estar en contacto con la bacteria, así  $\beta_e \frac{B}{\kappa + B}$  es la tasa de contagio del cólera por contacto con el medio ambiente, y  $(1 - \omega) \beta_e \frac{B}{\kappa + B}$

Variable\Parámetro	Descripción
$S(t)$	Número de individuos susceptibles en el tiempo t
$I(t)$	Número de individuos infectados en el tiempo t
$Q(t)$	Número de individuos en cuarentena en el tiempo t
$R(t)$	Número de individuos recuperados en el tiempo t
$B(t)$	Concentración de la bacteria <i>Vibrio cholerae</i> en el tiempo t
$N(t)$	Tamaño de la población humana en el tiempo t
$\Lambda$	Número de nacimientos por unidad de tiempo
$\mu$	Tasa de muerte natural
$\beta_e$	Tasa de exposición de los humanos con la bacteria <i>Vibrio cholerae</i>
$k$	Concentración necesaria de la bacteria tal que la probabilidad de infectarse es del 50 %
$\beta_e \frac{B}{k+B}$	Tasa de contagio, donde $\frac{B}{k+B}$ es la probabilidad de contagio del cólera de un humano en contacto con la bacteria.
$\eta$	Tasa de recuperación por cólera
$\delta$	Tasa de muerte por cólera
$\alpha$	Tasa de contribución de los infectados a la bacteria en el medio ambiente.
$\sigma$	Tasa de muerte de la bacteria en el medio ambiente
$\varepsilon$	Tasa de infectados que entran a cuarentena
$\omega$	Efecto de la campaña de educación sobre la tasa de contagio por el medio ambiente ( $0 \leq \omega \leq 1$ ).

Tabla 3.1: Variables y parámetros del modelo SIQR-B (3.6) para la transmisión del cólera.

es la tasa reducida de contagio por el efecto de las campañas de educación y tratamiento. Por lo tanto, el término  $(1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k+B} S$  representa la cantidad de personas susceptibles que pasan a estar infectadas por contacto con el medio ambiente. Por otra parte, el término  $\mu S$  representa la cantidad de personas susceptibles que mueren de forma natural. Lo anterior se describe a través de la ecuación diferencial:

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k+B} S - \mu S \quad (3.1)$$

El cambio de la población infectada I está dado por el flujo de entrada

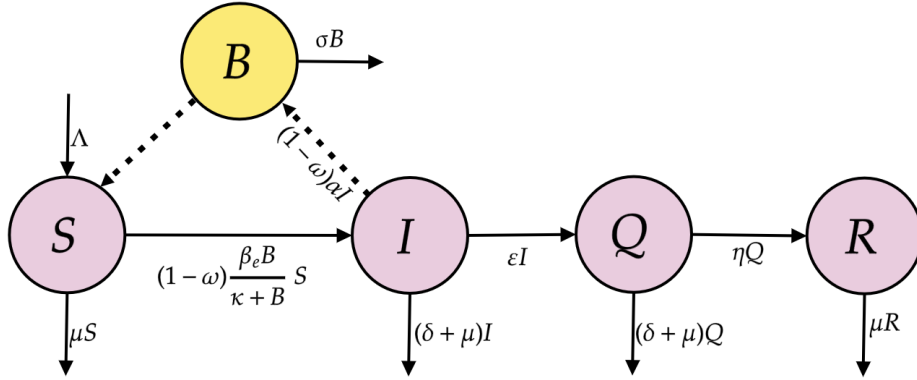


Figura 3.1: Diagrama de flujo del modelo SIQR-B

$(1 - \omega) \frac{\beta_e B}{\kappa + B} S$  y por los flujos de salida  $\varepsilon I$ ,  $\delta I$  y  $\mu I$ , donde  $\varepsilon I$  representa la cantidad de individuos infectados que entran a cuarentena y reciben tratamiento para la enfermedad; los términos  $\delta I$  y  $\mu I$  representan la cantidad de personas infectadas que mueren, unos por causa de la enfermedad y los otros por muerte natural respectivamente. Esto se describe a través de la ecuación diferencial:

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{\kappa + B} S - (\varepsilon + \delta + \mu) I \quad (3.2)$$

El cambio de la población en cuarentena Q está dado por el flujo de entrada  $\varepsilon I$  y los flujos de salida  $\eta Q$ ,  $\delta Q$  y  $\mu Q$ , donde  $\eta Q$  es la cantidad de personas que se recuperan de la enfermedad después de recibir tratamiento; los términos  $\delta Q$  y  $\mu Q$  representan la cantidad de personas en cuarentena que mueren, unos por causa de la enfermedad y los otros por muerte natural respectivamente. Esto se describe a través de la ecuación diferencial:

$$\frac{dQ}{dt} = \varepsilon I - (\eta + \delta + \mu) Q \quad (3.3)$$

El cambio de la población recuperada R está dado por el flujo de entrada  $\eta Q$  y el flujo de salida  $\mu R$ , que representa la cantidad de personas recuperadas que mueren de forma natural. Esto se describe a través de la ecuación diferencial:

$$\frac{dR}{dt} = \eta Q - \mu R \quad (3.4)$$

Finalmente, la variación de la concentración de la bacteria B en el medio ambiente tiene un flujo de entrada  $(1 - \omega) \alpha I$  y el flujo de salida  $\sigma B$ , donde el

factor  $\alpha I$  representa la cantidad de bacteria que aporta un individuo infectado al medio ambiente, y  $(1 - \omega)\alpha I$  es la cantidad reducida de bacteria por efecto de las campañas de educación. Esto se describe a través de la ecuación diferencial:

$$\frac{dB}{dt} = (1 - \omega)\alpha I - \sigma B \quad (3.5)$$

Por lo tanto, el sistema de ecuaciones diferenciales que describe al modelo epidemiológico  $SIQR - B$  para la transmisión del cólera esta conformado por las ecuaciones (3.1), (3.2), (3.3), (3.4) y (3.5) es:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \Lambda - (1 - \omega)\frac{\beta_e B}{k + B}S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = (1 - \omega)\frac{\beta_e B}{k + B}S - (\varepsilon + \delta + \mu)I \\ \frac{dQ}{dt} = \varepsilon I - (n + \delta + \mu)Q \\ \frac{dR}{dt} = \eta Q - \mu R \\ \frac{dB}{dt} = (1 - \omega)\alpha I - \sigma B \end{array} \right. \quad (3.6)$$

## 3.2. Análisis del modelo SIQR-B

En esta sección se va a demostrar la existencia y positividad de las soluciones de las ecuaciones que describen al modelo, con lo cual se verifican la funcionalidad y viabilidad del modelo SIQR-B, desde la perspectiva epidemiológica y como sistema dinámico del modelo presentado, esto a través de demostrar la positividad de las soluciones del modelo y el análisis del modelo visto desde la perspectiva epidemiológica y como sistema dinámico no lineal. Algunas de estas demostraciones estan basadas en ideas utilizadas por Nyaberi y Malonza [12].

**Teorema 3.2.1.** *(Existencia y unicidad de las soluciones)*

*El sistema de ecuaciones diferenciales (3.6) de la forma  $X' = F(X)$  con*



$X = (S, I, Q, R, B)$ , sujeto a la condición inicial:

$$X(0) = X_0 = (S_0, I_0, Q_0, R_0, B_0) \geq 0$$

posee una única solución  $X(t) = (S(t), I(t), Q(t), R(t), B(t))$  para cualquier  $t > 0$ .

*Demostración.* Considerése el conjunto:

$$U = \mathbb{R}^5 - \{(S, I, Q, R, B) \in \mathbb{R}^5 | B = -k\}$$

el cual es un conjunto abierto con la topología usual de  $\mathbb{R}^5$ , además, la función  $F : U \rightarrow \mathbb{R}^5$  es de clase  $C^1$ . Por otro lado, cualquier condición inicial  $X_0$  tal que  $B_0 \geq 0$  va a pertenecer al conjunto  $U$ , así por el teorema A.0.1 se garantiza que el problema:

$$X' = F(X), \quad X(0) = X_0$$

tiene una única solución con  $t \in (0, \infty)$ , pues, tenemos que:

$$F(S, I, Q, R, B) = \begin{pmatrix} \Lambda - (1 - \omega)\beta_e \frac{B}{k+B} S - \mu S \\ (1 - \omega)\beta_e \frac{B}{k+B} S - (\varepsilon + \delta + \mu)I \\ \varepsilon I - (\eta + \delta + \mu)Q \\ \eta Q - \mu R \\ (1 - \omega)\alpha I - \sigma B \end{pmatrix}$$

Para tener existencia y unicidad global se debe probar que  $F$  es Lipschitz, esto se tiene ya que dados  $(S_1, I_1, Q_1, R_1, B_1)$  y  $(S_2, I_2, Q_2, R_2, B_2)$  con  $S_i, I_i, Q_i, R_i, B_i \geq 0$   $i \in \{1, 2\}$  se tiene que

$$\begin{aligned} & \|F(S_1, I_1, Q_1, R_1, B_1) - F(S_2, I_2, Q_2, R_2, B_2)\| = \\ & \left| \Lambda - (1 - \omega)\beta_e \frac{B_1}{k + B_1} S_1 - \mu S_1 - \Lambda + (1 - \omega)\beta_e \frac{B_2}{k + B_2} S_2 + \mu S_2 \right| + \\ & \left| (1 - \omega)\beta_e \frac{B_1}{k + B_1} S_1 - (\varepsilon + \delta + \mu)I_1 - (1 - \omega)\beta_e \frac{B_2}{k + B_2} S_2 + (\varepsilon + \delta + \mu)I_2 \right| + \\ & |\varepsilon I_1 - (\eta + \delta + \mu)Q_1 - \varepsilon I_2 + (\eta + \delta + \mu)Q_2| + \\ & |\eta Q_1 - \mu R_1 - \eta Q_2 + \mu R_2| + \\ & |(1 - \omega)\alpha I_1 - \sigma B_1 - (1 - \omega)\alpha I_2 + \sigma B_2| \end{aligned}$$

Agrupando y utilizando la desigualdad triangular se concluye

$$\begin{aligned} & \|F(S_1, I_1, Q_1, R_1, B_1) - F(S_2, I_2, Q_2, R_2, B_2)\| \leq \\ & (1 - \omega)\beta_e \left| \frac{B_1}{k + B_1} S_1 - \frac{B_2}{k + B_2} S_2 \right| + \mu |S_1 - S_2| + \\ & (1 - \omega)\beta_e \left| \frac{B_1}{k + B_1} S_1 - \frac{B_2}{k + B_2} S_2 \right| + (\varepsilon + \delta + \mu) |I_1 - I_2| + \varepsilon |I_1 - I_2| + \\ & (\eta + \delta + \mu) |Q_1 - Q_2| + \eta |Q_1 - Q_2| + \mu |R_1 - R_2| + (1 - \omega)\alpha |I_1 - I_2| + \\ & \sigma |B_1 - B_2| \end{aligned}$$

sin pérdida de generalidad supóngase que  $\frac{B_2}{k+B_2} \geq \frac{B_1}{k+B_1}$  luego

$$\begin{aligned} (1 - \omega)\beta_e \left| \frac{B_1}{k + B_1} S_1 - \frac{B_2}{k + B_2} S_2 \right| & \leq (1 - \omega) \frac{\beta_e B_2}{k + B_2} |S_2 - S_1| \\ & \leq (1 - \omega)\beta_e |s_2 - s_1| \quad \left( \text{ya que } \frac{B_2}{k + B_2} \leq 1 \right) \end{aligned}$$

por lo tanto

$$\begin{aligned} & \|F(S_1, I_1, Q_1, R_1, B_1) - F(S_2, I_2, Q_2, R_2, B_2)\| \leq \\ & 2(1 - \omega)\beta_e |S_1 - S_2| + \mu |S_1 - S_2| + (\varepsilon + \delta + \mu) |I_1 - I_2| + \varepsilon |I_1 - I_2| + \\ & (\eta + \delta + \mu) |Q_1 - Q_2| + \eta |Q_1 - Q_2| + \mu |R_1 - R_2| + (1 - \omega)\alpha |I_1 - I_2| + \\ & \sigma |B_1 - B_2| = \\ & (2(1 - \omega)\beta_e + \mu) |S_1 - S_2| + (2\varepsilon + \delta + \mu + (1 - \omega)\alpha) |I_1 - I_2| + \\ & (2\eta + \delta + \mu) |Q_1 - Q_2| + \mu |R_1 - R_2| + \sigma |B_1 - B_2| \leq \\ & \kappa (|s_1 - s_2| + |I_1 - I_2| + |Q_1 - Q_2| + |R_1 - R_2| + |B_1 - B_2|) \end{aligned}$$

siendo  $\kappa = \max\{2(1 - \omega)\beta_e + \mu, 2\varepsilon + \delta + \mu + (1 - \omega)\alpha, 2\eta + \delta + \mu, \mu, \sigma\}$   $\square$

Debido a que se está trabajando con un modelo poblacional, todas las soluciones de éste deben ser positivas o iguales a 0, lo cual lleva a probar el siguiente teorema.

