

Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería Electrónica

MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS Y VACUNACIÓN

Implementación y análisis de dos estrategias de
vacunación en el modelo *SEIR*

Autora:

Malen Etxeberria Etxaniz

Director:

Santiago Alonso Quesada

Codirector:

Manuel De la Sen Parte



Índice general

1. Introducción y objetivos	1
2. Marco teórico	3
2.1. Modelo epidemiológico <i>SEIR</i>	3
2.1.1. Equilibrio del sistema	5
2.1.2. Número reproductivo básico	6
2.2. Contención y prevención de epidemias	8
2.2.1. Estrategias de vacunación	8
2.2.2. Aislamiento y cuarentena	11
3. Formulación y análisis del modelo	13
3.1. Modelo <i>SEIR</i> con vacunación infantil	13
3.1.1. Estabilidad del equilibrio libre de enfermedad	13
3.1.2. Estabilidad del equilibrio endémico	16
3.2. Modelo <i>SEIR</i> con vacunación impulsiva	18
3.2.1. Solución periódica libre de enfermedad	18
3.2.2. Estabilidad de la solución periódica libre de enfermedad	19
4. Simulaciones numéricas	23
4.1. Vacunación infantil	23
4.1.1. Vacunación infantil con $q(S)$	25
4.2. Vacunación impulsiva	27
4.2.1. Estabilidad de la solución periódica y libre de enfermedad	28
4.2.2. Periodo óptimo	29
4.2.3. Vacunación impulsiva con $p(S)$	30
5. Conclusiones	33
5.1. Discusión de resultados	33
5.2. Valoración global y limitaciones	34

Capítulo 1

Introducción y objetivos

Los modelos epidemiológicos nacen de la aplicación de la modelización matemática a la epidemiología, y su principal objetivo es el estudio de la propagación de enfermedades. El uso de modelos epidemiológicos permite tanto comprender como predecir el desarrollo de las epidemias [1, Cap. 1], por lo que se trata de una herramienta de gran importancia para la epidemiología.

Uno de los primeros modelos epidemiológicos, el modelo *SIR*, fue desarrollado y estudiado por Kermack y McKendrick en 1927 [2]. Desde entonces se han llevado a cabo múltiples estudios e investigaciones desarrollando así nuevas variantes de dicho modelo, como el *SEIR* o el *SIS* [3, 4]. La elección de un modelo u otro depende de las características de la enfermedad que se modela, y así se han podido estudiar detalladamente casos como la epidemia de peste de Bombay en el año 1906 [5] o la actual pandemia del COVID-19 [6, 7, 8].

El empleo de los modelos epidemiológicos es de especial interés en el contexto de la salud pública, pues permite simular la aplicación de distintas campañas o estrategias de vacunación. Una de las más simples y comunes es la vacunación infantil [1, Cap. 8], pero también se han desarrollado estrategias más complejas como la vacunación impulsiva, que consiste en vacunar periódicamente a una proporción concreta de la población. En el contexto de los modelos epidemiológicos, los primeros estudios acerca de esta estrategia investigaron su impacto en el modelo *SIR* para el caso del sarampión y la poliomelitis [9, 10], y desde entonces se ha estudiado la aplicación de la vacunación impulsiva —y sus variantes— en más modelos y para más enfermedades, tales como el modelo *SEIR* y el cólera [11].

En este trabajo se estudia la aplicación de las estrategias de vacunación infantil e impulsiva en el modelo *SEIR*. El objetivo principal es demostrar, tanto de forma analítica como numérica, que las estrategias de vacunación estudiadas pueden conducir a la erradicación de una enfermedad endémica. Para ello se divide la parte central del trabajo en tres capítulos y se fija un objetivo secundario en cada uno de ellos, tal y como se especifica a continuación.

En primer lugar, el Capítulo 2 tiene como objetivo establecer las bases sobre las cuales se asienta el resto del trabajo. Se explica la formulación general del modelo *SEIR* —además de algunos conceptos importantes como el equilibrio y el número reproductivo básico— y se presentan las estrategias de vacunación infantil e impulsiva. Para completar el capítulo se explican brevemente el aislamiento, la cuarentena y otras medidas relacionadas.

En segundo lugar, el Capítulo 3 se dedica al análisis matemático de los modelos presentados en el capítulo anterior. El objetivo es estudiar la estabilidad de los puntos o las soluciones de equilibrio del sistema —tanto en el caso de la vacunación infantil como en el de la impulsiva—,

lo cual ayuda a comprender su comportamiento a largo plazo. En el caso de la estrategia de vacunación impulsiva, se debe trabajar con un sistema de coeficientes periódicos, y para ello se utiliza la teoría de Floquet.

Por último, en el Capítulo 4 se estudian las estrategias de vacunación infantil e impulsiva mediante simulaciones numéricas. En primer lugar se simula una enfermedad endémica mediante el modelo *SEIR*, y después se aplican las estrategias de vacunación mencionadas con el objetivo de erradicar la enfermedad o, por lo menos, suavizar su impacto. Para completar el capítulo se diseñan dos nuevos métodos de control modificando las estrategias presentadas; de este modo se intenta proponer nuevas estrategias que consigan erradicar la enfermedad con menores coberturas vacunales, lo cual suele ser interesante en el contexto de la logística de las campañas de vacunación. El código de los programas desarrollados para las simulaciones de este capítulo no se ha incluido en esta memoria, pero se encuentra en el repositorio [malenetxeberria/TFG-IngElec](https://github.com/malenetxeberria/TFG-IngElec) de GitHub.

Capítulo 2

Marco teórico

La epidemiología —del griego *epi* (sobre), *demos* (pueblo) y *logos* (estudio)— trata de estudiar la distribución y los factores determinantes de las enfermedades, y aplica ese estudio a su control y prevención. Integra procedimientos y técnicas de disciplinas como las ciencias biomédicas y las ciencias sociales [12], y se trata de un pilar fundamental dentro de la salud pública.

El empleo de modelos matemáticos, los *modelos epidemiológicos*, constituye una parte esencial de la epidemiología, pues es una excelente herramienta para el análisis y la predicción de la propagación de enfermedades. Asimismo, permiten simular las consecuencias de diferentes medidas de control —como las vacunas o la cuarentena— y así determinar la más adecuada.

Desde el punto de vista matemático, los modelos epidemiológicos más simples son deterministas y se formulan mediante sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, donde la variable independiente es el tiempo. Las variables que forman estos sistemas suelen cambiar según el modelo, pero siempre consisten en grupos o compartimentos¹ en los que se divide la población total a analizar. Este trabajo solamente hablará de este tipo de modelos; sin embargo existen diversas maneras de formularlos, por ejemplo, considerando la variable del tiempo discreta [13] en vez de continua —con sistemas de ecuaciones en diferencias—, o introduciendo elementos aleatorios, de manera que el modelo tenga una dinámica estocástica [14], lo cual es una aproximación más realista, pero también más complicada.

En lo que se refiere a las enfermedades, se trata el modelado de las enfermedades infecciosas² —tales como la gripe estacional, la varicela o el recentísimo COVID-19—, a pesar de que los modelos epidemiológicos no se limiten solamente a este tipo de enfermedades. No obstante, es en este caso donde el desarrollo ha sido mayor en las últimas décadas [1, Cap. 1], pues la propagación es un factor crucial en ellas y los modelos epidemiológicos ofrecen una muy buena herramienta para tratar con ella.

2.1. Modelo epidemiológico *SEIR*

El modelo que se estudia en este trabajo es el *SEIR*, un modelo que puede representar una gran cantidad de enfermedades, como la gripe estacional, el sarampión y la varicela [3]; y cuyo nombre se debe a las siglas de los compartimentos en los que se divide la población:

¹ De esta forma, algunos autores hablan de *modelos compartimentados*.

² A partir de este punto, siempre que se utilice el término *enfermedad* se hará referencia a las enfermedades infecciosas.

- **Susceptibles:** los individuos que no han contraído la enfermedad pero tienen riesgo de ello, pues no cuentan con los anticuerpos necesarios para hacerle frente.
- **Expuestos:** se trata del grupo de individuos que ya están infectados, pero que no son infecciosos aún, no pueden transmitir la infección. Este estado dura un periodo de tiempo limitado que varía según la enfermedad, y que se conoce como *periodo latente* [1, Cap. 2].
- **Infecciosos:** aquellos que están infectados y pueden transmitir la enfermedad.
- **Recuperados:** los individuos que han conseguido vencer a la enfermedad. El cuerpo genera inmunidad como respuesta adaptativa al agente infeccioso [15], por lo que un individuo recuperado no vuelve a ser susceptible.

Se considera que la población se mezcla de manera homogénea, que su distribución espacial es uniforme y que todos los individuos susceptibles tienen la misma probabilidad de ser infectados, lo cual simplifica el problema considerablemente.

La representación matemática del modelo *SEIR* que se considera en este caso³ viene dada por el sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{cases} \dot{S} = A - (\beta I + \mu)S \\ \dot{E} = \beta SI - (\mu + \sigma)E \\ \dot{I} = \sigma E - (\mu + \gamma + \alpha)I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R, \end{cases} \quad (2.1)$$

sujeto a una condición inicial dada por: $S(0) \geq 0$, $E(0) \geq 0$, $I(0) \geq 0$ y $R(0) \geq 0$. Las variables $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ indican la proporción de individuos (con respecto a la población total) que se encuentra en cada compartimento en un instante específico. Los parámetros son valores constantes y positivos relacionados bien con las características demográficas o bien con la infección. El Cuadro 2.1 muestra los símbolos utilizados para cada variable o parámetro, junto con una breve descripción.

Símbolo	Descripción
S	Proporción de individuos susceptibles
E	Proporción de individuos expuestos
I	Proporción de individuos infecciosos
R	Proporción de individuos recuperados
A	Proporción de nuevos individuos por unidad de tiempo
β	Tasa de transmisión
μ	Tasa de mortalidad
σ	Inverso del periodo latente
γ	Tasa de recuperación
α	Tasa de mortalidad causada por infección

Cuadro 2.1: Símbolos y descripciones de las variables y los parámetros del modelo *SEIR*.

La idea básica que reside tras este tipo de modelos es la de expresar el cambio con respecto al tiempo, el movimiento de los individuos de un compartimento a otro; que es, en esencia, el efecto que tiene la propagación de la enfermedad en la población. Así, se asume que:

³ No hay una única manera de formular los modelos, según las características de la población y la infección que se tengan en cuenta tendrá una forma u otra.

- En el compartimento de los susceptibles entran A individuos nuevos por unidad de tiempo, ya sea por nacimiento o por inmigración. βSI indica la proporción de contagios⁴, es decir, la proporción de individuos que dejan de ser susceptibles y que pasan a ser expuestos; y finalmente, μS es la proporción de individuos que mueren por causas no relacionadas con la infección, también por unidad de tiempo.
- Los βSI susceptibles contagiados pasan al compartimento de expuestos y se retiran del mismo una vez que haya pasado el periodo latente, es decir, se retiran σE individuos por unidad de tiempo. Naturalmente, también se han de considerar los μE de expuestos que mueren por causas no relacionadas con la infección.
- Finalizado el periodo latente, los σE expuestos pasan a ser infecciosos. γI es la proporción de individuos que superan la enfermedad y que, por tanto, pasan al compartimento de los recuperados; en cambio, αI representa a los individuos que mueren por la infección, y que son retirados de la población.
- Por último, en el compartimento de los recuperados entran γI individuos por unidad de tiempo, y se retiran μR debido a la mortalidad por causas no relacionadas con la infección.

De esta manera, en la siguiente figura se representa el esquema del modelo SEIR :

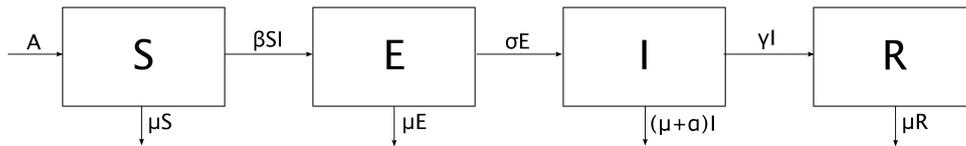


Figura 2.1: Representación gráfica del modelo SEIR.

2.1.1. Equilibrio del sistema

Una cuestión importante a analizar es si la enfermedad va a persistir en la población o si, en su defecto, desaparecerá progresivamente hasta su erradicación. El sistema (2.1) es un sistema dinámico, que evoluciona a medida que transcurre el tiempo hasta alcanzar un estado de equilibrio (donde $\dot{S} = \dot{E} = \dot{I} = \dot{R} = 0$), que determina el estado final del sistema y, por ende, si la enfermedad va a poder ser erradicada o no.