**Teorema 3.2.2.** *Las soluciones  $(S(t), I(t), Q(t), R(t), B(t))$  del sistema (3.6) son no negativas para todo  $t \geq 0$  con condiciones iniciales no negativas.*

*Demostración.* Considérese el conjunto  $\mathcal{E}(v) = \{t|v(t) = 0\}$  con  $v \in \{S, I, Q, R, B\}$ . Entonces se tiene que:

$$\begin{aligned} \left. \frac{dS}{dt} \right|_{\mathcal{E}(S)} &= \Lambda \geq 0 \\ \left. \frac{dI}{dt} \right|_{\mathcal{E}(I)} &= (1 - \omega) \frac{\beta B}{\kappa + B} S \geq 0 \\ \left. \frac{dQ}{dt} \right|_{\mathcal{E}(Q)} &= \epsilon I \geq 0 \\ \left. \frac{dR}{dt} \right|_{\mathcal{E}(R)} &= \eta Q \geq 0 \\ \left. \frac{dB}{dt} \right|_{\mathcal{E}(B)} &= (1 - \omega) \alpha I \geq 0 \end{aligned}$$

Luego aplicando el lema A.1, cualquier solución del sistema (3.6)

$$(S(t), I(t), Q(t), R(t), B(t)) \in (\mathbb{R}_0^+)^5 \quad \text{para todo } t \geq 0$$

□

Para la demostración de los teoremas de las subsecciones 3.2.1 y 3.2.2 es de utilidad tener en cuenta que en el sistema de ecuaciones (3.6), la ecuación  $\frac{dR}{dt} = \eta Q - \mu R$  es la única que contiene términos dependientes de  $R$  y por lo tanto la solución a esta ecuación se podría hallar obteniendo las demás soluciones del sistema. Esto nos lleva a considerar el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales reducido:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k + B} S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k + B} S - (\epsilon + \delta + \mu) I \\ \frac{dQ}{dt} &= \epsilon I - (n + \delta + \mu) Q \\ \frac{dB}{dt} &= (1 - \omega) \alpha I - \sigma B \end{aligned} \right. \quad (3.7)$$

### 3.2.1. Puntos de equilibrio y número reproductivo básico

**Teorema 3.2.3.** *El punto de equilibrio libre de enfermedad del sistema de ecuaciones (3.7) es  $E^0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$*

*Demostración.* El punto de equilibrio libre de enfermedad abreviado (DFE), es la solución estacionaria del modelo en ausencia de la enfermedad. Por lo tanto igualando el sistema (3.7) a 0 y considerando que:

$$S = S^0, \quad I = I^0 = 0, \quad Q = Q^0 = 0 \quad y \quad B = B^0 = 0$$

Se obtiene que:

$$\begin{aligned} \Lambda - \mu S^0 &= 0 \\ S^0 &= \frac{\Lambda}{\mu} \end{aligned}$$

de donde,  $E^0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$  □

#### Número reproductivo básico

Para calcular el número reproductivo básico  $R_0$  del modelo SIQR-B, se considera el sistema de ecuaciones reducido:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} = (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k + B} S - (\varepsilon + \delta + \mu) I \\ \frac{dQ}{dt} = \varepsilon I - (n + \delta + \mu) Q \\ \frac{dB}{dt} = (1 - \omega) \alpha I - \sigma B \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Las ecuaciones del sistema (3.8) son aquellas que contienen flujo de la población infectada en el modelo. Siendo estas las necesarias para aplicar el método de la matriz de próxima generación descrito en la sección 2.1.4.

Aplicando el método mencionado al sistema (3.8) se tiene que:

$$f_i(I, Q, B) = \begin{bmatrix} (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k + B} S \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$v_i(I, Q, B) = \begin{bmatrix} (\varepsilon + \delta + \mu) I \\ (n + \delta + \mu) Q - \varepsilon I \\ \sigma B - (1 - \omega) \alpha I \end{bmatrix}$$

Por lo tanto

$$F(I, Q, B) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{(1 - \omega) \beta_e k S}{(k + B)^2} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

$$V(I, Q, B) = \begin{bmatrix} (\varepsilon + \delta + \mu) & 0 & 0 \\ -\varepsilon & (n + \delta + \mu) & 0 \\ -(1 - \omega) \alpha & 0 & \sigma \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

Evaluando (3.9) y (3.10) en el punto  $E^0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)$ , se obtiene:

$$F_0 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{(1 - \omega) \beta_e \Lambda}{k \mu} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

$$V_0 = \begin{bmatrix} (\varepsilon + \delta + \mu) & 0 & 0 \\ -\varepsilon & (\eta + \delta + \mu) & 0 \\ -(1 - \omega)\alpha & 0 & \sigma \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

La inversa de la matriz (3.12) está dada por:

$$V_0^{-1} = \frac{1}{\sigma(\eta + \delta + \mu)(\varepsilon + \delta + \mu)} \begin{bmatrix} \sigma(\eta + \delta + \mu) & \varepsilon\sigma & (\eta + \delta + \mu)(1 - \omega)\alpha \\ 0 & \sigma(\varepsilon + \delta + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & (\varepsilon + \delta + \mu)(\eta + \delta + \mu) \end{bmatrix}^T$$

de donde se obtiene:

$$V_0^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{(\varepsilon + \delta + \mu)} & 0 & 0 \\ \frac{\varepsilon}{(\eta + \delta + \mu)(\eta + \delta + \mu)} & \frac{1}{(\eta + \delta + \mu)} & 0 \\ \frac{(1 - \omega)\alpha}{\sigma(\varepsilon + \delta + \mu)} & 0 & \frac{1}{\sigma} \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

Por lo tanto, la matriz de próxima generación es igual a:

$$F_0 V_0^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e \Lambda}{k \mu \sigma (\varepsilon + \delta + \mu)} & 0 & \frac{(1 - \omega) \beta_e \Lambda}{k \mu \sigma} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

de donde el valor propio dominante de esta matriz es:

$$\rho(F_0 V_0^{-1}) = \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e \Lambda}{k \mu \sigma (\varepsilon + \delta + \mu)}$$

el cual corresponde al número reproductivo básico, es decir:

$$R_0 = \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e \Lambda}{k \mu \sigma (\varepsilon + \delta + \mu)} \quad (3.15)$$

**Teorema 3.2.4.** *Si  $R_0 > 1$ , entonces el punto de equilibrio endémico  $E^*$  es único.*

*Demostración.* Considérese el sistema de ecuaciones (3.7)

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \Lambda - (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k + B} S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = (1 - \omega) \frac{\beta_e B}{k + B} S - (\varepsilon + \delta + \mu) I \\ \frac{dQ}{dt} = \varepsilon I - (n + \delta + \mu) Q \\ \frac{dB}{dt} = (1 - \omega) \alpha I - \sigma B \end{array} \right.$$

Igualando a cero todas las derivadas anteriores, se obtiene el sistema de ecuaciones:

$$\Lambda - (1 - \omega) \frac{\beta_e B^*}{k + B^*} S^* - \mu S^* = 0 \quad (3.16)$$

$$(1 - \omega) \frac{\beta_e B^*}{k + B^*} S^* - (\varepsilon + \delta + \mu) I^* = 0 \quad (3.17)$$

$$\varepsilon I^* - (n + \delta + \mu) Q^* = 0 \quad (3.18)$$

$$(1 - \omega) \alpha I^* - \sigma B^* = 0 \quad (3.19)$$

donde  $(S^*, I^*, Q^*, B^*)$  representan el punto de equilibrio endémico. Gracias a las ecuaciones (3.18) y (3.19) anteriores, se obtienen ecuaciones para  $B^*$  y  $Q^*$  en términos de  $I^*$ , así:

$$B^* = \frac{(1 - \omega) \alpha}{\sigma} I^* \quad (3.20)$$

$$Q^* = \frac{\varepsilon I^*}{n + \delta + \mu} \quad (3.21)$$

Por otra parte, de (3.17) se obtiene :

$$(1 - \omega) \frac{\beta_e B^*}{k + B^*} S^* = (\varepsilon + \delta + \mu) I^* \quad (3.22)$$

Luego, reemplazando (3.22) en (3.16), se tiene lo siguiente:

$$\Lambda - (\varepsilon + \delta + \mu)I^* - \mu S^* = 0$$

De donde, despejando  $S^*$ , se tiene :

$$S^* = \frac{\Lambda - (\varepsilon + \delta + \mu)I^*}{\mu} \quad (3.23)$$

Finalmente, al usar (3.20) y (3.23) en (3.16), resulta una ecuación para determinar el valor de  $I^*$  así:

$$\Lambda - \left( \frac{(1-\omega) \frac{\beta_e(1-\omega)\alpha I^*}{\sigma}}{k + \frac{\beta_e(1-\omega)\alpha I^*}{\sigma}} \right) \left( \frac{\Lambda - (\varepsilon + \delta + \mu)I^*}{\mu} \right) - \mu \left( \frac{\Lambda - (\varepsilon + \delta + \mu)I^*}{\mu} \right) = 0$$

Es decir:

$$\frac{\beta_e(1-\omega)^2\alpha I^*}{\sigma k + \beta_e(1-\omega)\alpha I^*} \left( \frac{\Lambda - (\varepsilon + \delta + \mu)I^*}{\mu} \right) - (\varepsilon + \delta + \mu)I^* = 0$$

Claramente  $I^* = 0$  es solución de la ecuación anterior, sin embargo se debe satisfacer que  $S^*, B^*, Q^*, I^* > 0$  y en consecuencia:

$$\frac{\beta_e(1-\omega)^2\alpha}{\sigma k + \beta_e(1-\omega)\alpha I^*} (\Lambda - (\varepsilon + \delta + \mu)I^*) - (\varepsilon + \delta + \mu)\mu = 0$$

$$\Lambda - (\varepsilon + \delta + \mu)I^* - \frac{(\varepsilon + \delta + \mu)\mu\sigma k}{\beta_e(1-\omega)^2\alpha} - \frac{(\varepsilon + \delta + \mu)\mu I^*}{1-\omega} = 0$$

Así, despejando  $I^*$  se obtiene:

$$I^* = \frac{\Lambda - \frac{(\varepsilon + \delta + \mu)\sigma\mu k}{\beta_e(1-\omega)^2\alpha}}{(\varepsilon + \delta + \mu) \left( 1 + \frac{\mu}{1-\omega} \right)} \quad (3.24)$$

Como  $I^* > 0$ , se tiene de (3.24):



$$\frac{\Lambda - \frac{(\varepsilon + \delta + \mu)\sigma\mu k}{\beta_e\alpha(1-\omega)^2}}{(\varepsilon + \delta + \mu)\left(1 + \frac{\mu}{1-\omega}\right)} > 0$$

$$\Lambda - \frac{(\varepsilon + \delta + \mu)\sigma\mu k}{\beta_e\alpha(1-\omega)^2} > 0$$

$$\Lambda > \frac{(\varepsilon + \delta + \mu)\sigma\mu k}{\beta_e\alpha(1-\omega)^2}$$

$$\frac{\beta_e\alpha(1-\omega)^2}{(\varepsilon + \delta + \mu)\sigma\mu k}\Lambda > 1$$

donde la expresión algebraica en el lado izquierdo de la igualdad es el número reproductivo básico  $R_0$  y por lo tanto se obtiene  $R_0 > 1$ .  $\square$

### 3.2.2. Análisis de estabilidad

#### Estabilidad local punto de equilibrio libre de enfermedad

**Teorema 3.2.5.** *El punto  $E^0$  del sistema (3.7) es estable asintóticamente y localmente si  $R_0 < 1$  e inestable si  $R_0 > 1$ .*

*Demostración.* La matriz jacobiana del sistema (3.7) está dada por:

$$J(E) = \begin{bmatrix} \frac{-\beta_e B(1-\omega)}{k+B} - \mu & 0 & 0 & \frac{-\beta_e S k(1-\omega)}{(k+B)^2} \\ \frac{\beta_e B(1-\omega)}{k+B} & -(\varepsilon + \delta + \mu) & 0 & \frac{\beta_e S k(1-\omega)}{(k+B)^2} \\ 0 & \varepsilon & -(\eta + \delta + \mu) & 0 \\ 0 & (1-\omega)\alpha & 0 & -\sigma \end{bmatrix} \quad (3.25)$$

Evaluando en  $E^0$ :

$$J(E^0) = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & 0 & \frac{-(1-\omega)\Lambda\beta_e}{\mu k} \\ 0 & -(\varepsilon + \delta + \mu) & 0 & \frac{(1-\omega)\Lambda\beta_e}{\mu k} \\ 0 & \varepsilon & -(\eta + \delta + \mu) & 0 \\ 0 & (1-\omega)\alpha & 0 & -\sigma \end{bmatrix} \quad (3.26)$$

Para que el sistema sea local y asintóticamente estable se debe cumplir que todos sus valores propios sean negativos. Ahora bien, la ecuación característica de  $J(E^0)$ , está dada por:

$$\begin{vmatrix} -\mu - \lambda & 0 & 0 & \frac{-(1-\omega)\Lambda\beta_e}{\mu k} \\ 0 & -(\varepsilon + \delta + \mu) - \lambda & 0 & \frac{(1-\omega)\Lambda\beta_e}{\mu k} \\ 0 & \varepsilon & -(\eta + \delta + \mu) - \lambda & 0 \\ 0 & (1-\omega)\alpha & 0 & -\sigma - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Es decir:

$$-(\mu + \lambda) \begin{vmatrix} -(\varepsilon + \delta + \mu) - \lambda & 0 & \frac{(1-\omega)\Lambda\beta_e}{\mu k} \\ \varepsilon & -(\eta + \delta + \mu) - \lambda & 0 \\ (1-\omega)\alpha & 0 & -\sigma - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

de donde:

$$\begin{aligned}
 & -(\mu + \lambda) [ -(\varepsilon + \delta + \mu + \lambda)(\eta + \delta + \mu + \lambda)(\sigma + \lambda) \\
 & + \frac{(1 - \omega)\Lambda\beta_e}{\mu k} (\eta + \delta + \mu + \lambda)(1 - \omega)\alpha ] = 0
 \end{aligned}$$

$$(\mu + \lambda)(\eta + \delta + \mu + \lambda) \left[ (\varepsilon + \delta + \mu + \lambda)(\sigma + \lambda) - \frac{(1 - \omega)\Lambda\beta_e}{\mu k} (1 - \omega)\alpha \right] = 0$$

Claramente los valores propios  $\lambda = -\mu$  y  $\lambda = -(\eta + \delta + \mu)$  tienen parte real negativa, resta ver que las soluciones de la ecuación

$$(\varepsilon + \delta + \mu + \lambda)(\sigma + \lambda) - \frac{(1 - \omega)^2\Lambda\beta_e\alpha}{\mu k} = 0$$

tengan parte real negativa, así:

$$\lambda^2 + (\varepsilon + \delta + \mu + \sigma)\lambda + \sigma(\varepsilon + \delta + \mu) - \frac{(1 - \omega)^2\Lambda\beta_e\alpha}{\mu k} = 0$$

Notese que este polinomio tiene la forma:

$$\lambda^2 + B\lambda + C = 0$$

Por lo tanto, sus raíces son:

$$\lambda = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4C}}{2}$$

Para satisfacer el objetivo es necesario que  $B > 0$ , lo cual claramente sucede, o bien que  $-B \pm \sqrt{B^2 - 4C} < 0$  cuando  $B^2 > 4C$ , es decir,  $\sqrt{B^2 - 4C} < B$ , se tiene entonces  $B^2 - 4C < B^2$ , lo que equivale a  $C > 0$ , de donde:

$$\sigma(\varepsilon + \delta + \mu) - \frac{(1 - \omega)^2\Lambda\beta_e\alpha}{\mu k} > 0$$

$$\frac{\sigma(\varepsilon + \delta + \mu)\mu k}{(1 - \omega)^2\Lambda\beta_e\alpha} > 1$$

$$\frac{1}{R_0} > 1$$

$$R_0 < 1$$

Y así, el sistema será local y asintóticamente estable si  $R_0 < 1$  e inestable si  $R_0 > 1$ .  $\square$

### Estabilidad global punto de equilibrio libre de enfermedad

Utilizando la idea de Castillo Chavez [49], el sistema de ecuaciones inicial puede escribirse de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= F(X, Z) \\ \frac{dZ}{dt} &= G(X, Z), \quad G(X, 0) = 0 \end{aligned}$$

Siendo  $X = S \in \mathbb{R}$  y  $Z = (I, Q, B) \in \mathbb{R}^3$ . Luego para que el sistema sea globalmente estable en el equilibrio libre de enfermedad, se debe cumplir que:

1.  $\frac{dX}{dt} = F(X, 0)$ ,  $X^0$  es globalmente estable asintóticamente.
2.  $G(X, Z) = WZ - \hat{G}(X, Z)$ ,  $\hat{G}(X, Z) \geq 0$ , para  $(X, Z) \in \Omega$ .

donde  $W = D_Z G(X^0, 0)$  es una  $M$ -matriz cuyos elementos fuera de la diagonal son positivos y representa al jacobiano de la función  $G(X, Z)$  vista como una función de  $Z$  para un valor de  $X$  constante, en este caso  $X = X^0$ .

**Teorema 3.2.6.** *El punto de equilibrio libre de enfermedad es globalmente estable asintóticamente para  $R_0 < 1$*

*Demostración.* Véase que en  $E^0$  el sistema satisface (3.16) y (3.17). En efecto, para que se satisfaga (3.16) se debe cumplir que  $\frac{dX}{dt} = F(X, 0)$ ,  $X^0$  sea globalmente estable asintóticamente, es decir,  $\frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu S$ ,  $S^0 = \frac{\Lambda}{\mu}$  sea globalmente estable asintóticamente, pero:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Lambda - \mu S \\
\frac{dS}{\Lambda - \mu S} &= dt \\
\frac{-\ln(\Lambda - \mu S)}{\mu} + C &= t \\
-\ln(\Lambda - \mu S) &= -\mu(t - C) \\
\Lambda - \mu S &= e^{-\mu(t-C)} \\
S &= \frac{\Lambda - e^{-\mu(t-C)}}{\mu} \\
S &= \frac{\Lambda - Ce^{-\mu t}}{\mu}
\end{aligned}$$

Y claramente  $S \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , luego  $S^0$  es globalmente estable asintóticamente.

Se tiene que:

$$W = D_Z G(X^0, 0)$$

$$\begin{aligned}
&= D_Z \begin{bmatrix} \frac{(1-\omega)\beta_e BS}{k+B} - (\varepsilon + \delta + \mu)I \\ \varepsilon I - (\eta + \delta + \mu)Q \\ (1-\omega)\alpha I - \sigma B \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} -(\varepsilon + \delta + \mu) & 0 & \frac{(1-\omega)\beta_e \Lambda}{\mu k} \\ \varepsilon & -(\eta + \delta + \mu) & 0 \\ (1-\omega)\alpha & 0 & -\sigma \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

Por lo tanto:

$$WZ = \begin{bmatrix} -(\varepsilon + \delta + \mu)I + \frac{(1 - \omega)\beta_e B \Lambda}{\mu k} \\ \varepsilon I - (\eta + \delta + \mu)Q \\ (1 - \omega)\alpha I - \sigma B \end{bmatrix}$$

Luego:

$$\hat{G}(X, Z) = -G(X, Z) + WZ$$

$$= - \begin{bmatrix} \frac{(1 - \omega)\beta_e B S}{k + B} - (\varepsilon + \delta + \mu)I \\ \varepsilon I - (\eta + \delta + \mu)Q \\ (1 - \omega)\alpha I - \sigma B \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -(\varepsilon + \delta + \mu)I + \frac{(1 - \omega)\beta_e B \Lambda}{\mu k} \\ \varepsilon I - (\eta + \delta + \mu)Q \\ (1 - \omega)\alpha I - \sigma B \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} -\frac{(1 - \omega)\beta_e B S}{k + B} + \frac{(1 - \omega)\beta_e B \Lambda}{\mu k} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Se debe cumplir que:

$$-\frac{(1 - \omega)\beta_e B S}{k + B} + \frac{(1 - \omega)\beta_e B \Lambda}{\mu k} \geq 0$$

$$\Lambda(k + B) - \mu k S \geq 0$$

$$\Lambda k - \mu k S + \Lambda B \geq 0$$

Pero  $\frac{\Lambda}{\mu} = S^0 > S$ , entonces la desigualdad se satisface.