Así, se definen dos tipos de equilibrio. En primer lugar, se habla del *equilibrio libre de enfermedad* cuando la proporción de expuestos e infecciosos del equilibrio es cero, de forma que la enfermedad es erradicada. El sistema que hay que resolver para encontrar este punto de equilibrio es

$$\begin{cases} 0 = A - \mu S^0 \\ 0 = -(\mu + \sigma)E^0 \\ 0 = \sigma E^0 \\ 0 = -\mu R^0, \end{cases} \quad (2.2)$$

que se obtiene simplemente tomando $I = 0$ e igualando a cero todas las ecuaciones de (2.1),

⁴ β es el producto de la probabilidad de transmisión y la tasa de contacto entre susceptibles e infecciosos por cada individuo infeccioso. De este modo, el término βI es la *fuerza de infección* e indica la proporción de contagios por cada individuo susceptible y unidad de tiempo [1, Cap. 2].

y cuyo resultado es

$$\mathcal{E}Q^0 = (S^0, E^0, I^0, R^0) = \left(\frac{A}{\mu}, 0, 0, 0\right).$$

En segundo lugar, se dice que el sistema ha alcanzado el *equilibrio endémico* cuando la proporción de expuestos e infecciosos en equilibrio no es cero; el sistema a resolver en este caso es

$$\begin{cases} 0 = A - (\beta I^* + \mu)S^* \\ 0 = \beta S^* I^* - (\mu + \sigma)E^* \\ 0 = \sigma E^* - (\mu + \gamma + \alpha)I^* \\ 0 = \gamma I^* - \mu R^* . \end{cases} \quad (2.3)$$

y el punto de equilibrio endémico que se obtiene

$$\mathcal{E}Q^* = (S^*, E^*, I^*, R^*)$$

$$S^* = \frac{A}{\beta I^* + \mu} \quad E^* = \frac{\mu + \gamma + \alpha}{\sigma} I^* \quad I^* = \frac{A\sigma}{(\mu + \alpha)(\mu + \sigma + \alpha)} - \frac{\mu}{\beta} \quad R^* = \frac{\gamma}{\mu} I^* .$$

Además de encontrar los puntos de equilibrio del sistema, es importante analizar su estabilidad, es decir, la capacidad del sistema de permanecer en su equilibrio ante la aparición de pequeñas perturbaciones. En el contexto de la epidemiología, estas perturbaciones son pequeños brotes de la enfermedad, que desaparecen rápidamente si el punto de equilibrio libre de enfermedad del sistema es estable, o provocan que este empiece a evolucionar alejándose de dicho punto. Así, una gran parte del análisis matemático de los modelos epidemiológicos se centra en la estabilidad de los puntos de equilibrio, tal y como se hace en el Capítulo 3.

2.1.2. Número reproductivo básico

Uno de los parámetros más importantes de la epidemiología es el *número reproductivo básico* (R_0), que se define como el número promedio de casos secundarios causados por la entrada de un individuo infeccioso en una población totalmente susceptible [1, Cap. 2].

Existen varias técnicas para el cálculo del número reproductivo básico, y en este trabajo se mostrará el método de la siguiente generación [16], donde R_0 es el radio espectral de la *matriz de la siguiente generación*. Así, para construir esta matriz, en primer lugar, se definen

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta SI \\ 0 \end{pmatrix} \quad y \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\mu + \sigma)E \\ -\sigma E + (\mu + \gamma + \alpha)I \end{pmatrix},$$

donde \mathcal{F} es la *matriz de nuevos infectados*, que indica la proporción de nuevos infectados por unidad de tiempo en los compartimentos de los expuestos (primera fila de la columna) e infecciosos (segunda fila); y \mathcal{V} la *matriz de transición de compartimentos infectados*⁵. En segundo lugar, se forman las matrices

$$F = \left(\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j} \Big|_{\mathcal{E}Q^0} \right) \quad y \quad V = \left(\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} \Big|_{\mathcal{E}Q^0} \right),$$

donde $x = (E, I)$ es el vector compuesto por las variables de infectados —es decir, expuestos e

⁵ La entrada a un compartimento se representa con el signo negativo, y la salida con el positivo.

infecciosos— e $i, j = 1, 2$. Finalmente, la matriz de la siguiente generación viene dada por

$$G = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{A\beta\sigma}{\mu(\mu+\sigma)(\mu+\gamma+\alpha)} & \frac{A\beta}{\mu(\mu+\gamma+\alpha)} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (2.4)$$

y su radio espectral y, por lo tanto, el número reproductivo básico del sistema es

$$R_0 = \frac{A\beta\sigma}{\mu(\mu+\sigma)(\mu+\gamma+\alpha)}. \quad (2.5)$$

Naturalmente, a cada enfermedad le corresponde un valor de R_0 , pero también depende de las características demográficas de la población, ya que aparecen los parámetros A y μ . Esto significa que una misma enfermedad puede propagarse de manera diferente en dos poblaciones de características distintas, de forma que se suelen considerar rangos de R_0 en vez de valores concretos. De esta forma, se estima $R_0 = 3.5-6$ para la varicela, $R_0 = 10-12$ para la viruela y $R_0 = 16-18$ para el sarampión [1, Cap. 2].

El aspecto más importante del número reproductivo básico es que, por definición, determina la evolución de la enfermedad, es decir, si va a ser capaz de propagarse e invadir la población, o si va a desaparecer progresivamente hasta su erradicación. De este modo, si $R_0 < 1$ la proporción de nuevos infectados causado por cada individuo infeccioso será menor que uno y, por lo tanto, la infección irá disminuyendo hasta que la enfermedad desaparezca de la población (véase Figura 2.2). En cambio, si $R_0 > 1$ cada individuo infeccioso causa más de una nueva infección y la enfermedad termina propagándose e invadiendo la población (véase Figura 2.3). Este resultado fue estudiado por Kermack y McKendrick (1927) y es conocido como el *teorema umbral de la epidemiología* [1, Cap. 2].

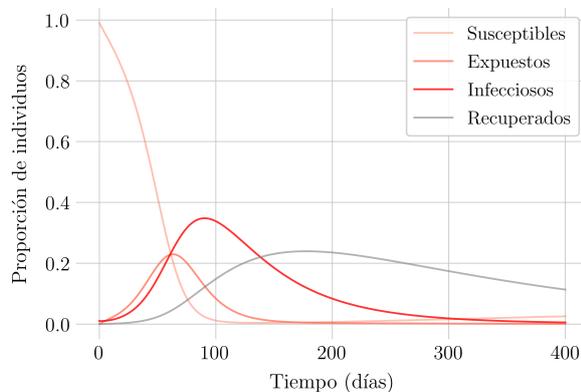


Figura 2.2: Evolución de un modelo SEIR. La condición inicial y los valores tomados para los parámetros son: $S(0) = 0.99$, $E(0) = 0$, $I(0) = 0.01$, $R(0) = 0$, $A = 2.5 \times 10^{-4}$, $\beta = 0.25$, $\mu = 0.005$, $\sigma = 0.05$, $\gamma = 0.01$, $\alpha = 0.003$. De este modo, el número reproductivo básico es $R_0 = 0.63$.

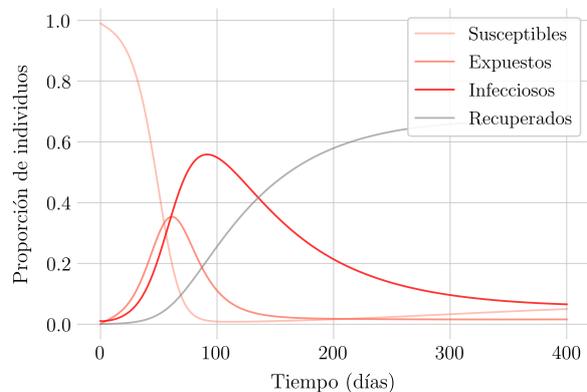


Figura 2.3: Evolución de un modelo SEIR. La condición inicial y los valores tomados para los parámetros son: $S(0) = 0.99$, $E(0) = 0$, $I(0) = 0.01$, $R(0) = 0$, $A = 10^{-3}$, $\beta = 0.25$, $\mu = 0.001$, $\sigma = 0.05$, $\gamma = 0.01$, $\alpha = 0.003$. De este modo, el número reproductivo básico es $R_0 = 17.5$.

Es importante remarcar que esto se refiere al caso en el que la población inicial es totalmente susceptible, tal y como considera la definición de R_0 ; sin embargo, esto no ocurre siempre, hay casos en los que algunos individuos son inmunes. Por lo tanto, el número promedio de nuevas infecciones por cada infeccioso es menor de lo que indica R_0 , y se define el número reproductivo efectivo [9], que viene dado por $R_{eff} = S(0) \times R_0$, donde $S(0)$ es la proporción de susceptibles inicial (pero puede considerarse también en cualquier otro instante). De esta manera, cuando

$R_{eff} < 1$ la enfermedad desaparece progresivamente, y cuando $R_{eff} > 1$ se propaga; en cambio, si $R_{eff} = 1$ significa que el número de infectados se mantiene constante, luego el sistema está en equilibrio endémico.

2.2. Contención y prevención de epidemias

Una *epidemia* ocurre cuando una enfermedad infecciosa se propaga rápidamente en una población específica y durante un periodo de tiempo relativamente corto, afectando a un gran número de personas de forma que supone un problema para la salud pública. Se habla de *pandemia* cuando la propagación tiene lugar en una amplia área geográfica [12]. En estas situaciones donde la salud de miles y miles de personas se encuentra en peligro, la toma de medidas para la contención —o, a ser posible, prevención⁶— de las epidemias es esencial.

Los modelos epidemiológicos permiten integrar elementos que simulen las diversas estrategias de control, para así comparar su eficacia y determinar la más adecuada en cada situación. Las principales medidas de control son las vacunas y el aislamiento o la cuarentena, cuyo objetivo es siempre minimizar la transmisión de la enfermedad. Además de los factores epidemiológicos, las limitaciones logísticas y económicas tienen un papel determinante en la elección de las estrategias de control [1, Cap. 8], por lo que los modelos epidemiológicos también deben considerar estos aspectos.

2.2.1. Estrategias de vacunación

Las vacunas contienen antígenos que provienen del virus o la bacteria causante de la infección y generan inmunidad (muy duradera) estimulando la producción de anticuerpos [15], evitando así tanto la transmisión de la enfermedad como la infección del individuo.

El uso de vacunas es principalmente una medida de prevención, pues reduce el número de individuos susceptibles de contraer una enfermedad concreta, lo cual evita su propagación y disminuye el riesgo de epidemia. En consecuencia, en el caso de una enfermedad endémica, se reduce progresivamente el número de susceptibles —y, por tanto, infectados— hasta llegar a su erradicación —en el caso más optimista—. Existen varios tipos de vacunas y estrategias de vacunación, que serán más o menos adecuadas dependiendo de las características de la enfermedad y de la población. A continuación se estudiarán dos de ellas.

Vacunación infantil

Como bien indica su nombre, esta estrategia consiste en vacunar a niños y recién nacidos, lo cual reduce considerablemente la proporción de individuos susceptibles, y se trata de la principal medida de prevención que se toma ante infecciones potencialmente peligrosas, como el sarampión o la poliomielitis [17].

Para la representación matemática de esta vacuna se usa el parámetro q , que multiplicado con A , representa la proporción total de recién nacidos que han sido vacunados por unidad de tiempo. Así, y considerando el modelo *SEIR* del sistema (2.1), qA recién nacidos pasan directamente al

⁶ Las medidas de *contención* son las que se toman durante un brote epidémico, cuando el número de infectados varía rápidamente —es decir, cuando el sistema está evolucionando—. En cambio, las medidas de *prevención* son las tomadas cuando la enfermedad se encuentra en un estado estable —es decir, que el sistema está en equilibrio—, y su principal objetivo es evitar posibles brotes epidémicos.

compartimento de recuperados —que son inmunes—, pues ya no son susceptibles de contraer la enfermedad. De este modo, el sistema que representa la incorporación de la vacuna es

$$\begin{cases} \dot{S} = (1 - q)A - (\beta I + \mu)S \\ \dot{E} = \beta SI - (\mu + \sigma)E \\ \dot{I} = \sigma E - (\mu + \gamma + \alpha)I \\ \dot{R} = qA + \gamma I - \mu R. \end{cases} \quad (2.6)$$

El número reproductivo básico del sistema es

$$R'_0 = \frac{(1 - q) A \beta \sigma}{\mu(\mu + \sigma)(\mu + \gamma + \alpha)} = (1 - q) R_0 \quad (2.7)$$

que se calcula mediante la matriz de la siguiente generación tal y como se ha hecho en el apartado anterior, y es simplemente el número R_0 del sistema (2.1) multiplicado por el factor $(1 - q)$. Como q debe ser positivo y menor que la unidad —pues indica una proporción—, el número reproductivo básico disminuye con la vacunación infantil, y esto demuestra su capacidad de reducir la propagación de la infección. Considerando el fenómeno de umbral, la enfermedad se erradicará si $R'_0 < 1$, de forma que se obtiene

$$q_c = 1 - 1/R_0, \quad (2.8)$$

que denota la proporción mínima de vacunas que se debe administrar (por unidad de tiempo) para que la enfermedad pueda ser erradicada⁷. A esto se le denomina *inmunidad colectiva*, porque no proporciona inmunidad solo a aquellos que hayan sido vacunados, a aquellos que no lo hayan sido también [12]. Como cabe esperar, para infecciones con un número reproductivo alto el número de vacunas que se ha de administrar es mayor, ya que q_c es una función creciente con respecto a R_0 .

A pesar de que se trate de un modelo muy simple, es un resultado esperanzador pues muestra que, efectivamente, la vacunación es una vía para alcanzar la erradicación de la enfermedad. Sin embargo, al considerar los valores R_0 de las enfermedades más peligrosas, la proporción mínima de vacunados para erradicar la enfermedad asciende hasta el 80-95 %, tal y como se muestra en la Figura 2.4. Alcanzar estos niveles de vacunación (por unidad de tiempo) puede presentar complicaciones tanto logísticas como económicas en muchas partes del mundo [18], lo cual lleva a investigar nuevas estrategias de vacunación.

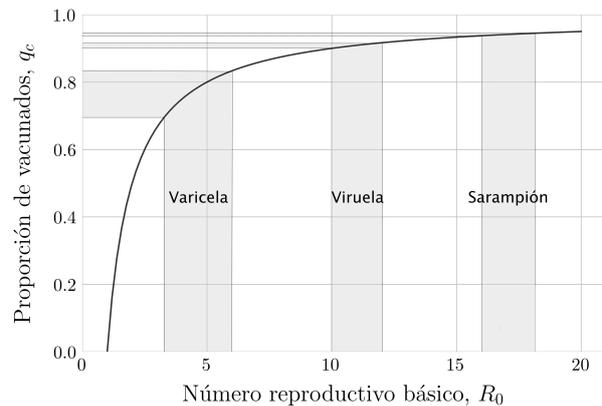


Figura 2.4: Representación de la proporción mínima de vacunados en función del número reproductivo básico. Se muestran los rangos de R_0 de la varicela, la viruela y el sarampión, y se puede observar que la proporción mínima de vacunados es considerablemente alta en los tres casos.