Además se puede notar que la matriz  $W$  ya fue estudiada previamente, pues aparece como un bloque de la matriz  $J(E^0)$ , por lo tanto se puede afirmar que sus valores son negativos cuando  $R_0 < 1$ , terminando así la prueba.  $\square$

### Estabilidad local punto de equilibrio endémico

**Teorema 3.2.7.** *El punto de equilibrio endémico  $E^*$  del sistema inicial, es localmente estable asintóticamente cuando  $R_0 > 1$ .*

*Demostración.* En el teorema 3.2.5 se encontró  $J(E)$ , reemplazando en  $E^*$ , se tiene:

$$J(E^*) = \begin{bmatrix} \frac{-\beta_e B^*(1-\omega)}{k+B^*} - \mu & 0 & 0 & \frac{-\beta_e S^* k(1-\omega)}{(k+B^*)^2} \\ \frac{\beta_e B^*(1-\omega)}{k+B^*} & -(\varepsilon + \delta + \mu) & 0 & \frac{\beta_e S^* k(1-\omega)}{(k+B^*)^2} \\ 0 & \varepsilon & -(\eta + \delta + \mu) & 0 \\ 0 & (1-\omega)\alpha & 0 & -\sigma \end{bmatrix} \quad (3.27)$$

Para simplificar la notación se consideran las correspondencias:

- $X = \frac{\beta_e B^*(1-\omega)}{k+B^*}$
- $Y = \frac{\beta_e S^* k(1-\omega)}{(k+B^*)^2}$
- $L = (\varepsilon + \delta + \mu)$
- $M = (\eta + \delta + \mu)$
- $N = (1-\omega)\alpha$

entonces el respectivo polinomio característico es:

$$\begin{vmatrix} -X - \mu - \lambda & 0 & 0 & -Y \\ X & -L - \lambda & 0 & Y \\ 0 & \varepsilon & -M - \lambda & 0 \\ 0 & N & 0 & -\sigma - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$-(M + \lambda) \begin{vmatrix} -X - \mu - \lambda & 0 & -Y \\ X & -L - \lambda & Y \\ 0 & N & -\sigma - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$-(M + \lambda)[-(X + \mu + \lambda)[(L + \lambda)(\sigma + \lambda) - NY] - XNY] = 0$$

Distribuyendo y reuniendo términos semejantes, se obtiene la siguiente ecuación:

$$(M + \lambda)[\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3] = 0$$

donde :

1.  $a_1 = (X + \mu + L + \sigma)$
2.  $a_2 = (X\sigma + XL + \mu L + \mu\sigma + \sigma L - NY)$
3.  $a_3 = (XL\sigma + \mu L\sigma - YN\mu)$

Ahora bien, se debe ver que todas las raíces del polinomio  $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$  tienen parte real negativa, así utilizando el criterio de *Routh Hurwitz* enunciado en el apéndice A.0.2, se tiene:

$$\begin{vmatrix} 1 & a_2 & 0 \\ a_1 & a_3 & 0 \\ \frac{a_1a_2 - a_3}{a_1} & 0 & 0 \end{vmatrix}$$

Para que el sistema sea estable, se debe satisfacer que  $a_1, a_2, a_3 > 0$  y que  $a_1a_2 - a_3 > 0$ . Así:

$$a_1 = X + \mu + L + \sigma = \frac{\beta_e B^*(1 - \omega)}{k + B^*} + \mu + (\varepsilon + \delta + \mu) + \sigma > 0$$

Pues todos los números son positivos y se están sumando.



Por otro lado:

$$a_2 = a_2 = (X\sigma + XL + \mu L + \mu\sigma + \sigma L - NY)$$

donde  $\sigma L = (\varepsilon + \mu + \delta)\sigma$ , sin embargo de (3.22), se obtiene:

$$(\varepsilon + \mu + \delta)\sigma = \frac{(1 - \omega)\beta_e B^* S^*}{k + B^*} \frac{S^*}{I^*}$$

y por (3.19),  $\sigma = \frac{(1-\omega)\alpha I^*}{B^*}$ . Ahora bien, reemplazando:

$$\sigma L = \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e S^*}{k + B^*}$$

Por otra parte,

$$NY = \frac{(1 - \omega)\alpha(1 - \omega)\beta_e k S^*}{(k + B^*)^2} = \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e k S^*}{(k + B^*)^2}$$

Luego:

$$\begin{aligned} \sigma L - NY &= \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e k S^*}{(k + B^*)^2} (k + B^* - k) \\ &= \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e k S^* B^*}{(k + B^*)^2} > 0 \end{aligned}$$

Y así,  $a_2 > 0$ , por su parte, para  $a_3$ :

$$a_3 = (XL\sigma + \mu L\sigma - YN\mu) = XL\sigma + \mu(L\sigma - YN)$$

Como ya se vió que  $(L\sigma - YN) > 0$ , resta ver que  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ , lo cual se tiene, puesto que:

$$a_1 a_2 - a_3 = (X + \mu + L + \sigma)(X\sigma + XL + \mu L + \mu\sigma + \sigma L - NY) - XL\sigma - \mu L\sigma + N\mu Y$$

Al hacer las respectivas distribuciones y reunir términos semejantes, se

obtiene la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}
& X^2\sigma + X^2L + X\mu L + X\mu\sigma + X(\sigma L - NY) \\
& + \mu X\sigma + \mu XL + \mu^2L + \mu^2\sigma + \mu\sigma L \\
& + XL^2 + \mu L^2 + L(L\sigma - NY) \\
& + X\sigma^2 + XL\sigma + \mu\sigma L + \mu\sigma^2 + \sigma(\sigma L - NY) > 0
\end{aligned}$$

□

### Estabilidad global punto de equilibrio endémico

**Teorema 3.2.8.** *El punto de equilibrio endémico  $E^*$  es globalmente estable asintóticamente si  $R_0 > 1$*

*Demostración.* Considerése el siguiente sistema reducido de ecuaciones:

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - (1 - \omega)\frac{\beta_e B}{k + B}S - \mu S \quad (3.28)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \omega)\frac{\beta_e B}{k + B}S - (\varepsilon + \delta + \mu)I \quad (3.29)$$

$$\frac{dB}{dt} = (1 - \omega)\alpha I - \sigma B \quad (3.30)$$

En este caso, no se considera la ecuación para  $\frac{dQ}{dt}$  ya que esta se puede hallar en términos de las demás.

Ahora, considérese la siguiente función de Lyapunov:

$$L(S, I, B) = (S - S^*) + (I - I^*) + (B - B^*) - S^* \ln\left(\frac{S}{S^*}\right) - I^* \ln\left(\frac{I}{I^*}\right) - B^* \ln\left(\frac{B}{B^*}\right) \quad (3.31)$$

Se tiene que

$$\begin{aligned}\frac{\partial L}{\partial S} &= 1 - \frac{S^*}{S} \\ \frac{\partial L}{\partial I} &= 1 - \frac{I^*}{I} \\ \frac{\partial L}{\partial B} &= 1 - \frac{B^*}{B}\end{aligned}$$

Igualando a 0 se concluye:

$$1 - \frac{S^*}{S} = 0 \quad 1 - \frac{I^*}{I} = 0 \quad 1 - \frac{B^*}{B} = 0$$

luego,  $S = S^*$ ,  $I = I^*$  y  $B = B^*$  es un punto crítico de la función L, por su parte, construyendo la matriz Hessiana se infiere:

$$H(S, I, B) = \begin{pmatrix} \frac{S^*}{S^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{I^*}{I^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{B^*}{B^2} \end{pmatrix}$$

luego

$$H(S, I, B) = \begin{pmatrix} \frac{1}{S^*} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{I^*} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{B^*} \end{pmatrix}$$

Esta matriz es definida positiva, con lo cual, este punto es un mínimo, por lo tanto,  $L(S, I, B) \geq 0$  y  $L(S, I, B) = 0$  sí y sólo sí  $(S, I, B) = (S^*, I^*, B^*)$ .

Por otro lado, derivando la función (3.31) con respecto al tiempo, se tiene:

$$\frac{dL}{dt} = \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) \frac{dS}{dt} + \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \frac{dI}{dt} + \left(1 - \frac{B^*}{B}\right) \frac{dB}{dt} \quad (3.32)$$

Reemplazando (3.28), (3.29) y (3.30) en (3.32) se obtiene:

$$\begin{aligned}\frac{dL}{dt} &= (S - S^*) \left[ \frac{\Lambda}{S} - \frac{(1 - \omega)\beta_e B}{k + B} - \mu \right] \\ &+ (I - I^*) \left[ \frac{(1 - \omega)\beta_e B S}{I(k + B)} - (\varepsilon + \delta + \mu) \right] \\ &+ (B - B^*) \left[ (1 - \omega)\alpha \frac{I}{B} - \sigma \right]\end{aligned}$$

utilizando las fórmulas para  $E^* = (S^*, I^*, B^*)$  (3.23), (3.24) y (3.20) respectivamente, se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= (S - S^*) \left[ \frac{\Lambda}{S} - \frac{(1 - \omega)\beta_e B}{k + B} - \frac{\Lambda}{S^*} + \frac{(1 - \omega)\beta_e B^*}{k + B^*} \right] \\ &+ (I - I^*) \left[ \frac{(1 - \omega)\beta_e BS}{I(k + B)} - \frac{(1 - \omega)\beta_e B^* S^*}{I^*(k + B^*)} \right] \\ &+ (B - B^*) \left[ (1 - \omega)\alpha \frac{I}{B} - \sigma \right] \end{aligned}$$

Sumando y restando las expresiones entre corchetes, se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= (S - S^*) \left[ \frac{\Lambda(S^* - S)}{SS^*} + \frac{(1 - \omega)\beta_e [-kB - BB^* + kB^* + BB^*]}{(k + B)(k + B^*)} \right] \\ &+ \frac{(I - I^*)(1 - \omega)\beta_e}{II^*(k + B)(k + B^*)} [kI^*BS + I^*B^*BS - kIB^*S^* - IBB^*S^*] \\ &+ \frac{(B - B^*)(1 - \omega)\alpha}{BB^*} [IB^* - BI^*] \end{aligned}$$

Multiplicando y factorizando apropiadamente, se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= -\frac{\Lambda(S - S^*)^2}{SS^*} + \frac{(1 - \omega)\beta_e k(S - S^*)(B^* - B)}{(k + B)(k + B^*)} \\ &+ \frac{(1 - \omega)\beta_e (I - I^*)}{II^*(k + B)(k + B^*)} [kI^*BS + I^*B^*BS - kIB^*S^* - IBB^*S^*] \\ &+ \frac{(1 - \omega)\alpha(B - B^*)}{BB^*} [IB^* - BI^*] \end{aligned} \tag{3.33}$$

Sumando el segundo y tercer término de (3.33) se tiene:

$$\begin{aligned} & \frac{(1-\omega)\beta_e}{II^*(k+B)(k+B^*)} [kII^*(S-S^*)(B^*-B) + (I-I^*)kI^*BS \\ & + (I-I^*)I^*B^*BS - (I-I^*)kIB^*S^* - (I-I^*)IBB^*S^*] \end{aligned} \quad (3.34)$$

Reduciendo la expresión entre corchetes de (3.34), resulta:

$$[(k+B)B^*I(SI^* - S^*I) + (k+B^*)BI^*(S^*I - SI^*)] \quad (3.35)$$

Remplazando (3.35) en (3.33), se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\frac{\Lambda(S-S^*)^2}{SS^*} + \frac{(1-\omega)\beta_e B^*(SI^* - S^*I)}{I^*(k+B^*)} \\ & + \frac{(1-\omega)\beta_e B}{I(k+B)}(S^*I - SI^*) \\ & + \frac{(1-\omega)\alpha(B-B^*)(B^*I - BI^*)}{BB^*} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\frac{\Lambda(S-S^*)^2}{SS^*} + \frac{(1-\omega)\beta_e B^*}{I^*(k+B^*)} [I^*(S-S^*) - S^*(I-I^*)] \\ & + \frac{(1-\omega)\beta_e B}{I(k+B)} [-I(S-S^*) + S(I-I^*)] \\ & + \frac{(1-\omega)\alpha(B-B^*)}{BB^*} [I(B^*-B) + B(I-I^*)] \end{aligned}$$

De donde  $\frac{dL}{dt} \leq 0$  por lo tanto por el teorema de estabilidad de Lyapunov 2.2.2, el punto de equilibrio endémico  $E^*$  es globalmente estable asintóticamente

□

# Capítulo 4

## Implementación del modelo SIQR-B

En este capítulo se aplica el modelo determinístico SIQR, con el fin de observar la dinámica de la enfermedad del cólera en el tiempo. Esto, a través de la obtención de gráficas que describen el comportamiento de cada uno de los grupos poblacionales (variables S, I, Q, R, B), y analizar la efectividad de la campaña de educación y del tratamiento mediante cuarentena. El capítulo se divide en tres secciones: en la primera se realiza la simulación numérica del sistema de ecuaciones diferenciales 3.6, permitiendo comparar el análisis matemático desarrollado en el capítulo anterior, con las soluciones computacionales obtenidas. La segunda sección presenta el análisis de sensibilidad del número reproductivo básico  $R_0$ , el cual permite evaluar posibles políticas de control. En la tercera sección, se presenta una interfaz web diseñada para que el usuario pueda interactuar con el modelo y ver la dinámica de la enfermedad.