⁷ Se debe tener en cuenta que al considerar el fenómeno de umbral ($R'_0 < 1$) se asume que la población total del inicio es susceptible. Si esto no fuese así, se debe usar el número reproductivo efectivo (R_{eff}) de forma que se obtiene $q_c = 1 - 1/(R_0 \times S(0))$, lo cual es mas bajo que lo calculado en el caso anterior.

Vacunación impulsiva

Una alternativa al problema planteado es la vacunación impulsiva, que consiste en administrar la vacuna periódicamente a una proporción p de individuos susceptibles —en cualquier rango de edad, no solo a recién nacidos—. Las campañas de vacunación basadas en esta estrategia han demostrado su eficacia en el caso de la erradicación de la poliomelitis en América Latina, declarada en 1994 [9], o en la India, declarada en 2014 gracias al programa de inmunización *Pulse Polio* [19]. Además, los análisis teóricos demuestran que la vacunación impulsiva requiere una cobertura menor para alcanzar la erradicación [10], no como el 80-95 % que se requería en la infantil.

La incorporación de la vacuna impulsiva al modelo *SEIR* representado por (2.1) se hace mediante el sistema impulsivo

$$\begin{cases} \dot{S} = A - (\beta I + \mu)S \\ \dot{E} = \beta SI - (\mu + \sigma)E \\ \dot{I} = \sigma E - (\mu + \gamma + \alpha)I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R \end{cases} \quad t \neq nT \quad (2.9)$$

$$\begin{cases} S(nT) = (1 - p)S(nT^-) \\ E(nT) = E(nT^-) \\ I(nT) = I(nT^-) \\ R(nT) = R(nT^-) + pS(nT) \end{cases} \quad t = nT,$$

donde T indica el periodo de tiempo que transcurre entre dos pulsos y n es un número natural. Así, el sistema evolucionará igual que (2.1) para cualquier instante entre dos pulsos consecutivos; pero cuando la variable del tiempo coincida con un múltiplo del periodo T , pS individuos susceptibles serán vacunados y, por ende, pasarán al compartimento de los recuperados.

Considérese el caso de una enfermedad endémica que se intenta erradicar mediante una campaña de vacunación impulsiva. Puesto que se trata de un equilibrio endémico, la población total no es susceptible en el inicio y el número reproductivo efectivo es $R_{eff} = S(0) \times R_0$; como el sistema se encuentra en equilibrio $R_{eff} = 1$ y, por lo tanto, existe una proporción de individuos susceptibles para el cual la enfermedad es endémica:

$$S_c = 1/R_0. \quad (2.10)$$

La idea básica de esta estrategia de vacunación es mantener en todo momento la proporción de susceptibles por debajo de S_c , ya que así el número reproductivo efectivo es $R_{eff} < 1$ y la proporción de infectados disminuye constantemente —hasta erradicar la enfermedad, en el mejor de los casos—. Lo que reduce la proporción de susceptibles son las vacunas que se administran cada T unidades de tiempo; por ejemplo, si se tiene $p = 0.35$, después de cada pulso habrá un 35 % menos de individuos susceptibles. Sin embargo, S pronto empezará a aumentar debido a la entrada de nuevos individuos (no inmunes) a la población, pero mientras que no alcance a S_c la proporción de infectados seguirá bajando (aunque sea a una velocidad menor).

Se necesitará un nuevo pulso cuando S esté cerca de alcanzar S_c , pues así se mantendrá $S < S_c$ en todo momento [9]. De esta forma, el factor más importante en estos casos es el periodo T , ya que esto determina si las vacunas se administran antes o después de que S alcance S_c . Por lo tanto, el periodo debe ser lo suficientemente corto como para mantener $S < S_c$; pero

también es interesante distanciar los pulsos lo máximo posible —es decir, que T no sea demasiado corto— porque es lo más viable tanto logística como económicamente. Por consiguiente existe un periodo óptimo que reúne las dos características, es decir, el periodo máximo que es capaz de mantener la proporción de susceptibles por debajo de S_c .

2.2.2. Aislamiento y cuarentena

La vacunación ha demostrado ser una efectiva medida de prevención de epidemias, pero también puede llegar a presentar muchas dificultades, especialmente cuando la infección que se debe tratar es nueva y, por lo tanto, desconocida. Para que se puedan producir las vacunas, es fundamental conocer bien el agente infeccioso; y aunque este haya sido identificado, en muchas ocasiones se debe pasar por un largo proceso de investigación para desarrollar la vacuna adecuada.

Sin embargo, y sobre todo en los casos de epidemia, no se puede esperar todo ese tiempo y se deben tomar otro tipo de medidas de control: el aislamiento y la cuarentena. Ambos consisten en separar individuos del resto de la población, pero en el aislamiento se separan las personas cuya infección ha sido confirmada —ya sea por mostrar síntomas o por los resultados de pruebas médicas—, mientras que en la cuarentena todos los que hayan sido posiblemente expuestos, aunque no muestren síntomas [12]; de esta manera, se evita el contacto entre infecciosos y susceptibles, disminuyendo considerablemente el número de contagios.

La principal desventaja de estas medidas de control es la dificultad de identificar las personas expuestas e infecciosas, sobre todo cuando los síntomas de la infección son ambiguos o cuando el periodo de incubación⁸ es largo [1, Cap. 8]. Normalmente se identifica a los infectados mediante pruebas que son capaces de detectar la infección a pesar de que no haya síntomas; no obstante, en algunos casos la capacidad de realizar estas pruebas es baja [20], lo cual dificulta la detección de personas infecciosas, y además puede hacer que los datos oficiales —normalmente basados en los resultados de las pruebas— no se correspondan totalmente con la realidad.

Otra alternativa para detectar personas posiblemente infecciosas es el rastreo de contactos (*contact tracing* en inglés), que consiste en identificar lo más rápido posible todas las personas que hayan tenido algún tipo de contacto con una persona infecciosa, puesto que son estas las que más probabilidades tienen tanto de infectarse como de contagiar a terceros [21]. Después, se hace un seguimiento de todas estas personas y se toman las medidas de control necesarias (la cuarentena, por ejemplo), de forma que se evitan muchos de los contagios que podrían provocar.

El rastreo de contactos es una de las principales medidas tomadas en el caso de las enfermedades de transmisión sexual [1, Cap. 8], y también ha demostrado su eficacia al ser implementado en países como China o Corea del Sur para controlar la epidemia del COVID-19 [22, 23]. Sin embargo, se trata de un proceso complejo que requiere muchos medios y preparación⁹, por lo que en muchos casos no es viable y se recurre directamente al confinamiento¹⁰, además de la cuarentena y el aislamiento.

⁸ El *periodo de incubación* es el tiempo que transcurre entre la infección y la aparición del primer síntoma [12]. No se debe confundir con el periodo latente, pues en el periodo de incubación el individuo puede ser infeccioso (pero aún no tiene síntomas).

⁹ En el caso del COVID-19 se han desarrollado *apps* de rastreo de contactos que, además de algunas dificultades técnicas, han causado una gran controversia debido a la privacidad y la protección de datos personales, y esta es una de las razones por las que este tipo de medidas no han tenido buenos resultados en Europa [24].

¹⁰ El *confinamiento* es la separación y restricción de movimiento de todos los ciudadanos —aunque no hayan sido expuestos a la infección—, y viene impuesto por el gobierno; en cambio, la cuarentena y el aislamiento las impone el personal sanitario [25].

Capítulo 3

Formulación y análisis del modelo

En este capítulo se estudia y se analiza matemáticamente el modelo *SEIR* con las dos estrategias de vacunación presentadas en el capítulo anterior: la vacunación infantil y la impulsiva. Se obtienen los puntos o las soluciones de equilibrio de ambos sistemas y se estudia su estabilidad, ya que se trata de una propiedad importante desde el punto de vista epidemiológico. Sin embargo, y desde el punto de vista matemático, la razón principal por la que se analiza el equilibrio y su estabilidad es que los sistemas a investigar son no lineales. Normalmente es imposible hallar una solución analítica para este tipo de sistemas, y entonces se opta por estudiar la dinámica del sistema de forma cualitativa [26, Cap. 1], donde el equilibrio y su estabilidad son de gran importancia porque indican el comportamiento que tiene el sistema a largo plazo.

3.1. Modelo *SEIR* con vacunación infantil

Este apartado estudia la estabilidad del modelo *SEIR* con vacunación infantil representado por el sistema de ecuaciones (2.6), y comienza definiendo el concepto de *estabilidad*.

Definición 3.1.1 Considérese un sistema no lineal autónomo

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, t), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \in \mathbf{R}^n, \quad (3.1)$$

con un punto de equilibrio en $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$. Entonces se dice que el equilibrio es *estable en el sentido de Lyapunov* si para todo $\epsilon > 0$ y cualquier $t_0 \geq 0$, existe una constante $\delta(\epsilon, t_0) > 0$ tal que

$$\|\mathbf{x}(t_0) - \mathbf{x}^*\| < \delta \implies \|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}^*\| < \epsilon, \quad \text{para todo } t \geq t_0.$$

Esta definición se encuentra en la referencia [27, Sec. 3].

Definición 3.1.2 Considérese el sistema (3.1) y sea $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$ un punto de equilibrio estable en el sentido de Lyapunov. Entonces, se dice que el punto de equilibrio es *localmente asintóticamente estable* si existe una constante $\delta(t_0) > 0$ tal que

$$\|\mathbf{x}(t_0) - \mathbf{x}^*\| < \delta \implies \|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}^*\| \rightarrow 0, \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty.$$

Si la condición anterior se cumple para cualquier condición inicial $\mathbf{x}(t_0) \in \mathbf{R}^n$ se habla de *estabilidad global asintótica* [27, Sec. 3].

3.1.1. Estabilidad del equilibrio libre de enfermedad

En primer lugar se debe calcular el punto de equilibrio libre de enfermedad, y el sistema a resolver para encontrarlo es

$$\begin{cases} 0 = (1 - q)A - \mu S^0 \\ 0 = -(\mu + \sigma)E^0 \\ 0 = \sigma E^0 \\ 0 = qA - \mu R^0, \end{cases} \quad (3.2)$$

que se obtiene igualando a cero todas las ecuaciones de (2.6) y considerando $I = 0$, tal y como se ha hecho en el capítulo anterior; y de esta forma, el punto de equilibrio es

$$\mathcal{E}Q^0 = (S^0, E^0, I^0, R^0)$$

$$S^0 = \frac{1 - q}{\mu} A \quad E^0 = 0 \quad I^0 = 0 \quad R^0 = \frac{q}{\mu} A.$$

La estabilidad del sistema se analiza mediante el primer método de Lyapunov, que determina la estabilidad local de los sistemas no lineales autónomos (como el que se muestra en (2.6)) a partir de su aproximación lineal.

Teorema 3.1.3 (Primer método de Lyapunov) *Considérese el sistema no lineal autónomo (3.1) y sea $J|_{\mathbf{x}^*} = (\partial \mathbf{f} / \partial \mathbf{x})_{\mathbf{x}^*}$ la matriz jacobiana evaluada en el equilibrio. Entonces el punto de equilibrio es localmente asintóticamente estable si y sólo si todos los valores propios de $J|_{\mathbf{x}^*}$ tienen parte real negativa [27, Sec. 4].*

Demostración. La demostración de este teorema, además de una clasificación general de los puntos de equilibrio según los valores propios, se encuentra en [26, Cap. 5]. \square

Teorema 3.1.4 *El punto de equilibrio libre de enfermedad del sistema (2.6) es localmente asintóticamente estable si $R_0' < 1$.*

Demostración. La demostración se basa en el primer método de Lyapunov (Teorema 3.1.3). Así, en primer lugar se obtiene la matriz jacobiana, que viene dada por

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial S} & \frac{\partial f_1}{\partial E} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial R} \\ \frac{\partial f_2}{\partial S} & \frac{\partial f_2}{\partial E} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial R} \\ \frac{\partial f_3}{\partial S} & \frac{\partial f_3}{\partial E} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial R} \\ \frac{\partial f_4}{\partial S} & \frac{\partial f_4}{\partial E} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial R} \end{pmatrix}, \quad (3.3)$$

donde f_1, f_2, f_3 y f_4 son las funciones que forman el sistema (2.6), de forma que en este caso

$$J = \begin{pmatrix} -(\beta I + \mu) & 0 & -\beta S & 0 \\ \beta I & -(\mu + \sigma) & \beta S & 0 \\ 0 & \sigma & -(\mu + \alpha + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}. \quad (3.4)$$

En segundo lugar, se evalúa la matriz jacobiana en el punto de equilibrio libre de enfermedad $\mathcal{E}Q^0$ y se obtiene

$$J|_{\mathcal{E}Q^0} = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta S^0 & 0 \\ 0 & -(\mu + \sigma) & \beta S^0 & 0 \\ 0 & \sigma & -(\mu + \alpha + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}, \quad (3.5)$$

cuyos valores propios son

$$\begin{aligned}\Lambda_1 &= -\mu & \Lambda_2 &= -\mu \\ \Lambda_3 &= \frac{1}{2} \left[-(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) - \sqrt{(\alpha - \sigma)^2 + \gamma(\gamma + 2(\alpha - \sigma)) + 4\beta\sigma S^0} \right] \\ \Lambda_4 &= \frac{1}{2} \left[-(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) + \sqrt{(\alpha - \sigma)^2 + \gamma(\gamma + 2(\alpha - \sigma)) + 4\beta\sigma S^0} \right].\end{aligned}$$

Λ_1 y Λ_2 cumplen la condición de estabilidad, pues μ es una constante positiva; no obstante, en el caso de Λ_3 y Λ_4 es necesario analizar la raíz cuadrada y, por lo tanto, se define

$$D \equiv (\alpha - \sigma)^2 + \gamma(\gamma + 2(\alpha - \sigma)) + 4\beta\sigma S^0,$$

Si $D \leq 0$, Λ_3 y Λ_4 son complejos conjugados con parte real negativa, por lo que la condición de estabilidad se cumple y el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable. En cambio, si $D > 0$ —lo cual es más realista considerando los valores típicos de los parámetros en el contexto de la epidemiología— los valores propios son reales, y pueden ser tanto negativos como positivos:

$$\begin{aligned}\Re(\Lambda_3) &= -\frac{1}{2} \left[(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) + \sqrt{D} \right] \\ \Re(\Lambda_4) &= -\frac{1}{2} \left[(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) - \sqrt{D} \right].\end{aligned}$$

De este modo, para que sean negativos se deben satisfacer lo siguiente:

$$\begin{cases} (\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) + \sqrt{D} > 0, & \text{para } \Lambda_3 \\ (\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) - \sqrt{D} > 0, & \text{para } \Lambda_4; \end{cases}$$

la condición de Λ_3 es verdadera porque las constantes α , σ y γ son necesariamente positivas, pero no ocurre lo mismo con Λ_4 , de modo que se obtiene la condición

$$\begin{aligned}(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) &> \sqrt{D} \\ (\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu)^2 &> (\alpha - \sigma)^2 + \gamma(\gamma + 2(\alpha - \sigma)) + 4\beta\sigma \frac{1-q}{\mu} A \\ \frac{1}{\beta\sigma} \mu(\mu + \sigma)(\mu + \gamma + \alpha) &> (1-q) A,\end{aligned}\tag{3.6}$$

y recordando el número reproductivo básico que le corresponde al caso de la vacunación infantil (representado en la ecuación (2.7)),

$$1 > \frac{(1-q) A \beta \sigma}{\mu(\mu + \sigma)(\mu + \gamma + \alpha)} = R'_0.\tag{3.7}$$

Por lo tanto, cuando $R'_0 < 1$ todos los valores propios tienen parte real negativa y el sistema es localmente asintóticamente estable; de esta manera, se completa la demostración del teorema. Por último, se debe remarcar que esto no es un resultado particular para el sistema (2.6), y que se trata del teorema umbral de Kermack y McKendrick —de su primera parte—, que es válido para una gran variedad de modelos epidemiológicos¹. \square

¹ Por ejemplo, considerando $q = 0$ se obtiene $R_0 < 1$ para el sistema (2.1), el modelo SEIR sin ningún tipo de vacuna; por otro lado, Kermack y McKendrick obtuvieron este resultado para el modelo SIR [1, Cap. 2].

3.1.2. Estabilidad del equilibrio endémico

El sistema a resolver en este caso es

$$\begin{cases} 0 = (1 - q)A - (\beta I^* + \mu)S^* \\ 0 = \beta S^* I^* - (\mu + \sigma)E^* \\ 0 = \sigma E^* - (\mu + \gamma + \alpha)I^* \\ 0 = qA + \gamma I^* - \mu R^*, \end{cases} \quad (3.8)$$

y el punto de equilibrio endémico que se obtiene

$$\mathcal{EQ}^* = (S^*, E^*, I^*, R^*)$$

$$S^* = \frac{(1 - q)A}{\mu R'_0} \quad E^* = \frac{(1 - q)A}{\mu + \sigma} \left(1 - \frac{1}{R'_0}\right) \quad I^* = \frac{\mu}{\beta}(R'_0 - 1) \quad R^* = \frac{qA}{\mu} + \frac{\gamma}{\beta}(R'_0 - 1).$$

El procedimiento para estudiar la estabilidad del equilibrio endémico es el mismo que se ha seguido en el subapartado anterior, lo cual da lugar al siguiente teorema.

Teorema 3.1.5 *El punto de equilibrio endémico del sistema (2.6) es localmente asintóticamente estable cuando $R'_0 > 1$.*

Demostración. Al igual que en el caso anterior, esta demostración se basa en el primer método de Lyapunov. Por lo tanto, en primer lugar se evalúa la matriz jacobiana en el punto de equilibrio endémico \mathcal{EQ}^* ,

$$J|_{\mathcal{EQ}^*} = \begin{pmatrix} -\mu R'_0 & 0 & -\frac{(\mu + \sigma)(\mu + \gamma + \alpha)}{\sigma} & 0 \\ \mu(R'_0 - 1) & -(\mu + \sigma) & \frac{(\mu + \sigma)(\mu + \gamma + \alpha)}{\sigma} & 0 \\ 0 & \sigma & -(\mu + \gamma + \alpha) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}, \quad (3.9)$$

cuya ecuación característica es

$$\begin{aligned} & -(\mu + \Lambda) (-\mu(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \sigma)(R'_0 - 1) \\ & \quad + (\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \sigma)(\mu R'_0 + \Lambda) \\ & \quad - (\mu + \gamma + \alpha + \Lambda)(\mu + \sigma + \Lambda)(\mu R'_0 + \Lambda)) = 0. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Examinando el primer factor, es obvio que un valor propio es $\Lambda_1 = -\mu$, cuya parte real es negativa. Sin embargo, el cálculo del resto de valores propios no es tan simple y las expresiones que se obtienen son excesivamente largas e intrincadas, nada prácticas para el análisis de la estabilidad. Como alternativa se usa el criterio de Routh-Hurwitz, que permite determinar si la parte real de los valores propios es positiva o negativa sin tener que calcular su valor [28].

Así, como Λ_1 ya es conocido, el primer factor de (3.10) no se tiene en cuenta, por lo que la ecuación característica reducida es de tercer grado y se puede escribir de la siguiente forma:

$$a_0 \Lambda^3 + a_1 \Lambda^2 + a_2 \Lambda + a_3 = 0, \quad (3.11)$$

donde los coeficientes a_i para $i = 0, 1, 2, 3$ son

$$\begin{aligned} a_0 &= 1 \\ a_1 &= \mu R'_0 + 2\mu + \gamma + \alpha + \sigma \\ a_2 &= \mu R'_0 (2\mu + \gamma + \alpha + \sigma) \\ a_3 &= \mu (R'_0 - 1)(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \sigma). \end{aligned}$$

Los valores propios Δ_2 , Δ_3 y Δ_4 son las raíces de la ecuación (3.11), y para analizar su parte real, en primer lugar, se deben construir los determinantes

$$\begin{aligned} \Delta_0 &= a_0 = 1 \\ \Delta_1 &= a_1 = \mu R'_0 + 2\mu + \gamma + \alpha + \sigma \\ \Delta_2 &= \begin{vmatrix} a_1 & a_0 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 - a_3 \\ \Delta_3 &= \begin{vmatrix} a_1 & a_0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 0 & a_3 \end{vmatrix} = a_3 \Delta_2; \end{aligned}$$

en segundo lugar, se considera la secuencia $\Delta_0, \Delta_1, \Delta_2/\Delta_1, \Delta_3/\Delta_2$:

$$\begin{aligned} \Delta_0 &= 1 \\ \Delta_1 &= \mu R'_0 + 2\mu + \gamma + \alpha + \sigma \\ \frac{\Delta_2}{\Delta_1} &= a_2 - \frac{a_3}{a_1} \\ \frac{\Delta_3}{\Delta_2} &= a_3 = \mu (R'_0 - 1)(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \sigma). \end{aligned}$$

Según el criterio de Routh-Hurwitz, el número de raíces con parte real positiva es el número de cambios de signo en la secuencia anterior [28]. Como Δ_0 y Δ_1 son positivos, Δ_2/Δ_1 y Δ_3/Δ_2 tienen que serlo también para que no haya ningún valor propio con parte real positiva y, por ende, para que el punto de equilibrio endémico sea localmente asintóticamente estable.

Δ_3/Δ_2 es positivo si $R'_0 > 1$, pues las demás constantes son positivas. En cambio, para que Δ_2/Δ_1 sea positivo, se debe cumplir

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &> 0 \\ \mu R'_0 (2\mu + \gamma + \alpha + \sigma) + 3\mu(\mu + \gamma + \alpha + \sigma) + (\gamma + \alpha)^2 \\ &+ \sigma(\gamma + \alpha + \sigma) + \frac{(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \sigma)}{R'_0} > 0, \end{aligned} \quad (3.12)$$

lo cual no supone ninguna restricción para el sistema, pues la condición se satisface siempre porque todas las constantes que aparecen en ella son positivas. De este modo, se concluye que el equilibrio endémico es localmente asintóticamente estable cuando $R'_0 > 1$, y se demuestra la segunda parte del teorema umbral de Kermack y McKendrick. \square

3.2. Modelo SEIR con vacunación impulsiva

Este apartado estudia la estabilidad del modelo SEIR con vacunación impulsiva, representado por el sistema (2.9). Debido a la naturaleza impulsiva del modelo, en este caso no se habla de puntos de equilibrio, sino de soluciones periódicas. Hallar estas soluciones no es tan simple como calcular los puntos de equilibrio de un sistema no impulsivo, por lo que solo se trata la solución libre de enfermedad.

3.2.1. Solución periódica libre de enfermedad

Teorema 3.2.1 *Existe una solución periódica y libre de enfermedad para el sistema diferencial impulsivo (2.9) en el intervalo temporal $t_0 = (n-1)T \leq t \leq nT$:*

$$\tilde{E}(t) = \tilde{I}(t) = 0,$$

$$\begin{aligned} \tilde{S}(t) &= \frac{A}{\mu} \left[1 - \frac{p}{1 - (1-p)e^{-\mu T}} \left(e^{-\mu(t-t_0)} + (1 - e^{-\mu T}) \int_{t_0}^t \delta(t - nT) dt \right) \right], \\ \tilde{R}(t) &= \frac{A}{\mu} \frac{p}{1 - (1-p)e^{-\mu T}} \left(e^{-\mu(t-t_0)} + (1 - e^{-\mu T}) \int_{t_0}^t \delta(t - nT) dt \right). \end{aligned}$$

Demostración. Se considera el intervalo temporal $t_0 = (n-1)T \leq t \leq nT$ y se reescribe el sistema (2.9) de la siguiente manera:

$$\begin{cases} \dot{S} = A - (\beta I + \mu)S - pS(nT^-) \delta(t - nT) \\ \dot{E} = \beta SI - (\mu + \sigma)E \\ \dot{I} = \sigma E - (\mu + \gamma + \alpha)I \\ \dot{R} = \gamma I - \mu R + pS(nT^-) \delta(t - nT), \end{cases} \quad (3.13)$$

donde $\delta(t)$ es la función delta de Dirac. La solución libre de enfermedad implica $I(t) = 0$ e $\dot{I}(t) = 0$, de forma que el sistema a resolver para hallar esta solución es

$$\begin{cases} \dot{S} = A - \mu S - pS(nT^-) \delta(t - nT) \\ \dot{E} = -(\mu + \sigma)E \\ 0 = \sigma E \\ \dot{R} = -\mu R + pS(nT^-) \delta(t - nT), \end{cases} \quad (3.14)$$

donde la tercera ecuación determina que $E(t) = 0$ y la solución de la primera es

$$S(t) = c + (S^\dagger - c) e^{-\mu(t-t_0)} - p(c + (S^\dagger - c) e^{-\mu T}) \int_{t_0}^t \delta(t - nT) dt, \quad (3.15)$$

donde $c \equiv A/\mu$ y S^\dagger es la condición inicial del intervalo temporal e indica la proporción de susceptibles inmediatamente después del pulso $(n-1)$, es decir, $S^\dagger = S(t_0)$.

Por otro lado, la proporción de susceptibles en el siguiente pulso —el pulso n — se obtiene evaluando la ecuación (3.15) en el instante $t = nT$,

$$S(nT) = (1-p)(c + (S((n-1)T) - c) e^{-\mu T}); \quad (3.16)$$

y denominando $S_n = S(nT)$ y $S_{n-1} = S((n-1)T)$, se deduce la aplicación estroboscópica F ,

$$S_n = F(S_{n-1}) = (1-p)(c + (S_{n-1} - c)e^{-\mu T}). \quad (3.17)$$

El punto fijo de la aplicación es aquel que satisface la condición $S_* = F(S_*)$, y determina el valor S^\dagger de la solución periódica, pues indica que existe un ciclo de periodo T en la función $S(t)$ [10]. En el caso de F el punto fijo es único y viene dado por

$$S_* = \frac{c(1-p)(1 - e^{-\mu T})}{1 - (1-p)e^{-\mu T}}. \quad (3.18)$$

De esta manera, la solución periódica y libre de enfermedad que corresponde a la proporción de individuos susceptibles es

$$\tilde{S}(t) = c \left[1 - \frac{p}{1 - (1-p)e^{-\mu T}} \left(e^{-\mu(t-t_0)} + (1 - e^{-\mu T}) \int_{t_0}^t \delta(t - nT) dt \right) \right]. \quad (3.19)$$

Finalmente se obtiene $\tilde{R}(t)$ en función de (3.19), y para ello se considera $\dot{N} = A - \mu N - \alpha I$, la ecuación diferencial que corresponde a la población total. Como en el caso libre de enfermedad $I(t) = 0$, se obtiene $\dot{N} = A - \mu N$, cuya solución es

$$N(t) = \frac{A}{\mu} + \left(1 - \frac{A}{\mu} \right) e^{-\mu t}. \quad (3.20)$$

Así, considerando que cuando $t \rightarrow \infty$ el sistema converge a la solución periódica, se establece lo siguiente:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{A}{\mu} = \tilde{S}(t) + \tilde{R}(t), \quad (3.21)$$

lo cual permite calcular la solución periódica y libre de enfermedad que corresponde a la proporción de recuperados, y dar por finalizada esta demostración. \square

3.2.2. Estabilidad de la solución periódica libre de enfermedad

En este subapartado se investiga la estabilidad de la solución obtenida en el apartado anterior mediante un análisis basado en la teoría de Floquet, que permite estudiar la estabilidad de los sistemas periódicos lineales [29].