### 4.1. Simulación numérica

Esta sección presenta los resultados obtenidos tras solucionar el sistema de ecuaciones diferenciales 3.6 que describen al modelo estudiado. El algoritmo para lograr esto se implementa en *Python*, un lenguaje de programación de alto nivel, orientado a objetos, principalmente usado para el desarrollo web y de aplicaciones informáticas. Se utiliza la librería *scipy* y, en particular, el método numérico *Isoda* [50]. En primer lugar, se verifica la consistencia entre el análisis matemático en la sección 3.2 y las soluciones numéricas ob-

tenidas. En segundo lugar, se realizan simulaciones para diferentes valores del parámetro  $\omega$  y de esta manera se analiza la efectividad de las campañas de educación y del tratamiento mediante cuarentena.

Para el desarrollo de esta sección, se presenta la tabla 4.1 que describe los valores de los parámetros, los cuales fueron determinados en estudios previos a este y serán considerados en la simulación del modelo determinístico SIQR-B, también se asumen las condiciones iniciales  $S(0) = 10^5$ ,  $I(0) = 1$ ,  $Q(0) = 0$ ,  $R(0) = 0$  y  $B(0) = 10^3$ , y se considera como unidad de tiempo a  $t \in [0, 100]$  en días.

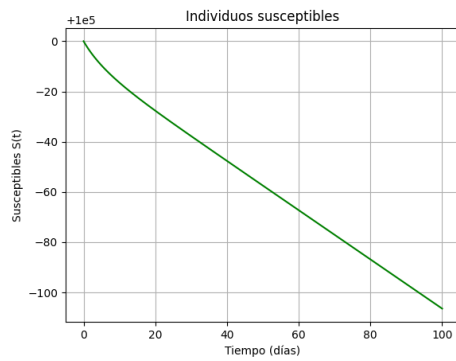
Parámetros	Valores	Unidades	Referencia
$\Lambda$	$3.4976 \times 10^{-1}$	/día	[51]
$\mu$	$1.3299 \times 10^{-5}$	/día	[51]
$\beta_e$	0.75	/día	[52]
$k$	$10^6$	células/ml	[53]
$\eta$	0.3	/día	[52]
$\delta$	0.015	/día	[54]
$\alpha$	10	células/(ml-día)	[55]
$\sigma$	0.23	/día	[54]
$\varepsilon$	0.3	/día	[52]
$\omega$	$0 \leq \omega < 1$		Se asume

Tabla 4.1: Valores de los parámetros del modelo SIQR-B

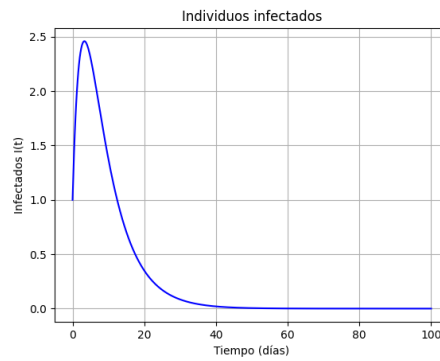
La primera parte de esta sección considera los siguientes casos para el número reproductivo básico  $R_0$ :  $R_0 < 1$  y  $R_0 > 1$ , teniendo en cuenta que la existencia o no de una epidemia depende de este umbral.

■ **Caso 1** ( $R_0 < 1$ )

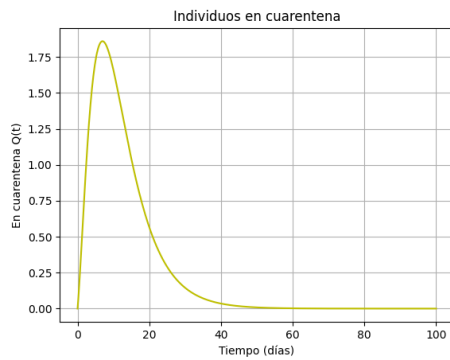
Para este caso se considera la tasa de exposición a la bacteria  $\beta_e = 0.015$ . Los demás parámetros y las condiciones iniciales se mantienen iguales. Se realiza la simulación para los individuos susceptibles, infectados, en cuarentena, recuperados y la concentración de la bacteria. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 4.1.



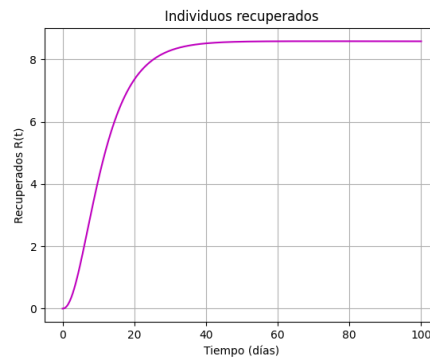
(a)



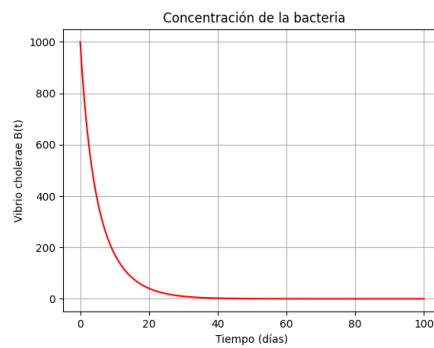
(b)



(c)



(d)



(e)

Figura 4.1: Dinámica de los compartimentos S,I,Q,R y B para  $\beta_e = 0.015$  ( $R_0 < 1$ )



En la figura 4.1b se puede observar que la población infectada parte con un valor inicial de una persona y alcanza un valor máximo cercano a 2.5 personas, decreciendo y estabilizándose en 0. Además, en la figura 4.1e la concentración de la bacteria parte de un valor de 1000 *células/ml* y decrece hasta estabilizarse en 0 en un tiempo menor a 30 días. Esto concuerda con el análisis matemático realizado en las subsecciones 3.2.1 y 3.2.2, donde se muestra que para  $R_0 < 1$  no hay epidemia y el sistema se estabiliza en el punto libre de enfermedad.

■ **Caso 2** ( $R_0 > 1$ )

Para este caso se consideran los valores de los parámetros descritos en la tabla 4.1 y las condiciones iniciales definidas anteriormente. Para estos valores, el número reproductivo básico resulta ser mayor que 1.

La figura 4.2 muestra las soluciones del modelo. Nótese que las curvas varían considerablemente con respecto al caso anterior, ya que en este escenario según lo demostrado en el capítulo anterior si hay epidemia cuando  $R_0 > 1$ . Esto lo evidencian las figuras 4.2b y 4.2e, donde la población infectada alcanza su valor máximo aproximadamente en 30.000 personas y la concentración de la bacteria crece rápidamente.

Ahora se realizan simulaciones para diferentes valores del parámetro omega ( $\omega$ ) y los valores de los demás parámetros descritos en la tabla 4.1, con el fin de observar el efecto de las campañas de educación y el tratamiento mediante cuarentena.

Los resultados obtenidos se presentan en la figura 4.3. Estos muestran que las campañas de educación y el tratamiento en cuarentena pueden reducir el número de personas infectadas y en cuarentena, así como la concentración de la bacteria. Esto significa que la población debe ser educada respecto a la infección por cólera y cómo prevenirla, especialmente en aquellos lugares donde no se tenga acceso a agua potable y un adecuado manejo de las aguas residuales.

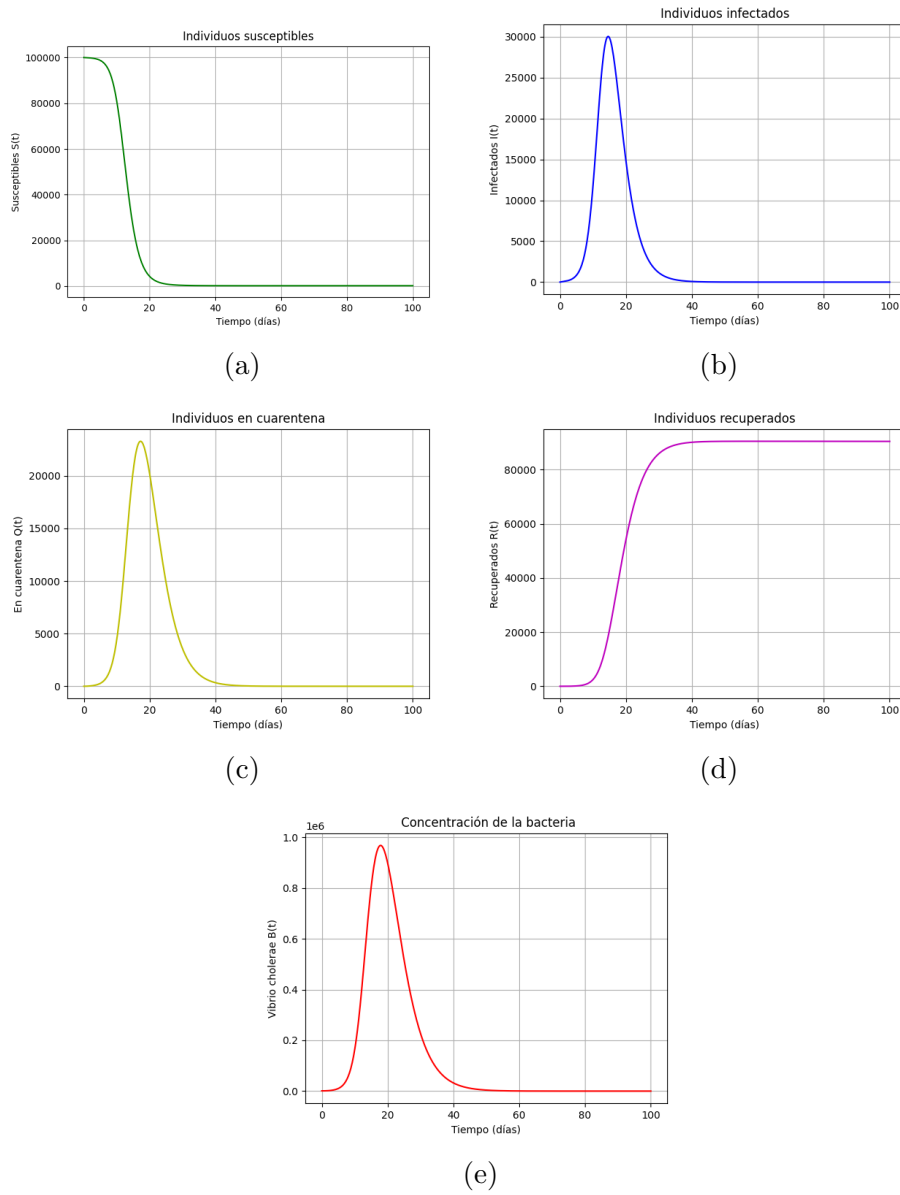


Figura 4.2: Dinámica de los compartimentos S,I,Q,R y B para  $\beta_e = 0.75$  ( $R_0 > 1$ )

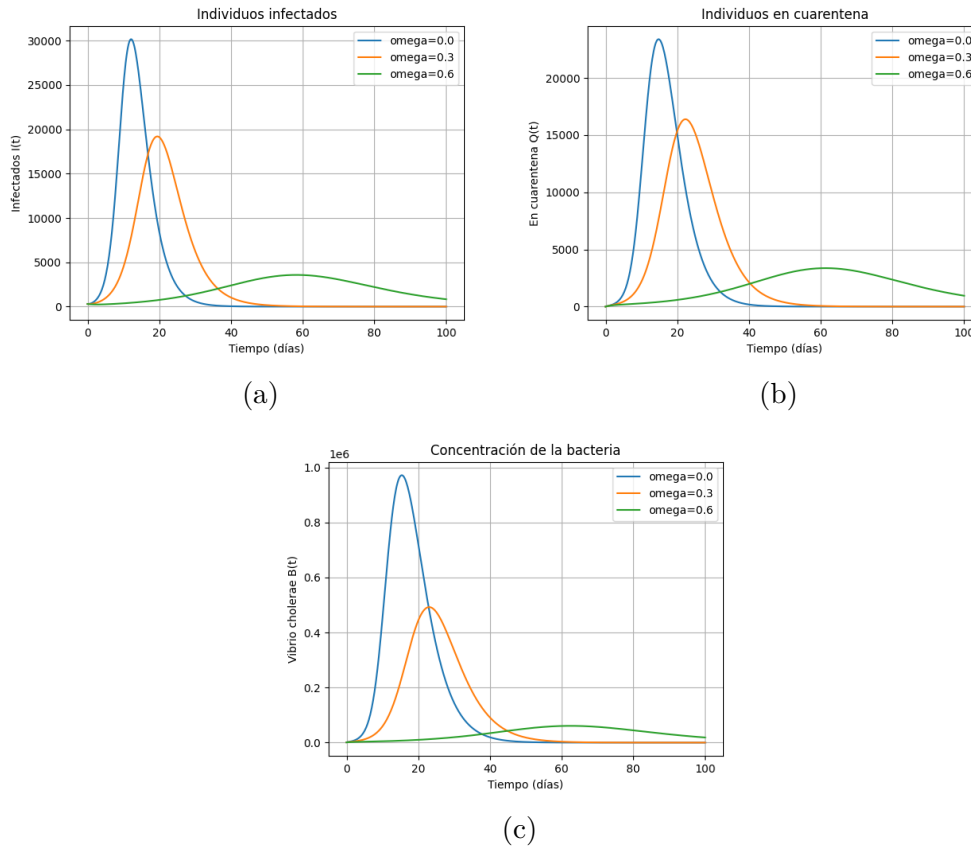


Figura 4.3: Efecto de las campañas de educación y tratamiento en los compartimentos I, Q y B

## 4.2. Análisis de sensibilidad

En esta sección se presenta el análisis de sensibilidad del número de reproductivo básico  $R_0$  con respecto a los parámetros que en este influyen. En particular, se calculan los índices de sensibilidad para determinar cual parámetro influye más en el valor de  $R_0$  tomando de referencia los valores en la literatura [52, 54, 55].

El análisis de sensibilidad se utiliza para determinar cuales parámetros influyen más en las soluciones del modelo. Así, al analizar un modelo epidemiológico, es de gran importancia reconocer que medidas de

control son las más eficaces [56]. Para esto se determina el índice de sensibilidad normalizado del parámetro, el cual está dado por:

$$\mathcal{Q}_p^P = \frac{p}{P} \frac{\partial P}{\partial p} \quad (4.1)$$

Donde  $P$  es el parámetro dependiente del parámetro  $p$  [57].

### Análisis de sensibilidad del número reproductivo básico $R_0$

Uno de los pilares importantes en las investigaciones epidemiológicas es determinar las estrategias necesarias para detener/mitigar la epidemia y prevenir futuros brotes. Siendo el número reproductivo básico  $R_0$  el umbral que determina la existencia o no de una epidemia, el mencionado objetivo se logra con la disminución de este valor [57]. Para esto se realiza un análisis de sensibilidad con respecto a los parámetros del que este depende.

El número reproductivo básico  $R_0$  del modelo SIQR-B que en este trabajo se analiza, está dado por:

$$R_0 = \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta_e \Lambda}{k \mu \sigma (\varepsilon + \delta + \mu)}$$

- Los índices de sensibilidad de  $R_0$  con respecto a los parámetros  $\alpha$  y  $\beta_e$  están dados por:

$$\mathcal{Q}_\alpha^{R_0} = \frac{\alpha}{R_0} \frac{\partial R_0}{\partial \alpha} = 1 > 0$$

$$\mathcal{Q}_{\beta_e}^{R_0} = \frac{\beta_e}{R_0} \frac{\partial R_0}{\partial \beta_e} = 1 > 0$$

Por lo tanto, el aumento de estos parámetros haría que el número reproductivo básico también aumente. Así, las medidas de control que se tomen, deben ir encaminadas a lograr que la tasa de exposición de los humanos a la bacteria ( $\beta_e$ ) y la tasa de contribución de la bacteria por parte de los infectados ( $\alpha$ ) disminuya.

- Los índices de sensibilidad de  $R_0$  con respecto a los parámetros  $\varepsilon$  y  $\delta$  están dados por:

$$Q_{\varepsilon}^{R_0} = \frac{\varepsilon}{R_0} \frac{\partial R_0}{\partial \varepsilon} = \frac{-\varepsilon}{\varepsilon + \delta + \mu} < 0$$

$$Q_{\delta}^{R_0} = \frac{\delta}{R_0} \frac{\partial R_0}{\partial \delta} = \frac{-\delta}{\varepsilon + \delta + \mu} < 0$$

Debido a que estos índices son negativos, para que el número reproductivo básico disminuya, estos deberían aumentar. Sin embargo, esto solo es factible para la tasa de infectados que entran a cuarentena ( $\varepsilon$ ), lo cual se lograría estableciendo medidas más eficaces para la indentificación de inviduos infectados. Por su parte, no es posible considerar el aumento del parámetro  $\delta$ , ya que este representa la tasa de muerte por cólera.

- Los índices de sensibilidad de  $R_0$  con respecto a los parámetros  $\sigma$  y  $\omega$  están dados por:

$$Q_{\sigma}^{R_0} = \frac{\sigma}{R_0} \frac{\partial R_0}{\partial \sigma} = -1 < 0$$

$$Q_{\omega}^{R_0} = \frac{\omega}{R_0} \frac{\partial R_0}{\partial \omega} = \frac{-2\omega}{1 - \omega} < 0$$

De esta manera, se podría investigar en adecuadas medidas de control para aumentar la tasa de muerte de la bacteria en el medio ambiente ( $\sigma$ ). Además, si se logra aumentar el efecto de las campañas de educación sobre la tasa de contagio por el medio ambiente ( $\omega$ ) disminuiría el número reproductivo básico.

Ahora bien, como se tienen los valores de los parámetros de la literatura [52, 54, 55] es posible determinar los valores exactos de estos índices. En las tablas 4.2 y 4.3 se muestran los respectivos valores.

Parámetros	$\beta_e$	$\alpha$	$\varepsilon$	$\delta$	$\sigma$
Índice de sensibilidad	1	1	-0.95	-0.048	-1

Tabla 4.2: Índices de sensibilidad de  $R_0$ 

En la tabla 4.2 se observa que los índices más sensibles para el número reproductivo básico  $R_0$  son  $\beta_e$ ,  $\alpha$  y  $\sigma$  seguidos de  $\varepsilon$  y  $\delta$ . Por lo tanto, resulta conveniente buscar estrategias de control que contribuyan a disminuir o a aumentar (dependiendo del caso) para detener o mitigar la epidemia. Por ejemplo, se podrían considerar las siguientes estrategias: vacunación, asegurar acceso a agua potable, buen manejo de las excretas, entre otras.

Por otra parte, como el parámetro  $\omega$  se asume ( $0 \leq \omega < 1$ ) en la tabla 4.3, se presentan los respectivos índices de sensibilidad dado el valor de  $\omega$ . Se puede observar que, para un valor de  $\omega$  aproximadamente mayor a 0.33, este sería el parámetro más sensible para  $R_0$ , generando la mayor influencia en la disminución de este valor. Esto, en términos epidemiológicos, se traduce en que las campañas de educación masivas resultan ser una óptima estrategia de control para disminuir la propagación del cólera.

Valor del parámetro $\omega$	0.1	0.3	0.4	0.6
Índice de sensibilidad	-0.22	-0.85	-1.33	-3

Tabla 4.3: Índices de sensibilidad de  $R_0$  con respecto a  $\omega$

### 4.3. Interfaz web con Streamlit

En esta sección se presenta la interfaz web desarrollada a través del lenguaje de programación *Python* y utilizando como base la librería *Streamlit* de código abierto que facilita la creación de aplicaciones web personalizadas para el machine learning y la ciencia de datos. Entre otras cosas, esta herramienta permite la transmisión de investigaciones y hallazgos con gráficos interactivos. Por lo tanto, la divulgación a través de todos los medios de comunicación disponibles, acerca de la forma cómo se propaga la enfermedad, su letalidad y formas de prevención son fundamentales para su control.

## Modelo epidemiológico SIQR-B para la transmisión del cólera

Para la transmisión del cólera, se considerará el modelo determinístico compartimental  $SIQR - B$ , el cual divide la población humana en cuatro compartimentos:  $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $Q(t)$ ,  $R(t)$  y un compartimento adicional  $B(t)$ , donde  $S(t)$  denota el número de individuos susceptibles de contraer la enfermedad en el tiempo  $t$ ,  $I(t)$  el número de individuos capaces de transmitirla, es decir, individuos infectados,  $Q(t)$  el número de individuos que se encuentran en cuarentena, por lo tanto ya no pueden transmitir la enfermedad,  $R(t)$  el número de individuos que han perdido la posibilidad de ser infectados, ya sea por adquirir inmunidad o por haber muerto como consecuencia de la enfermedad y  $B(t)$  que representa la concentración de la bacteria *Vibrio cholerae* en el agua contaminada.

#### Ecuaciones

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - (1 - \omega) \frac{\beta_c B}{k + B} S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = (1 - \omega) \frac{\beta_c B}{k + B} S - (\epsilon + \delta + \mu) I \\ \frac{dQ}{dt} = \epsilon I - (n + \delta + \mu) Q \\ \frac{dR}{dt} = \eta Q - \mu R \\ \frac{dB}{dt} = (1 - \omega) \alpha I - \sigma B \end{cases}$$

#### Diagrama de flujo

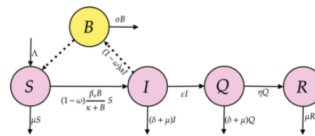


Figura 4.4: Presentación del modelo SIQR-B en la interfaz

La interfaz que se diseñó consiste de tres partes. La primera parte presenta el modelo epidemiológico compartimental  $SIQR - B$ , el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que lo definen y el diagrama de flujo. En la figura 4.4 se puede observar esta parte.