Definición 3.2.2 Considérese un sistema lineal, homogéneo y periódico

$$\dot{\mathbf{x}} = A(t) \mathbf{x} \quad (3.22)$$

donde $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^n$ y $A(t)$ es una matriz $n \times n$ de coeficientes periódicos, cuyo periodo es T . La solución general del sistema (3.22) es

$$\mathbf{x}(t) = \sum_i^n c_i e^{\mu_i t} \mathbf{p}_i(t), \quad (3.23)$$

donde las constantes c_i dependen de las condiciones iniciales, $\mathbf{p}_i(t)$ son funciones vectoriales periódicas (de periodo T) y μ_i son números complejos llamados *exponentes de Floquet*. Por último, se definen también los *multiplicadores de Floquet*, que vienen dados por $\rho_i = e^{\mu_i T}$ [29].

Definición 3.2.3 Sea $\mathbf{X}(t)$ la matriz fundamental del sistema (3.22). Entonces se dice que la matriz $\mathbf{X}(T)$ es la *matriz de monodromía* del sistema [10].

Lema 3.2.4 *Los valores propios de la matriz de monodromía son los multiplicadores de Floquet.*

Demostración. La demostración del lema se puede encontrar en [30, Cap. 1]. □

Teorema 3.2.5 (Estabilidad según Floquet) *El equilibrio del sistema (3.22) es estable si y solo si todos los exponentes de Floquet tienen parte real negativa o, equivalentemente, si el módulo de los multiplicadores de Floquet es menor que la unidad.*

Demostración. La demostración del teorema se encuentra en [30, Cap. 3]. □

Teorema 3.2.6 *La solución periódica y libre de enfermedad del sistema (2.9) es localmente estable si*

$$T(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) > \int_0^T \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)} dt,$$

donde $\tilde{S}(t)$ es la solución que corresponde a la proporción de individuos susceptibles.

Demostración. La demostración se basa en la teoría de Floquet (Teorema 3.2.5), y comienza linealizando el sistema (3.13) en torno a la solución periódica y libre de enfermedad. Para ello se considera

$$S(t) = \tilde{S}(t) + s$$

$$E(t) = \tilde{E}(t) + e$$

$$I(t) = \tilde{I}(t) + i$$

$$R(t) = \tilde{R}(t) + r$$

donde s , e , i y r son perturbaciones pequeñas en torno a dicha solución; así, las ecuaciones del sistema (3.13) se expanden en una serie de Taylor, y omitiendo los términos de orden alto —concretamente, los términos de orden superior al primero— se obtiene lo siguiente:

$$\begin{cases} \dot{s} = -\mu s - \beta\tilde{S}(t)i - p s(nT^-) \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - nT) \\ \dot{e} = \beta\tilde{S}(t)i - (\mu + \sigma)e \\ \dot{i} = \sigma e - (\mu + \gamma + \alpha)i \\ \dot{r} = \gamma i - \mu r + p s(nT^-) \sum_{n=0}^{\infty} \delta(t - nT), \end{cases} \quad (3.24)$$

donde $\tilde{S}(t)$ se conoce explícitamente (véase Teorema 3.2.1) y se debe tratar como un coeficiente periódico. Para simplificar el análisis a partir de este punto no se considera la cuarta ecuación, ya que gracias a la relación que establece la ecuación (3.21), es suficiente con demostrar la estabilidad de $S(t)$.

De este modo, se tiene un sistema lineal, periódico y homogéneo (cuando $t \neq nT$), tal como indica la ecuación (3.22); y la solución periódica y libre de enfermedad es localmente estable si el equilibrio de este sistema —el sistema (3.24)— es estable [10]. Esto último se demuestra con la teoría de Floquet, por lo que primero se debe obtener la matriz fundamental $\mathbf{X}(t)$, y después la de monodromía $\mathbf{X}(T)$.

La matriz fundamental es aquella cuyas columnas son soluciones linealmente independientes del sistema, luego para obtenerla se debe resolver (3.24) en el intervalo $0 \leq t \leq T$ y con la

condición inicial² $\mathbf{X}(0) = \mathbf{I}_n$. Una vez que se tenga $\mathbf{X}(t)$, se evalúa en el periodo T de forma que se obtiene la matriz de monodromía:

$$\mathbf{X}(T) = \begin{pmatrix} (1-p)e^{-\mu T} & 0 & 0 \\ 0 & \exp\left(-\frac{1}{2}\int_0^T P_+(t) dt\right) & 0 \\ 0 & 0 & \exp\left(-\frac{1}{2}\int_0^T P_-(t) dt\right) \end{pmatrix}, \quad (3.25)$$

donde $P_+(t)$ y $P_-(t)$ se definen de la siguiente manera:

$$P_+(t) \equiv \alpha + \sigma + \gamma + 2\mu + \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)}$$

$$P_-(t) \equiv \alpha + \sigma + \gamma + 2\mu - \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)}.$$

Tal como indica el Lema 3.2.4, los multiplicadores de Floquet son los valores propios de (3.25) que, al tratarse de una matriz diagonal, son directamente los elementos de la misma,

$$\Lambda_1 = (1-p)e^{-\mu T}$$

$$\Lambda_2 = \exp\left(-\frac{1}{2}\int_0^T (\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu + \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)}) dt\right)$$

$$\Lambda_3 = \exp\left(-\frac{1}{2}\int_0^T (\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu - \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)}) dt\right).$$

Según el Teorema 3.2.5, el equilibrio del sistema (3.24) es estable si el módulo de los multiplicadores de Floquet es menor que la unidad, por lo que el último paso de esta demostración consiste en analizar Λ_1 , Λ_2 y Λ_3 . Así, teniendo en cuenta que $0 \leq p \leq 1$ y $\mu > 0$, el valor propio Λ_1 satisface la condición de estabilidad; para que Λ_2 y Λ_3 lo hagan también, los exponentes deben ser negativos, y para ello se debe cumplir lo siguiente:

$$\begin{cases} T(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) > -\int_0^T \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)} dt, & \text{para } \Lambda_2 \\ T(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) > \int_0^T \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)} dt, & \text{para } \Lambda_3. \end{cases}$$

Puesto que $\tilde{S}(t)$ indica una proporción, su valor es positivo para todo t y, por lo tanto, el radicando que aparece en las dos condiciones que se acaban de mostrar también es positivo para todo t . En consecuencia, la condición de estabilidad de la solución periódica libre de enfermedad se puede escribir mediante una única ecuación:

$$T(\alpha + \sigma + \gamma + 2\mu) > \int_0^T \sqrt{(\alpha + \gamma - \sigma)^2 + 4\beta\sigma\tilde{S}(t)} dt, \quad (3.26)$$

donde $\tilde{S}(t)$ es la solución periódica y libre de enfermedad correspondiente a la proporción de individuos susceptibles (véase Teorema 3.2.1). Debido a su larga y complicada expresión, la solución analítica de la integral lo es también y, por consiguiente, se solucionará numéricamente en el siguiente capítulo. \square

² Esta condición inicial es un requisito de la teoría de Floquet [29].

Observación 3.2.7 Analizando la ecuación (3.26), parece que el periodo T ha de ser mayor que una cierta cantidad para que se satisfaga la condición de estabilidad. Sin embargo, se deduce que seguramente eso no es así, y que a medida que T aumente la condición se acerque a no cumplirse, puesto que el parámetro T aparece en los dos lados de la desigualdad. Esto es lógico porque, tal y como se ha explicado en el subapartado 2.2.1, si T aumenta demasiado la proporción S supera el valor crítico S_c , lo cual implica que la enfermedad comience a propagarse y, por ende, la no convergencia de la solución periódica libre de enfermedad. Para aclarar esto convendría expresar la ecuación (3.26) de manera que T solo aparezca en un lado de la desigualdad; no obstante, esto puede llegar a ser considerablemente complicado, por lo que se ha decidido trabajar directamente con la expresión mostrada en la ecuación (3.26).

Capítulo 4

Simulaciones numéricas

En este capítulo se continua el estudio del modelo epidemiológico *SEIR*, pero esta vez se hace mediante simulaciones numéricas, ya que esto permite tanto estudiar las características de los modelos como visualizar los conceptos teóricos presentados en el Capítulo 2. Los sistemas de ecuaciones se han implementado en Python, lo cual ha resultado relativamente simple gracias a la función `odeint` de la librería `scipy`, que resuelve sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias.

Los parámetros son una parte fundamental del modelo, pues determinan la enfermedad que describe el mismo. Debido a la gran cantidad de datos e información disponibles acerca de la pandemia de la que el mundo está siendo testigo, en este caso se han elegido los parámetros epidemiológicos¹ que corresponden al COVID-19, tal y como se muestra en el Cuadro 4.1. Pese a que aún no exista una vacuna para dicha enfermedad, se están realizando múltiples investigaciones y ensayos con el objetivo de desarrollarla, por lo que no es una idea descabellada estudiar las diferentes estrategias de vacunación en este contexto.

Parámetro	Valor	Fuente
β	0.57 persona · día ⁻¹	[6]
σ	0.13 día ⁻¹	[7]
γ	0.067 día ⁻¹	[8]
α	0.01 día ⁻¹	[8]

Cuadro 4.1: Valores de los parámetros epidemiológicos considerados.

4.1. Vacunación infantil

En este primer apartado se investiga el impacto de la vacunación infantil en la propagación de la enfermedad, y se intenta diseñar una estrategia de control óptima para reducir su prevalencia. Para ello se implementa el sistema (2.6) y se considera una población inicial de $N(0) = 4 \times 10^7$ habitantes, donde los parámetros demográficos² son $A = 0.005$ (persona · día)⁻¹ y $\mu = 0.005$ día⁻¹. Las condiciones iniciales son $S(0) = 1 - 1/N(0)$, $E(0) = 0$, $I(0) = 1/N(0)$ y $R(0) = 0$, tal y como se considera en la definición del número reproductivo básico.

¹ Los parámetros demográficos y las condiciones iniciales, así como las proporciones de vacunación y otros parámetros, se especifican más adelante.

² No son parámetros realistas para una población de humanos, sin embargo son adecuados para este apartado pues ponen de manifiesto las propiedades matemáticas que se quieren estudiar, lo cual facilita su visualización en las representaciones gráficas.

En primer lugar, se analiza la propagación sin considerar ningún tipo de medida de control. De este modo, en la Figura 4.1 se muestra la evolución del modelo *SEIR* sin vacunación ($q = 0$) y se observa que el sistema tiende al equilibrio endémico, donde la proporción de individuos infecciosos es $I^* = 0.05$. El número reproductivo básico es $R_0 = 6.7$, por lo que el equilibrio endémico es localmente asintóticamente estable, tal y como se indica en el Teorema 3.1.5. Así, se incorpora la vacunación infantil con el objetivo de reducir el valor de I^* en el equilibrio, o de erradicar la enfermedad, en el mejor de los casos.

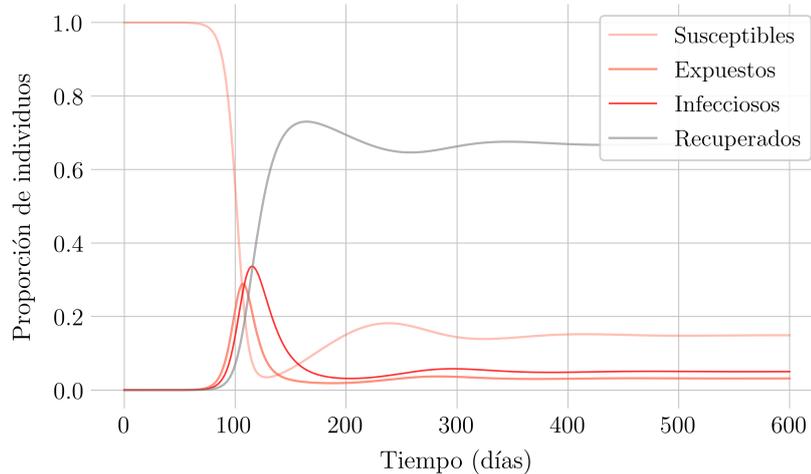


Figura 4.1: Evolución del modelo *SEIR* sin vacunación. Las condiciones iniciales y los parámetros demográficos son los indicados en el primer párrafo de este apartado, y los epidemiológicos se muestran en el Cuadro 4.1.

En la Figura 4.2 se representa la curva de los infecciosos para distintos valores de la proporción de vacunación. Tal y como se menciona en el subapartado 2.2.1, se puede observar que la prevalencia de la enfermedad —es decir, la proporción de infecciosos en el equilibrio— disminuye a medida que q aumenta. Sin embargo, solo la curva que corresponde a $q = 0.90$ tiende al equilibrio libre de enfermedad, pues la proporción mínima de vacunación es $q_c = 0.85$ (véase ecuación (2.8)). Asimismo, la figura muestra que, además de reducir la prevalencia de la enfermedad, la vacunación infantil disminuye considerablemente el pico de la curva de infecciosos, lo cual significa que se trata de una medida tanto de prevención como de contención de epidemias.

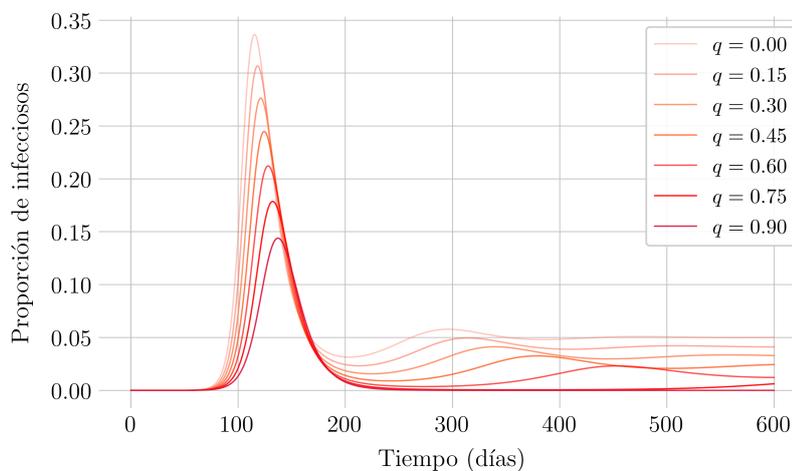


Figura 4.2: Evolución de la proporción de infecciosos para distintos valores q . Las condiciones iniciales y los parámetros demográficos son los indicados en el primer párrafo de este apartado, y los epidemiológicos se muestran en el Cuadro 4.1. Exceptuando la curva que corresponde a $q = 0.90$, todas las demás tienden al equilibrio endémico, tal y como se observa a partir del día 500.

De esta manera, una opción para controlar la epidemia y erradicar la enfermedad sería aplicar una campaña de vacunación infantil con un porcentaje de vacunas administradas del 85% o mayor. No obstante, como ya se ha discutido anteriormente, hay ocasiones y lugares en los que las limitaciones logísticas y económicas no permiten alcanzar estos niveles de cobertura³, por lo que se debería considerar alguna otra estrategia de vacunación.

4.1.1. Vacunación infantil con $q(S)$

Como primera aproximación, se considera una campaña de vacunación infantil donde q es directamente proporcional a S , la proporción de susceptibles. La idea que reside tras esto es la siguiente: las vacunas funcionan porque reducen la proporción de individuos susceptibles de contraer la enfermedad, lo cual reduce el número de nuevos casos; así, se necesitará mayor proporción de vacunación si S es alta, y podrá ser más baja cuando S disminuya. De este modo, se espera erradicar la enfermedad —o, por lo menos, reducir su prevalencia— con una cobertura total menor de la que se necesita en el caso anterior, donde q es constante.

Para la formulación de la vacuna se fija el valor máximo y mínimo de q , de forma que

$$q(S) = (q_{max} - q_{min}) S(t) + q_{min} \quad (4.1)$$

representa la estrategia descrita en el párrafo anterior. La Figura 4.3 muestra la evolución del sistema para $q_{max} = 0.90$ y $q_{min} = 0.55$, y en ella se aprecia una notable reducción en la proporción de infecciosos con respecto a la Figura 4.1, tanto en el pico de la curva como en el equilibrio. No obstante, este último sigue siendo endémico con $I^* = 0.015$, luego se considera un q_{min} más alto con el objetivo de reducir la prevalencia. Así, la Figura 4.4 representa la misma estrategia de vacunación pero con $q_{min} = 0.775$, de modo que la curva de los infecciosos se aproxima más al cero, concretamente $I^* = 0.0036$.

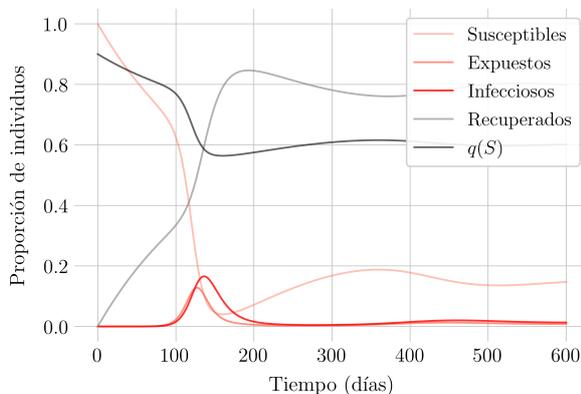


Figura 4.3: Evolución del modelo $SEIR$ con la estrategia de vacunación propuesta en este subapartado. Las condiciones iniciales y los parámetros epidemiológicos y demográficos son los considerados en las simulaciones anteriores. Los parámetros de vacunación son $q_{max} = 0.90$ y $q_{min} = 0.55$, y la curva negra muestra la evolución de la función $q(S)$.

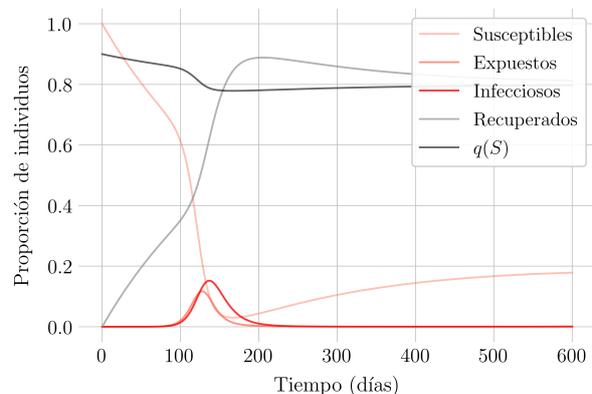


Figura 4.4: Evolución del modelo $SEIR$ con la estrategia de vacunación propuesta en este subapartado. Las condiciones iniciales y los parámetros epidemiológicos y demográficos son los considerados en las simulaciones anteriores. Los parámetros de vacunación son $q_{max} = 0.90$ y $q_{min} = 0.775$, y la curva negra muestra la evolución de la función $q(S)$.

³ La Organización Mundial de la Salud estima que en 2018 el promedio de la cobertura mundial de vacunación fue del 86%. Sin embargo, en ciertas regiones y en el caso de algunas vacunas concretas el porcentaje desciende drásticamente; por ejemplo, la cobertura de la vacuna del Hib (bacteria *Haemophilus influenzae* tipo B) en la región del Pacífico Occidental fue tan solo del 23% [18].

Para comparar la estrategia diseñada con la vacunación de q constante —y así, poder determinar hasta qué punto es efectiva—, se define la *cobertura media de vacunación*, que viene dada por la ecuación

$$q_m = \frac{1}{t_{max} - t_0} \int_{t_0}^{t_{max}} q(S(t)) dt, \quad (4.2)$$

donde t_0 y t_{max} delimitan el intervalo de tiempo en el que se realiza la simulación. Esencialmente se trata del promedio de la proporción de vacunas que se administra por cada unidad de tiempo, y es lo que permite comparar ambas estrategias de vacunación. Así, en el Cuadro 4.2 se muestran las proporciones de infecciosos en el equilibrio para una serie de casos en los que se consideran las dos estrategias con distintos parámetros de vacunación.

q constante		$q(S)$ proporcional			
$q = q_m$	I^*	q_{max}	q_{min}	q_m	I^*
0.90	7.35×10^{-9}	0.90	0.85	0.86	4.84×10^{-7}
0.85	9.60×10^{-7}	0.90	0.80	0.82	3.62×10^{-4}
0.80	1.57×10^{-3}	0.90	0.75	0.79	6.20×10^{-3}
0.75	6.53×10^{-3}	0.90	0.70	0.75	7.24×10^{-3}
0.70	7.20×10^{-3}	0.90	0.65	0.71	8.82×10^{-3}
0.65	1.25×10^{-2}	0.90	0.60	0.67	1.25×10^{-2}

Cuadro 4.2: Valores de I^* para distintos casos de cada estrategia de vacunación. Las medidas se han tomado en $t_{max} = 800$ días, donde el sistema se encuentra en equilibrio.

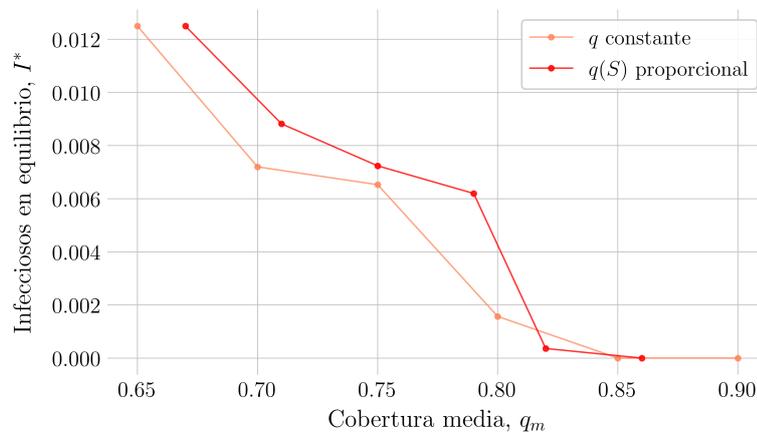


Figura 4.5: Representación gráfica de los datos del Cuadro 4.2.

La Figura 4.5 representa gráficamente las proporciones de infecciosos en el equilibrio con respecto a la cobertura media de vacunación, y en ella se puede observar que la curva que corresponde a la estrategia de vacunación con $q(S)$ proporcional se encuentra, principalmente, por encima de la otra. Esto significa que la vacunación con q constante reduce la prevalencia de la enfermedad con mayor eficacia, pues obtiene valores de I^* más bajos con la misma cobertura media; y por consiguiente, la estrategia diseñada no logra solventar el problema que presenta la vacunación infantil constante.

Se debe remarcar que la diferencia entre las dos curvas es mínima, pero también que se trata de proporciones, y que entonces hasta la proporción más pequeña puede indicar un gran número de habitantes si la población es grande, tal como ocurre en este caso. De esta forma, se concluye que la estrategia de vacunación infantil es más efectiva si se considera una proporción de vacunación constante. Evidentemente, y como ya se ha mencionado anteriormente, esta proporción

debe ser bastante alta para erradicar la enfermedad, lo cual puede llegar a ser un problema en más de un caso. Por lo tanto, el siguiente apartado investiga la estrategia de vacunación impulsiva.

4.2. Vacunación impulsiva

La vacunación impulsiva se presenta como una alternativa para el problema planteado en la infantil. La idea que reside tras esta estrategia es la de espaciar las dosis de vacunación con un periodo adecuado, y se ha demostrado que puede conducir a la erradicación de la enfermedad con coberturas relativamente bajas.

El análisis de la vacunación impulsiva empieza implementando el sistema (2.9). Los parámetros epidemiológicos y demográficos que se consideran en este apartado, así como la condición inicial, son los mismos que se indican en el apartado anterior. Así, en primer lugar se ha considerado una campaña de vacunación impulsiva con un periodo de $T = 120$ días y una proporción de vacunación de $p = 0.45$, tal y como se muestra en la Figura 4.6. La naturaleza impulsiva del sistema es evidente, las cuatro variables del sistema son funciones periódicas una vez alcanzado el equilibrio, el cual es endémico y, por tanto, es preciso aumentar la proporción de vacunación o disminuir el periodo para erradicar la enfermedad.

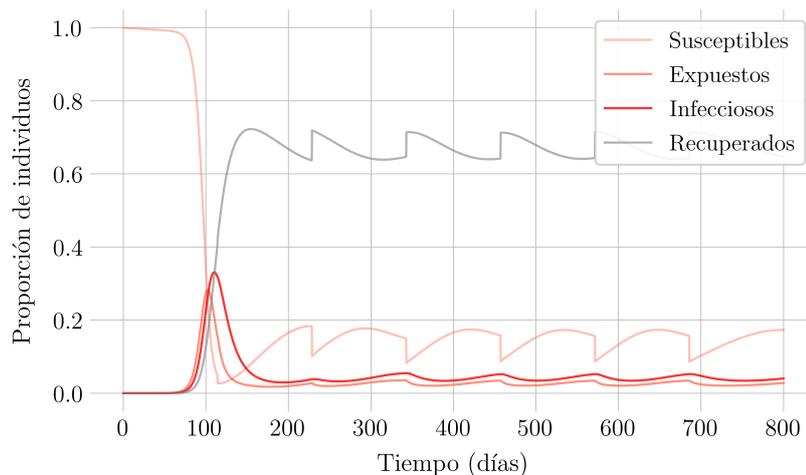


Figura 4.6: Evolución del modelo *SEIR* con una campaña de vacunación impulsiva con un periodo de $T = 120$ días y una proporción de vacunación de $p = 0.45$. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado.

Con el objetivo de determinar cómo afecta la variación de los parámetros p y T , en las Figuras 4.7 y 4.8 se representa la evolución de la curva de infecciosos para distintos valores de dichos parámetros. En la primera figura —donde el periodo es fijo y la proporción de vacunación varía— se puede observar que las siete curvas se sincronizan una vez que todos los sistemas alcanzan el equilibrio, y entonces todas ellas se podrían describir mediante una función con el mismo periodo —evidentemente, pues T es fijo— y diferente amplitud. Ninguna de las curvas alcanza el equilibrio libre de enfermedad, lo cual indica que es necesario disminuir el periodo.

Por otro lado, en la segunda figura —donde la proporción de vacunación es fija y el periodo varía— se observa que la proporción de infecciosos del equilibrio es menor cuando el periodo disminuye. Sin embargo, el equilibrio libre de enfermedad se alcanza solamente en el caso de $T = 30$ días, y en todos los demás el sistema tiende al equilibrio endémico.

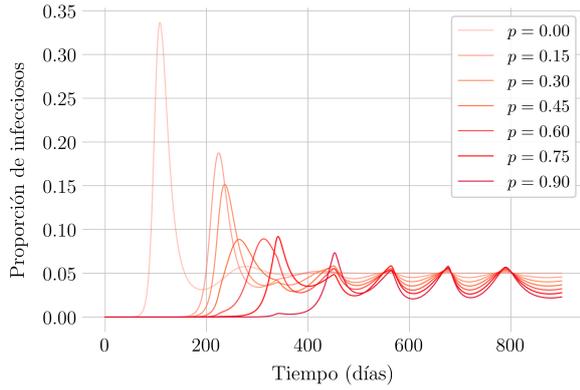


Figura 4.7: Evolución de la proporción de infecciosos con una campaña de vacunación impulsiva con un periodo de $T = 120$ días y distintos valores de la proporción de vacunación. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado.

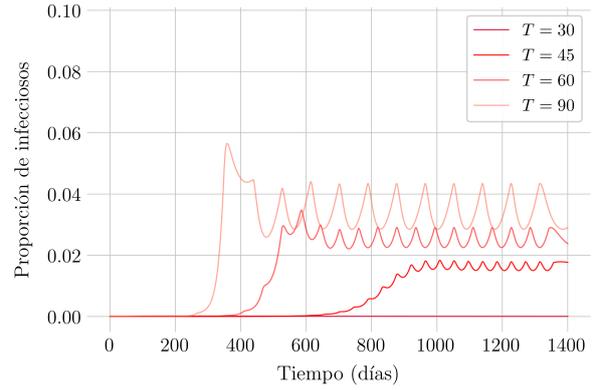


Figura 4.8: Evolución de la proporción de infecciosos con una campaña de vacunación impulsiva con una proporción de vacunación de $p = 0.60$ y distintos periodos. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado.