Figura 4.5: Elementos interactivos del modelo SIQR-B en la interfaz

En la figura 4.5 se observan que los parámetros y las condiciones iniciales del modelo SIQR-B son elementos interactivos. Después de establecer estos valores, se encuentra el botón “Simular”, dando clic en él, la interfaz genera las simulaciones de las dinámicas del modelo y calcula el número reproductivo básico  $R_0$  como se puede ver en la figura 4.6.

En resumen, esta interfaz permite evidenciar la respuesta de los estados del sistema, en función de los parámetros y condiciones iniciales



## Número reproductivo básico

$$R_0 = \frac{(1 - \omega)^2 \alpha \beta \epsilon \Lambda}{k \mu \sigma (\epsilon + \delta + \mu)} \quad R_0 = 1.7676985132148618e-05$$

## Simulación de las dinámicas del modelo

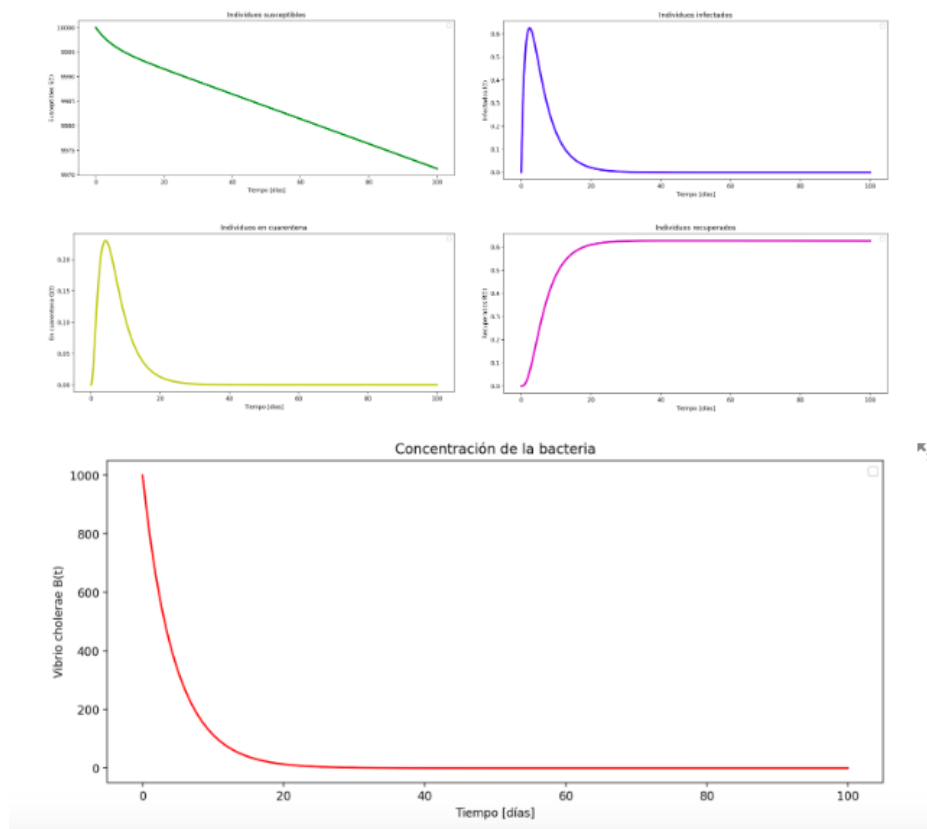


Figura 4.6: Resultados del modelo  $SIQR - B$  generados por la interfaz

del modelo. Además, se trata de una aplicación abierta y adaptativa, en la cual, el usuario puede utilizarlo como insumo en sus investigaciones o como divulgación científica. Para acceder se usa el enlace: [Interfaz Stramlit](#).

# Capítulo 5

## Conclusiones

En este trabajo se realizó el estudio y análisis del modelo determinístico SIQR aplicado a la transmisión del cólera. Como resultado, se obtuvo la comprobación de que, efectivamente, este modelo resulta útil para representar la dinámica de la propagación del cólera, dadas sus características epidemiológicas y las medidas de control que se pueden tomar.

Para lograr este resultado, en el capítulo 2 se estudiaron las bases matemáticas referentes a los modelos compartimentales y a los sistemas dinámicos, haciendo énfasis en el modelo compartimental SIQR y los sistemas dinámicos no lineales. También se hizo una aproximación médica e histórica al cólera. Con esto, se obtuvo la teoría necesaria para poder estudiar y analizar el modelo SIQR adaptado a esta enfermedad.

En el capítulo 3 se presentó el modelo SIQR-B, el cual se basa en el modelo propuesto por Nyaberi y Malonza [52]. También se realizó el análisis de éste, demostrando la existencia y positividad de las soluciones, estableciendo los puntos de equilibrio y el número reproductivo básico y realizando el análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio.

A partir de los resultados anteriores, en el capítulo 4 se implementaron simulaciones numéricas para solucionar el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales, donde se pudo observar que los resultados matemáticos del capítulo 3 son consistentes con los obtenidos mediante

simulación. Además, se diseñó una interfaz web que permite interactuar con el modelo.

El análisis de sensibilidad arrojó como resultado que el parámetro más influyente sobre el número reproductivo básico ( $R_0$ ) es el efecto de las campañas de educación sobre la tasa de contagio por el medio ambiente ( $\omega$ ). Este hecho puede obedecer a que, en la medida en que la población se educa en temas de prevención tales como lavado de manos, manejo correcto de las excretas, consumo de agua potable, aislamiento tras el contagio, reducen su exposición a la bacteria y, por lo tanto, el riesgo de contagio.

Teniendo en cuenta el estudio y análisis realizados en este trabajo, se sugiere, para futuras investigaciones, considerar un modelo  $SIQR - B$ , en el que una proporción de los infectados pueda recuperarse sin pasar por el compartimento de cuarentena. También se recomienda analizar la bifurcación del sistema cuando  $R_0 = 1$ .

La forma como está influyendo el cambio climático en la aparición de nuevas epidemias, en el brote de algunas que ya se creían extintas y en la generación de condiciones ideales, desde el punto de vista biológico para el resurgimiento de nuevos brotes de enfermedades de rápida propagación, como es el caso del cólera, sugieren considerar un modelo estocástico que incluya este factor aleatorio y que permita, bajo el trabajo interdisciplinario de epidemiólogos, matemáticos y estadísticos, ofrecer soluciones efectivas y oportunas a las entidades de salud.

# Apéndice A

## Teoremas adicionales

### **Teorema A.0.1. Teorema de existencia y unicidad**

Considerése el problema de valor inicial:

$$X' = F(X), \quad X(t_0) = X_0$$

donde  $X_0 \in \mathbb{R}^n$ . Si  $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es de clase  $C^1$ . Entonces, existe una única solución de este problema de valor inicial. Más precisamente, existe un  $a > 0$  y una única solución

$$X : (t_0 - a, t_0 + a) \rightarrow \mathbb{R}^n$$

de la ecuación diferencial que satisficela condición inicial  $X(t_0) = X_0$  [40].

### **Teorema A.0.2. Criterio de Routh-Hurwitz**

Dado el polinomio:

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

donde los coeficientes  $a_i$  son constantes reales,  $i = 1, \dots, n$ , se definen las  $n$  matrices de Hurwitz, usando los coeficientes  $a_i$  del polinomio característico:

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}$$

y

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix},$$

donde  $a_j = 0$  si  $j > n$  [40]. Todas las raíces del polinomio  $P(\lambda)$  son negativas o tienen parte real negativa si y solo si los determinantes de todas las matrices de Hurwitz son positivos:

$$\det(H_j) > 0, \quad j = 1, 2, \dots, n.$$

**Lema 1.** Sean  $\Omega \subset \mathbb{R} \times C^n$  un conjunto abierto,  $f_i \in C(\Omega, \mathbb{R})$ ,  $i = 1, \dots, n$ . Si

$$f_i|_{x_i(t)=0, X_t \in C_{+0}^n} \geq 0, \quad X_t = (x_{1t}, \dots, x_{nt}), \quad i = 1, \dots, n,$$

Entonces  $C_{+0}^n$  es el dominio invariante de las siguientes ecuaciones:

$$\dot{x}_i(t) = f_i(t, X_t), \quad t \geq \sigma, i = 1, \dots, n; \quad (\text{A.1})$$

si  $f_i|_{x_i(t)=0, X_t \in C_{-0}^n} \leq 0$ ,  $X_t = (x_{1t}, \dots, x_{nt})$ ,  $i = 1, \dots, n$ , entonces  $C_{-0}^n$  es el dominio invariante de la ecuación A.1 [58].

# Bibliografía

- [1] Cristhian Eduardo Hernández Flórez y Flór de María Cáceres Manrique. “Cólera, ¿se aproxima una nueva pandemia?” En: *Médicas UIS* 27 (ene. de 2014), págs. 67-83. ISSN: 0121-0319. URL: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192014000200008&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192014000200008&nrm=iso).
- [2] Sergio López-Moreno, Francisco Garrido-Latorre y Mauricio Hernández-Avila. “Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica”. En: *Salud Pública de México* 42 (2 mar. de 2000), págs. 133-143. URL: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6221>.
- [3] Pablo Amster. “La Matemática de las Epidemias”. En: *Revista de Educación Matemática* 35 (2 jul. de 2020), págs. 5-20. URL: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/REM/article/view/29726>.
- [4] Daniel Bernoulli. “Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l’inoculation pour la prévenir”. En: *Mém. Math. Phys. Acad. Roy. Sci. Paris* (1766). URL: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3558n/f220.image.r=daniel%20bernoulli>.
- [5] William Ogilvy Kermack y A. G. McKendrick. “A contribution to the mathematical theory of epidemics”. En: *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* 115 (772 ago. de 1927), págs. 700-721. ISSN: 0950-1207. DOI: 10.1098/rspa.1927.0118.

- [6] Fred Brauer, Pauline van den Driessche y Jianhong Wu, eds. *Mathematical Epidemiology*. Vol. 1945. Springer Berlin Heidelberg, 2008. ISBN: 978-3-540-78910-9. DOI: 10.1007/978-3-540-78911-6.
- [7] Maia Martcheva. *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Vol. 61. Springer US, 2015. ISBN: 978-1-4899-7611-6. DOI: 10.1007/978-1-4899-7612-3.
- [8] Gabriel García-Márquez. *El amor en los tiempos del cólera*. 1.<sup>a</sup> ed. Grupo Editorial Norma, 1985, págs. 1-409.
- [9] David Vásquez Awad, Luis María Murillo y Antonio Iglesias Gamarra. “HISTORIA DE PLAGAS Y PANDEMIAS”. En: *EL CÓLERA* 42 ((2) 226-239 jul. de 2020), págs. 226-239. URL: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1517>.
- [10] ACAPS. *SYRIA Cholera outbreak in the northeastern regions*. Sep. de 2022.
- [11] *Actualización epidemiológica Resurgimiento de cólera en Haití*. Organización Panamericana de la Salud (OPS), oct. de 2022. URL: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-resurgimiento-colera-haiti-14-octubre-2022>.
- [12] H. O. Nyaberi y D. M. Malonza. “Mathematical Model of Cholera Transmission with Education Campaign and Treatment Through Quarantine”. En: *Journal of Advances in Mathematics and Computer Science* (mayo de 2019), págs. 1-12. ISSN: 2456-9968. DOI: 10.9734/jamcs/2019/v32i330145.
- [13] Sandro Azaele et al. “Stochastic dynamics of cholera epidemics”. En: *Physical Review E* 81 (5 mayo de 2010), pág. 051901. ISSN: 1539-3755. DOI: 10.1103/PhysRevE.81.051901.
- [14] J. GANI y R. J. SWIFT. “Deterministic and Stochastic Models for the Spread of Cholera”. En: *The ANZIAM Journal* 51 (2 oct. de 2009), págs. 234-240. ISSN: 1446-1811. DOI: 10.1017/S1446181110000027.