4.2.1. Estabilidad de la solución periódica y libre de enfermedad

En este primer subapartado se considera la solución periódica y libre de enfermedad obtenida anteriormente —la que corresponde a una campaña de vacunación impulsiva con $p = 0.60$ y $T = 30$ días— y se demuestra su estabilidad haciendo el uso del Teorema 3.2.6.

La Figura 4.9 representa la evolución de la proporción de infecciosos y en ella se puede observar cómo converge la curva hacia el equilibrio libre de enfermedad: tras el pico de la epidemia —muy pequeña en comparación con la magnitud de las demás variables—, la curva de infecciosos muestra una forma periódica cuya amplitud disminuye a medida que se acerca al cero. Así, finalmente, el sistema alcanza el equilibrio libre de enfermedad, cuya estabilidad se estudia a continuación.

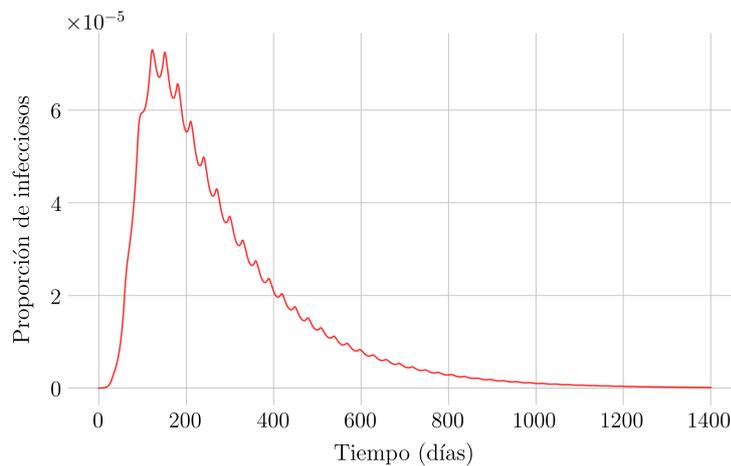


Figura 4.9: Evolución de la proporción de infecciosos con una campaña de vacunación impulsiva con un periodo de $T = 30$ días y proporción de vacunación de $p = 0.60$. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado, pero en este caso se considera $A = 0.0045$.

El Teorema 3.2.6 indica que la solución periódica y libre de enfermedad es estable si se satisface la condición (3.26), donde se sustituyen los valores para los parámetros considerados en este subapartado de manera que se obtiene

$$6.51 > \int_0^{30} \sqrt{0.0028 + 0.2964 \tilde{S}(t)} dt. \quad (4.3)$$

Según el Teorema 3.2.1 la solución periódica libre de enfermedad que corresponde a la proporción de susceptibles es

$$\tilde{S}(t) = 0.9 - 0.8235 \left(e^{-0.005t} + 0.1393 \int_0^t \delta(t-30) dt \right), \quad (4.4)$$

y así, la condición de estabilidad se reescribe de la siguiente manera:

$$6.51 > \int_0^{30} \sqrt{0.2696 - 0.2441 e^{-0.005t} - 0.0340 \left(\int_0^t \delta(t-30) dt \right)} dt \equiv |\mathcal{I}|. \quad (4.5)$$

De este modo, el siguiente paso consiste en resolver la integral, y para ello se separa el intervalo de integración en dos regiones, tal y como se muestra a continuación:

$$\mathcal{I} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left(\int_0^{30-\varepsilon} \sqrt{0.2696 - 0.2441 e^{-0.005t}} dt + \int_{30-\varepsilon}^{30} \sqrt{0.2356 - 0.2441 e^{-0.005t}} dt \right). \quad (4.6)$$

Esta última operación se resuelve con el programa Mathematica y finalmente se obtiene

$$\mathcal{I} = 6.1734, \quad (4.7)$$

lo cual satisface la condición (3.26) pues $6.51 > 6.1734$ y, por lo tanto, permite concluir que la solución periódica y libre de enfermedad que se estudia en este subapartado es estable.

4.2.2. Periodo óptimo

El periodo óptimo de la vacunación impulsiva es aquel que permite distanciar las dosis lo máximo posible y, al mismo tiempo, que el sistema tienda al equilibrio libre de enfermedad. Como ya ha sido mencionado en el subapartado 2.2.1, en cada epidemia existe una proporción crítica de individuos susceptibles (S_c): si la proporción de susceptibles S es menor que S_c , la enfermedad no puede propagarse y finalmente se erradica; en cambio, si S es mayor que S_c , el número reproductivo efectivo es mayor que la unidad y la enfermedad puede propagarse. Así, un periodo adecuado mantiene $S < S_c$ en todo momento, y el periodo óptimo es el máximo entre todos los periodos adecuados, pues permite distanciar las dosis de vacunación lo máximo posible.

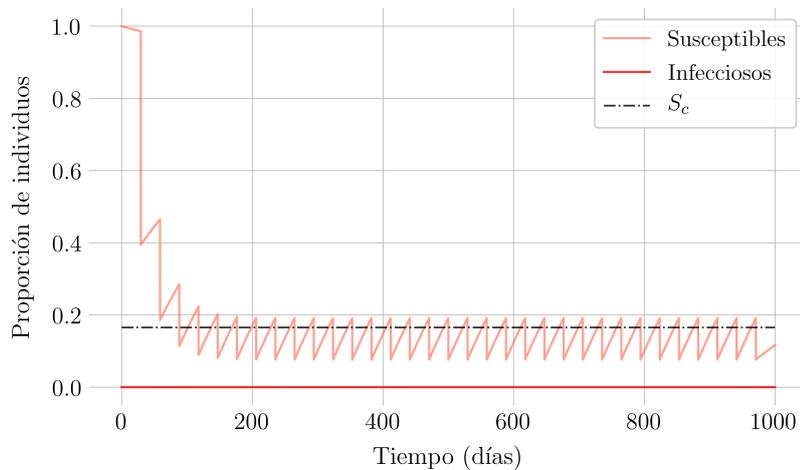


Figura 4.10: Evolución de la proporción de susceptibles e infecciosos con una campaña de vacunación impulsiva con un periodo de $T = 30$ días y proporción de vacunación de $p = 0.60$. Asimismo, se representa la proporción crítica de susceptibles $S_c = 0.165$. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado, pero en este caso se considera $A = 0.0045$.

El número reproductivo básico que le corresponde al caso estudiado en el subapartado anterior es $R_0 = 6.05$, y la proporción crítica de susceptibles $S_c = 0.165$, tal como indica la ecuación (2.10). Así, en la Figura 4.10 se representa la proporción crítica de susceptibles junto con la evolución de las proporciones de susceptibles e infecciosos. En ella se ven unos breves intervalos temporales en los que la proporción de susceptibles es mayor que S_c , lo cual podría llevar a la conclusión de que la enfermedad no se erradica —pues no se mantiene $S < S_c$ en todo momento—, pero no es así (véase Figura 4.9). Los intervalos en los que la proporción de susceptibles supera S_c no son lo suficientemente largos como para que S crezca de manera considerable y, por lo tanto, como para que la enfermedad se propague.

De este modo, se podría concluir que para erradicar la enfermedad mediante la vacunación impulsiva no es necesario satisfacer la condición $S < S_c$ en todo momento, sino que existe un pequeño margen gracias al cual S puede ser mayor que S_c durante un intervalo corto de tiempo.

4.2.3. Vacunación impulsiva con $p(S)$

Al igual que en el subapartado 4.1.1, en este se presenta una campaña de vacunación impulsiva donde el periodo es fijo pero la proporción de vacunación es variable. Concretamente, se considera una proporción p directamente proporcional a S , tal y como se ha hecho en el subapartado mencionado anteriormente —a pesar de que en este último la estrategia propuesta no haya resultado del todo efectiva—. De esta manera se busca erradicar la enfermedad con una cobertura de vacunación más reducida con respecto a la que se necesita en el caso de p constante.

La expresión que dicta la proporción de vacunación es (véase ecuación (4.1))

$$p(S) = (p_{max} - p_{min}) S(t) + p_{min}, \quad (4.8)$$

donde p_{max} y p_{min} son la proporción máxima y mínima de vacunas que se administran en cada pulso. Para determinar la eficacia de la estrategia propuesta se compara con el caso estudiado en los subapartados anteriores, el de la vacunación impulsiva con un periodo de $T = 30$ días y una proporción de vacunación del 60%. Así, se fija $p_{max} = 0.60$ y se intenta reducir la proporción p_{min} lo máximo posible.

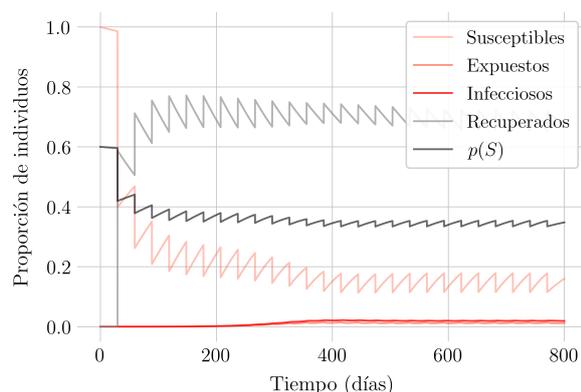


Figura 4.11: Evolución del modelo $SEIR$ con la estrategia de vacunación propuesta en este subapartado. Los parámetros de vacunación son $T = 30$ días, $p_{max} = 0.60$ y $p_{min} = 0.30$. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado, pero en este caso se considera $A = 0.0045$.

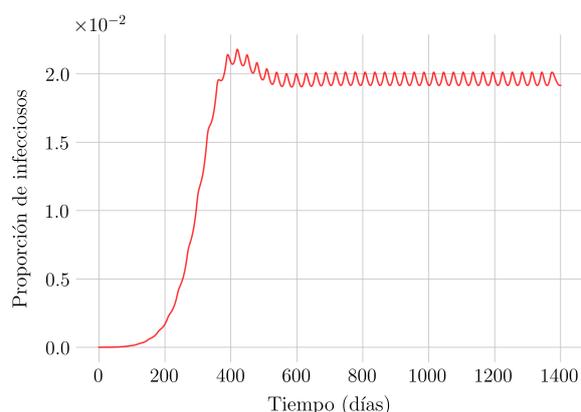


Figura 4.12: Evolución de la proporción de infecciosos con la estrategia de vacunación propuesta en este subapartado. Los parámetros de vacunación son $T = 30$ días, $p_{max} = 0.60$ y $p_{min} = 0.30$. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado, pero en este caso se considera $A = 0.0045$.

En las Figuras 4.11 y 4.12 se representa la evolución de la epidemia en el caso de $p_{min} = 0.30$; el equilibrio que alcanza el sistema es endémico y, por lo tanto, se deduce que la proporción mínima considerada es demasiado baja. De esta manera, se ha repetido la simulación pero esta vez con $p_{min} = 0.55$, lo cual se representa en las Figuras 4.13 y 4.14. En este caso el sistema tiende al equilibrio libre de enfermedad, por lo que se podría concluir que la estrategia propuesta es efectiva.

No obstante, comparando las Figuras 4.9 y 4.14, resulta evidente que el sistema estudiado en este caso es mucho más lento que el que considera la vacunación con p constante; de hecho, se ha observado que en el caso de la vacunación con $p(S)$ proporcional la curva de infecciosos necesita 6000 días para reducir la proporción a $I^* = 4.35 \times 10^{-7}$, mientras que en el caso de la vacunación con p constante la proporción de infecciosos es $I^* = 1.47 \times 10^{-7}$ al cabo de tan solo 1400 días. Naturalmente, esto supone un problema pues la cobertura total necesaria para erradicar la enfermedad es mucho mayor si se considera la campaña de vacunación impulsiva con $p(S)$ proporcional, lo cual significa que la estrategia propuesta no cumple su objetivo principal, es decir, reducir la cobertura total de vacunación.

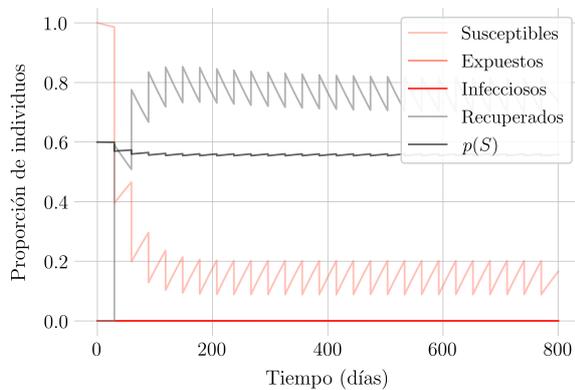


Figura 4.13: Evolución del modelo *SEIR* con la estrategia de vacunación propuesta en este subapartado. Los parámetros de vacunación son $T = 30$ días, $p_{max} = 0.60$ y $p_{min} = 0.55$. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado, pero en este caso se considera $A = 0.0045$.

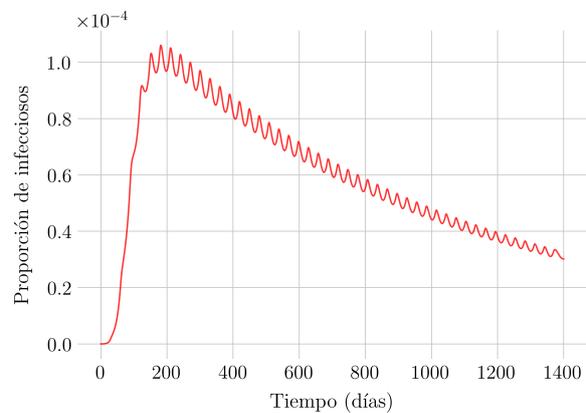


Figura 4.14: Evolución de la proporción de infecciosos con la estrategia de vacunación propuesta en este subapartado. Los parámetros de vacunación son $T = 30$ días, $p_{max} = 0.60$ y $p_{min} = 0.55$. Los parámetros epidemiológicos y demográficos y las condiciones iniciales se indican en el segundo párrafo de este apartado, pero en este caso se considera $A = 0.0045$.

Capítulo 5

Conclusiones

Finalizada la parte central del trabajo, en este último capítulo se presentan y se discuten los resultados obtenidos en los tres capítulos anteriores. Asimismo, se hace una valoración global del trabajo, se discuten las limitaciones que hayan podido afectar en su desarrollo y se proponen futuros temas de investigación.

5.1. Discusión de resultados

En este trabajo se ha estudiado la implementación de la vacunación infantil e impulsiva en el modelo epidemiológico *SEIR*. Para ello ha sido necesario comenzar por un extenso marco teórico en el que se han explicado las generalidades del modelo y las dos estrategias de vacunación, profundizando en algunos conceptos importantes como el equilibrio o el número reproductivo básico. Asimismo, se han explicado brevemente las medidas de control a las que se acude cuando la vacunación presenta limitaciones, es decir, el aislamiento y la cuarentena. Aunque el tema central del trabajo sea la vacunación, se ha considerado importante dedicar un subapartado a estos temas debido a la situación que se está viviendo con respecto a la pandemia del COVID-19.

Con el objetivo de profundizar en el estudio del modelo y las estrategias de vacunación, se ha dedicado un capítulo al análisis de estabilidad. En el caso de la vacunación infantil, se han hallado los puntos de equilibrio libre de enfermedad y endémico y se ha aplicado el primer método de Lyapunov para verificar el teorema umbral de la epidemiología. Se ha podido demostrar la estabilidad local asintótica de ambos puntos de equilibrio mediante cálculos relativamente simples, pero no se ha demostrado nada acerca de la estabilidad global.

En el caso de la vacunación impulsiva los cálculos han resultado considerablemente complicados debido a la naturaleza impulsiva del sistema. En lugar de puntos de equilibrio, en este caso se hallan soluciones periódicas y, debido a la complejidad del problema, solamente se ha podido obtener la solución periódica libre de enfermedad. Habría sido preferible haber hallado también la solución periódica endémica, pero se considera que la más importante es la solución libre de enfermedad, por lo que nos hemos limitado a dicho objetivo. Para demostrar la estabilidad local de la solución calculada se ha aplicado la teoría de Floquet, y de esta manera se ha obtenido una condición de estabilidad que contiene una integral. Debido a su larga y complicada expresión, se ha decidido no calcular su solución analíticamente y hacerlo de forma numérica una vez fijados los valores de los parámetros con los que se va a trabajar en las simulaciones.

Gracias a las simulaciones numéricas se ha podido concluir, en primer lugar, que tanto la vacunación infantil como la impulsiva son estrategias eficaces para erradicar la enfermedad. Sin

embargo, la proporción de vacunación necesaria ha resultado considerablemente alta en ambos casos —85 % en la vacunación infantil y 60 % en la impulsiva con un periodo de 30 días—, por lo que se ha propuesto una nueva estrategia en cada caso, donde la proporción de vacunas administradas es directamente proporcional a la proporción de individuos susceptibles. Esto se ha hecho con el fin de erradicar la enfermedad con una cobertura menor, pero las simulaciones han demostrado que la estrategia propuesta no puede cumplir dicho objetivo, y se concluye que la vacunación es más eficaz cuando la proporción de vacunas administradas es constante. En segundo lugar, se ha podido observar que la cobertura total necesaria para erradicar la enfermedad ha sido más baja en el caso de la vacunación impulsiva que en el de la infantil, tal y como se ha mencionado en el marco teórico.

En lo que se refiere a la vacunación impulsiva, se ha demostrado la estabilidad de una solución periódica y libre de enfermedad resolviendo numéricamente la integral que no se ha podido resolver analíticamente. También se ha observado que la enfermedad se puede erradicar aunque no se satisfaga la condición $S < S_c$ en todo momento; no obstante, el intervalo de tiempo en el que no se cumple la condición debe ser lo suficientemente corto como para que S no crezca demasiado, lo cual provocaría que la enfermedad empezara a propagarse.

Se debe remarcar que los parámetros demográficos utilizados no son realistas, lo cual puede influir tanto en los resultados cualitativos como en las proporciones de vacunación o el periodo de la vacunación impulsiva. Concretamente, se han considerado valores de A y μ más grandes de lo normal, por lo que la población estudiada se caracteriza por grandes tasas de entrada y salida de individuos. Así, se deduce que si se hubiesen considerado parámetros demográficos más realistas las proporciones de vacunación habrían sido menores —y el periodo de la vacunación impulsiva mayor—, pues con una A pequeña la entrada de nuevos individuos susceptibles es menor y, por ende, también son menores las posibilidades que tiene la enfermedad de propagarse. Finalmente, se vuelve a mencionar la razón por la cual se han elegido estos parámetros: de este modo las propiedades matemáticas del modelo epidemiológico se muestran de manera más evidente, lo cual facilita el estudio de los conceptos explicados.

5.2. Valoración global y limitaciones

La valoración global del trabajo es satisfactoria. Se ha demostrado, tanto analítica como numéricamente, que las estrategias de vacunación propuestas conducen a la erradicación de la enfermedad, lo cual era el objetivo principal del trabajo. Además, se ha profundizado en la teoría y los conceptos básicos de los modelos epidemiológicos, y se ha podido comprender la manera en la que se combinan dos disciplinas tan distintas como las matemáticas y la epidemiología.

No obstante, todo trabajo tiene sus limitaciones y este no es una excepción. Tal vez la más evidente de ellas sea la simpleza de los modelos estudiados, lo cual impide una fiel representación de la realidad. Pese a que los modelos epidemiológicos más simples como el *SEIR* sean buenas aproximaciones, lo cierto es que no son capaces de considerar todos los factores que pueden afectar en el desarrollo de una epidemia; esto se hace patente al comparar los datos reales de las epidemias con los diagramas obtenidos en el transcurso de este trabajo. Evidentemente, se debe tener presente que ningún modelo —en general, no solo epidemiológico— aspira a ser una reproducción exacta de la realidad, sino que su finalidad es plasmar —con mayor o menor exactitud— los aspectos más importantes de la misma. Pero también se ha de remarcar que existen modelos epidemiológicos mucho más complejos que el *SEIR* y cuyos resultados se aproximan mucho más a la realidad.

Sin embargo, es esa simpleza la razón por la cual se ha elegido el modelo *SEIR* en este trabajo, puesto que el análisis matemático del Capítulo 3 habría resultado extremadamente complicado con otro modelo más complejo. El objetivo del trabajo no ha sido implementar un modelo que represente la realidad de la manera más exacta posible, y esta es otra de las razones por la cual se ha decidido considerar parámetros demográficos no realistas en el Capítulo 4. Resumiendo, se ha priorizado el estudio tanto analítico como numérico de los modelos y sus diversas propiedades frente a la capacidad de reflejar fielmente la realidad.

Teniendo en consideración estas limitaciones, se cree que en un futuro trabajo se podría estudiar el impacto de la vacunación impulsiva en un modelo epidemiológico más realista que el *SEIR*. Sería interesante observar el desarrollo de la epidemia frente a la variación de los valores de los parámetros de vacunación, e incluso diseñar e implementar algún método numérico que permita determinar el periodo óptimo. Pero, por supuesto, la cantidad de vías de investigación abiertas es enorme.

Para dar fin a este trabajo, se desea remarcar la importancia de la investigación en el campo de la vacunación, tanto en el desarrollo de nuevas vacunas como en el estudio de diferentes estrategias de vacunación. Mientras que lo primero queda relegado a campos como la medicina o la biotecnología, los modelos epidemiológicos desempeñan un papel crucial en lo segundo y, por ende, disciplinas como las matemáticas o la ingeniería tienen también mucho que contribuir a esta importante causa.

Bibliografía

- [1] M. J. Keeling y P. Rohani, *Modelling Infectious Diseases*. Princeton: Princeton University Press, 2007.
- [2] W. O. Kermack y A. G. McKendrick, “A contribution to the mathematical theory of epidemics”, *Proc. R. Soc. A*, vol. 115, no. 772, pp. 700-721, 1927. doi: 10.1098/rspa.1927.0118.
- [3] M. H. A. Biswas, L. T. Paiva y M. R. De Pinho, “A SEIR model for control of infectious diseases with constraints”, *Math. Biosci. Eng.*, vol. 11, no. 4, pp. 761-784, agto. 2014. doi: 10.3934/mbe.2014.11.761.
- [4] M. Parsamanesh y M. Erfanian, “Global dynamics of an epidemic model with standard incidence rate and vaccination strategy”, *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 17, pp. 192-199, oct. 2018. doi: 10.1016/j.chaos.2018.10.022.
- [5] N. Bacaër, “The model of Kermack and McKendrick for the plague epidemic in Bombay and the type reproduction number with seasonality”, *J. Math. Biol.*, vol. 64, pp. 403-422, mzo. 2011. doi: 10.1007/s00285-011-0417-5.
- [6] G. Giordano *et. al.*, “Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy”, *Nat. Med.*, vol. 26, pp. 866-860, abr. 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0883-7
- [7] Z. Yang *et. al.*, “Modified SEIR and AI prediction of the epidemics trend of COVID-19 in China under public health interventions”, *J. Thorac. Dis.*, vol. 12, no. 3, pp. 165-174, mzo. 2020. doi: 10.21037/jtd.2020.02.64.
- [8] C. Y. Yang y J. Wang, “A mathematical model for the novel coronavirus epidemic in Wuhan, China”, *Math. Biosci. Eng.*, vol. 17, no. 3, pp. 2708-2724, mzo. 2020. doi: 10.3934/mbe.2020148.
- [9] D. J. Nokes y J. Swinton, “Vaccination in pulses: a strategy for global eradication of measles and polio?”, *Trends Microbiol.*, vol. 5, no. 1, pp. 14-19, en. 1997. doi: 10.1016/S0966-842X(97)81769-6.
- [10] B. Shulgin, L. Stone y Z. Agur, “Pulse vaccination strategy in the SIR epidemic model”, *Bull. Math. Biol.*, vol. 60, no. 6, pp. 1123-1148, nov. 1998. doi: 10.1016/S0092-8240(98)90005-2
- [11] O. S. Sisodiya, O. P. Misra y J. Dhar, “Dynamics of cholera epidemics with impulsive vaccination and disinfection”, *Math. Biosci.*, vol. 298, pp. 46-57, abr. 2018. doi: 10.1016/j.mbs.2018.02.001.

- [12] J. M. Last, *Dictionary of Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 2001.
- [13] F. Brauer, Z. Feng y C. Castillo-Chávez, “Discrete epidemic models”, *Math. Biosci. Eng.*, vol. 7, no. 1, pp. 1-15, en. 2010. doi: 10.3934/mbe.2010.7.1.
- [14] L. J. S. Allen, “A primer on stochastic epidemic models: Formulation, numerical simulation, and analysis”, *Infect. Dis. Model.*, vol. 2, no. 2, pp. 128-142, my. 2017. doi: 10.1016/j.idm.2017.03.001
- [15] D. Baxter, “Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing”, *Occup. Med.*, vol. 57, no. 8, pp. 552-556, dic. 2007. doi: 10.1093/occmed/kqm110.
- [16] J. M. Heffernan, R. J. Smith y L. M. Wahl, “Perspectives on the basic reproductive ratio”, *J. R. Soc. Interface*, vol. 2, no. 4, pp. 281-293, jun. 2005. doi: 10.1098/rsif.2005.0042.
- [17] *Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2020*, Asociación Española de Pediatría: Comité Asesor de Vacunas, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2020>. [Accedido: 01-abr-2020].
- [18] *Cobertura Vacunal*, Organización Mundial de la Salud, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. [Accedido: 01-abr-2020].
- [19] T. J. John y V. M. Vashishtha, “Eradicating poliomyelitis: India’s journey from hyperendemic to polio-free status”, *Indian J. Med. Res.*, vol. 137, no. 5, pp. 881-894, my. 2013.
- [20] *La falta de pruebas para detectar el coronavirus oculta casos y muertes en América Latina*, Noticias ONU, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/04/1473512>. [Accedido: 15-abr-2020].
- [21] *Rastreo de los contactos en situaciones de brotes epidémicos*, Organización Mundial de la Salud, 2017. [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/contact-tracing/es/>. [Accedido: 15-abr-2020].
- [22] M. Zastrow, “South Korea is reporting intimate details of COVID-19 cases: has it helped?”, *Nature*, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00740-y>. [Accedido: 15-abr-2020].
- [23] K. Sun y C. Viboud “Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission”, *Lancet Infect. Dis*, vol. 20, no. 8, pp. 876-877, agto. 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30357-1.
- [24] W. Jonker, “The European struggle with COVID-19 contact tracing apps”, *European Institute of Innovation & Technology*, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://eit.europa.eu/news-events/news/european-struggle-covid-19-contact-tracing-apps>. [Accedido: 15-abr-2020].
- [25] *Transparencia sobre el nuevo coronavirus (COVID-19)*, euskadi.eus, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://www.euskadi.eus/preguntas-sobre-el-confinamiento-cuarentena/web01-a3korona/es/>. [Accedido: 15-abr-2020].
- [26] S. H. Strogatz, *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Reading: Perseus Books, 1994.

- [27] G. Chen, “Stability of Nonlinear Systems,” en *Encyclopedia of RF and Microwave Engineering*, K. Chang, Ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2005, pp. 4881-489.
- [28] E. X. DeJesus y C. Kaufman, “Routh-Hurwitz criterion in the examination of eigenvalues of a system of nonlinear ordinary differential equations”, *Physical Review A*, vol. 35, no. 12, Junio 1987. doi:10.1103/PhysRevA.35.5288.
- [29] C. A. Klausmeier, “Floquet theory: a useful tool for understanding non equilibrium dynamics”, *Theor. Ecol.*, vol. 1, pp. 153-161, jul. 2008. doi: 10.1007/s12080-008-0016-2.
- [30] S. Bittani y P. Colaneri, *Periodic Systems: Filtering and control*. London: Springer-Verlag London, 2009. doi: 10.1007/978-1-84800-911-0.