- [15] Chayu Yang. “Mathematical Modeling, Analysis, and Simulation of Cholera Dynamics”. The University of Tennessee at Chattanooga, ago. de 2020.
- [16] Bogale Assefa Belayneh y Purnachandra Rao Koya. “A Mathematical Model Analysis for the Transmission Dynamics of Cholera with Control Strategy”. En: *Mathematical Modelling and Applications* 6 (3 2021), pág. 56. ISSN: 2575-1786. DOI: 10.11648/j.mma.20210603.11.
- [17] Flavio Finger et al. “The potential impact of case-area targeted interventions in response to cholera outbreaks: A modeling study”. En: *PLOS Medicine* 15 (2 feb. de 2018), e1002509. ISSN: 1549-1676. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002509.
- [18] Lauren D’Mello-Guyett et al. “Prevention and control of cholera with household and community water, sanitation and hygiene (WASH) interventions: A scoping review of current international guidelines”. En: *PLOS ONE* 15 (1 ene. de 2020), e0226549-. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226549>.
- [19] K.F. Gurski. “A sexually transmitted infection model with long-term partnerships in homogeneous and heterogenous populations”. En: *Infectious Disease Modelling* 4 (2019), págs. 142-160. ISSN: 24680427. DOI: 10.1016/j.idm.2019.05.002.
- [20] Hisashi Inaba e Hisashi Sekine. “A mathematical model for Chagas disease with infection-age-dependent infectivity”. En: *Mathematical Biosciences* 190 (1 jul. de 2004), págs. 39-69. ISSN: 00255564. DOI: 10.1016/j.mbs.2004.02.004.
- [21] Ana Lajmanovich y James A. Yorke. “A deterministic model for gonorrhoea in a nonhomogeneous population”. En: *Mathematical Biosciences* 28 (3-4 ene. de 1976), págs. 221-236. ISSN: 00255564. DOI: 10.1016/0025-5564(76)90125-5.
- [22] Christian L. Althaus et al. “Transmission dynamics of Chlamydia trachomatis affect the impact of screening programmes”. En: *Epidemics* 2 (3 sep. de 2010), págs. 123-131. ISSN: 17554365. DOI: 10.1016/j.epidem.2010.04.002.



- [23] Qurrota A'yuni Ar Ruhimat<sup>1</sup> e Imam Solekhdin<sup>2</sup>. “An Epidemic Model of Varicella with Vaccination”. En: ed. por Fuad Bahrul Ulum et al. University of Jember, sep. de 2016, págs. 351-355.
- [24] Fred Brauer, Carlos Castillo-Chavez y Zhilan Feng. *Mathematical Models in Epidemiology*. Vol. 69. Springer New York, 2019. ISBN: 978-1-4939-9826-5. DOI: 10.1007/978-1-4939-9828-9.
- [25] Pratchaya Chanprasopchai, I. Ming Tang y Puntani Pongsumpun. “SIR Model for Dengue Disease with Effect of Dengue Vaccination”. En: *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2018 (ago. de 2018), págs. 1-14. ISSN: 1748-670X. DOI: 10.1155/2018/9861572.
- [26] Isack E. Kibona y Cuihong Yang. “SIR Model of Spread of Zika Virus Infections: ZIKV Linked to Microcephaly Simulations”. En: *Health* 09 (08 2017), págs. 1190-1210. ISSN: 1949-4998. DOI: 10.4236/health.2017.98086.
- [27] Herbert Hethcote, Ma Zhien y Liao Shengbing. “Effects of quarantine in six endemic models for infectious diseases”. En: *Mathematical Biosciences* 180 (1-2 nov. de 2002), págs. 141-160. ISSN: 00255564. DOI: 10.1016/S0025-5564(02)00111-6.
- [28] Carlos [et.al] Castillo Chavez. *Modelos de la propagación de enfermedades infecciosas*. 2015.<sup>a</sup> ed. Universidad Autonoma de Occidente, 2015, págs. 7-12.
- [29] Takashi Odagaki. “Analysis of the outbreak of COVID-19 in Japan by SIQR model”. En: *Infectious Disease Modelling* 5 (2020), págs. 691-698. ISSN: 24680427. DOI: 10.1016/j.idm.2020.08.013.
- [30] Hongfan Lu et al. “Mathematical modeling and dynamic analysis of SIQR model with delay for pandemic COVID-19”. En: *Mathematical Biosciences and Engineering* 18 (4 2021), págs. 3197-3214. ISSN: 1551-0018. DOI: 10.3934/mbe.2021159.
- [31] Carla M. A. Pinto, J. A. Tenreiro Machado y Clara Burgos-Simón. “Modified SIQR model for the COVID-19 outbreak in several countries”. En: *Mathematical Methods in the Applied Sciences* (ene. de 2022). ISSN: 0170-4214. DOI: 10.1002/mma.8082.

- [32] Subrata Paul et al. “Dynamics of SIQR epidemic model with fractional order derivative”. En: *Partial Differential Equations in Applied Mathematics* 5 (jun. de 2022), pág. 100216. ISSN: 26668181. DOI: 10.1016/j.padiff.2021.100216.
- [33] Nicolas Bacaër. *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer London, 2011. ISBN: 978-0-85729-114-1. DOI: 10.1007/978-0-85729-115-8.
- [34] George Macdonald. *The Epidemiology and Control of Malaria*. Oxford University Press, 1957.
- [35] Fred Brauer. “Mathematical epidemiology: Past, present, and future”. En: *Infectious Disease Modelling* 2 (2 mayo de 2017), págs. 113-127. ISSN: 24680427. DOI: 10.1016/j.idm.2017.02.001.
- [36] Antoine Perasso. “An Introduction to The Basic Reproduction Number in Mathematical Epidemiology”. En: *ESAIM: Proceedings and Surveys* 62 (oct. de 2018), págs. 123-138. ISSN: 2267-3059. DOI: 10.1051/proc/201862123.
- [37] O. Diekmann y J.A.P. Heesterbeek. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. Vol. 5. John Wiley, 2000.
- [38] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek y J.A.J. Metz. “On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations”. En: *Journal of Mathematical Biology* 28 (4 jun. de 1990). ISSN: 0303-6812. DOI: 10.1007/BF00178324.
- [39] P. Van den Driessche y James Watmough. “Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission”. En: *Mathematical Biosciences* 180 (1-2 nov. de 2002), págs. 29-48. ISSN: 00255564. DOI: 10.1016/S0025-5564(02)00108-6.
- [40] Morris W Hirsch, Robert L Devaney y Stephen Smale. *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*. Elsevier, 2013. ISBN: 9780123820105. DOI: 10.1016/C2009-0-61160-0.

- [41] Lawrence Perko. *Differential equations and dynamical systems*. Ed. por J.E. Marsden, L. Sirovich y M. Golubitsky. 3a. Springer, 2000.
- [42] Shah M. Faruque, M. John Albert y John J. Mekalanos. “Epidemiology, Genetics, and Ecology of Toxigenic *Vibrio cholerae*”. En: *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 62 (4 dic. de 1998), págs. 1301-1314. ISSN: 1092-2172. DOI: 10.1128/MMBR.62.4.1301-1314.1998.
- [43] Ronnie G. Gavilán y Jaime Martínez-Urtaza. “Factores ambientales vinculados con la aparición y dispersión de las epidemias de *Vibrio* en América del Sur”. En: *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 28 (1 2011), págs. 109-115.
- [44] José A López-Portolés et al. “Identificación de una cepa de *Vibrio cholerae* O1 como responsable de casos de enfermedad diarreica aguda de sucesivos brotes de cólera en Guinea Ecuatorial”. En: *Enfermedades emergentes* 9 (3 2007), págs. 125-129.
- [45] Loune Viaud et al. *A Cholera Outbreak in a Haitian Prison Threatens to Kill Hundreds Within Days*. Oct. de 2022. URL: <https://www.thenation.com/article/world/haiti-prison-cholera-outbreak/>.
- [46] *Actualización epidemiológica - Cólera*. Organización Panamericana de la Salud, dic. de 2022. URL: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-colera-13-diciembre-2022>.
- [47] Fernando Serpa Flórez. “Historia del cólera en Colombia”. En: *Biomédica* 12 (3-4 dic. de 1992), pág. 95. ISSN: 0120-4157. DOI: 10.7705/biomedica.v12i3-4.2031.
- [48] Fabio Rivas Muñoz. “Cólera en Colombia. Descripción de algunos aspectos epidemiológicos a un año de diagnosticado el primer caso”. En: *Biomédica* 12 (3-4 dic. de 1992), pág. 109. ISSN: 0120-4157. DOI: 10.7705/biomedica.v12i3-4.2033.
- [49] Carlos Castillo-Chavez, Zhilan Feng y Wenzhang Huang. *On the Computation of  $R_0$  and its Role on Global Stability*. 2002. DOI: 10.1007/978-1-4757-3667-0\_13.

- [50] Pauli Virtanen et al. “SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python”. En: *Nature Methods* 17 (2020), págs. 261-272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [51] DANE. *Estadísticas Vitales*. Oct. de 2022. URL: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/nacimientos-y-defunciones>.
- [52] H. O. Nyaberi y D. M. Malonza. “Mathematical Model of Cholera Transmission with Education Campaign and Treatment Through Quarantine”. En: *Journal of Advances in Mathematics and Computer Science* (mayo de 2019), págs. 1-12. ISSN: 2456-9968. DOI: 10.9734/jamcs/2019/v32i330145.
- [53] Cláudia Torres Codeço. “Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir”. En: *BMC Infectious Diseases* 1 (1 dic. de 2001), pág. 1. ISSN: 1471-2334. DOI: 10.1186/1471-2334-1-1.
- [54] L. Mari et al. “Modelling cholera epidemics: the role of waterways, human mobility and sanitation”. En: *Journal of The Royal Society Interface* 9 (67 feb. de 2012), págs. 376-388. ISSN: 1742-5689. DOI: 10.1098/rsif.2011.0304.
- [55] Jin Wang y Chairat Modnak. “MODELING CHOLERA DYNAMICS WITH CONTROLS”. En: *CANADIAN APPLIED MATHEMATICS QUARTERLY* 19 (3 2011), págs. 255-273.
- [56] Y.M. Rangkuti, Firmansyah y A. Landong. “Sensitivity analysis of SEIR epidemic model of Covid 19 spread in Indonesia”. En: *Journal of Physics: Conference Series* 2193 (1 feb. de 2022), pág. 012092. ISSN: 1742-6588. DOI: 10.1088/1742-6596/2193/1/012092.
- [57] Sümeyye ÇAKAN. “Local Asymptotic Stability and Sensitivity Analysis of a New Mathematical Epidemic Model Without Immunity”. En: *Mathematical Sciences and Applications E-Notes* (mar. de 2022), págs. 50-62. ISSN: 2147-6268. DOI: 10.36753/mathenot.935016.

- [58] Xia Yang, Lansun Chen y Jufang Chen. “Permanence and positive periodic solution for the single-species nonautonomous delay diffusive models”. En: *Computers Mathematics with Applications* 32 (4 ago. de 1996), págs. 109-116. ISSN: 08981221. DOI: 10.1016/0898-1221(96)00129-0.