

**MODELO PRESA-DEPREDADOR PARA EL
CONTROL Y LA VIGILANCIA DEL VECTOR
DEL DENGUE EN LA CIUDAD DE CALI**

JUDDY HELIANA ARIAS CASTRO

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
POSGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS
SANTIAGO DE CALI
DICIEMBRE 2015**

MODELO PRESA-DEPREDADOR PARA EL CONTROL Y LA VIGILANCIA DEL VECTOR DEL DENGUE EN LA CIUDAD DE CALI

JUDDY HELIANA ARIAS CASTRO

Tesis presentada como requisito para optar al título de
Doctora en Ciencias Matemáticas

HÉCTOR J. MARTÍNEZ ROMERO. Director
Universidad del Valle, Colombia

JESÚS GÓMEZ GARDEÑES. Co-Director
Universidad de Zaragoza, España

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
POSGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS
SANTIAGO DE CALI
DICIEMBRE 2015**

Índice general

1. Introducción	1
2. Preliminares	4
2.1. Dengue	4
2.1.1. Reseña histórica del dengue	5
2.1.2. Características del vector del dengue	7
2.2. Modelos epidemiológicos	9
2.2.1. Análisis cualitativo	13
2.2.2. Estimación de parámetros	15
2.3. Teoría de Control Óptimo	15
2.4. Teoría de Redes	17
3. Modelo Presa-Depredador	22
3.1. Introducción	23
3.2. Descripción del modelo	25
3.3. Análisis cualitativo del modelo	29
3.4. Análisis de sensibilidad	36
3.5. Estimación de parámetros	39
3.6. Dinámica poblacional del <i>Aedes aegypti</i> en Cali	42
3.7. Simulaciones numéricas	45
3.8. Conclusiones y trabajo futuro	52
4. Control Óptimo para el Modelo Presa-Depredador	54
4.1. Introducción	54
4.2. Planteamiento del problema	55
4.3. Existencia del control óptimo	57
4.4. Caracterización del control óptimo	58

4.5. Simulaciones numéricas y estrategias	60
4.6. Análisis Costo-Efectividad	66
4.7. Control óptimo para el modelo con recursos limitados	73
4.8. Conclusiones y trabajo futuro	79
5. Dinámica del Dengue en una Población Conectada Heterogéneamente	81
5.1. Introducción	82
5.2. Modelo del dengue con parches conectados heterogéneamente	83
5.2.1. Modelo del dengue en un sólo parche	83
5.2.2. Modelo del dengue con N parches	85
5.3. Validación de los modelos	90
5.4. Umbral epidémico	90
5.5. Red de movilidad de la ciudad de Cali	94
5.6. Simulaciones numéricas	97
5.7. Efecto del control parcial del vector en las comunas de Cali	100
5.8. Conclusiones y trabajo futuro	103
6. Conclusiones y Trabajo Futuro	105
A. Desarrollo Numérico	108
A.1. Paquete GPOPS II	108
A.2. Códigos para la dinámica del dengue en una población heterogéneamente conectada	111
A.2.1. Método para resolver el modelo metapoblacional con la misma probabilidad de desplazamiento tanto de humanos sanos como de humanos infectados	111
A.2.2. Validación del Modelo usando el método de Monte Carlo	115

Índice de figuras

1.1. Casos de dengue reportados por la Secretaria de Salud Pública del Municipio de Cali, Colombia, durante 2001-2014.	3
2.1. Mosquito <i>Aedes aegypti</i> adulto ²	7
2.2. Ciclo de vida del <i>Aedes aegypti</i> , mosquito transmisor del Dengue ³ . . .	8
2.3. Análisis cualitativo para el modelo 2.2. (a) $\mathcal{R}_0 < 1$. (b) $\mathcal{R}_0 > 1$	14
2.4. Representación gráfica del problema de los siete puentes de Königsberg ⁴ . . .	18
2.5. Representación y distribución de grado para una red aleatoria y para una red libre de escala ⁵	20
2.6. Diagrama Epidémico (izquierda): λ (parámetro de control) representa la fuerza de infección del agente patógeno y ρ (parámetro de orden) representa la fracción de individuos afectados por el mismo. Sólo cuando la fuerza de infección λ supera el umbral epidémico, $\lambda > \lambda_c$, se produce una epidemia. En la derecha, se representa el diagrama epidémico obtenido a través de un modelo de campo medio tradicional (línea discontinua) y en una red libre de escala (línea continua).	21
3.1. Campo vectorial de direcciones dentro de la proyección de Ω en el plano (m_q, m_a) ; el área sombreada también representa la variedad estable Ω_m	28
3.2. Valores absolutos de los índices de sensibilidad Υ_ν , Υ_{δ_q} y $\Upsilon_\varphi = \Upsilon_{K_x}$ como funciones del producto φK_x para la temperatura promedio en la estación cálida ($\bar{T}=23.9^\circ\text{C}$) de Cali, Colombia (ver Tabla 3.6).	39
3.3. Temperaturas promedio en Cali, Colombia durante 2013; recurso: http://www.weatherspark.com	42
3.4. (a) Curvas de nivel de $Q_0(\varphi, K_x)$ para $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$; (b) $Q_0(\varphi, K_x)$ como una función real del producto φK_x	44

3.5.	Dinámicas de la población <i>Aedes aegypti</i> para $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$: (a) con interacción de un <i>depredador inactivo</i> ($Q_0 > 1$, coexistencia); (b) con interacción de un <i>depredador activo</i> ($Q_0 < 1$, extinción gradual del mosquito).	48
3.6.	Dinámicas poblacionales de estadios inmaduros $m_q(t)$ durante estaciones fresca, cálida y calurosa: (a) con interacción de un depredador inactivo ($Q_0 > 1$ para todas las variaciones estacionales de temperatura); (b) con interacción de un depredador relativamente activo ($Q_0 < 1$ para las estaciones fresca y cálida, mientras que $Q_0 > 1$ para la estación calurosa).	49
3.7.	Dinámicas de las poblaciones de los mosquitos adulto hembra $m_a(t)$ durante las estaciones fresca, cálida y calurosa: (a) con interacción con un depredador inactivo ($Q_0 > 1$ para todas las variaciones estacionales de temperatura); (b) con interacción con un depredador <i>relativamente</i> activo ($Q_0 < 1$ para las estaciones fresca y cálida, mientras que $Q_0 > 1$ para la estación calurosa).	50
4.1.	Dinámica poblacional del mosquito sin control químico ni biológico. . .	61
4.2.	Estrategia 111: sin control biológico, y larvicida e insecticida baratos. .	62
4.3.	Estrategia 331: depredador eficiente, insecticida costoso y larvicida barato.	63
4.4.	Estrategia 213: depredador ineficiente, insecticida barato y larvicida fuerte.	65
4.5.	Estrategia 211: depredador ineficiente, insecticida y larvicida baratos. .	69
4.6.	Estrategia 233: depredador ineficiente, insecticida y larvicida costosos. .	71
4.7.	Estrategia 111R: sin depredador, larvicida e insecticida baratos con recursos limitados.	76
4.8.	Estrategia 233R: depredador ineficiente, larvicida e insecticida costosos con recursos limitados.	77
4.9.	Estrategia 333R: depredador eficiente, larvicida e insecticida costosos con recursos limitados.	79
5.1.	Representación esquemática de un modelo metapoblacional con dos escalas: (a) la interacción entre agentes en el interior de cada nodo (parche), donde se encuentran los N_{ii} agentes de un nodo i que permanecieron en él y aquellos N_{ji} agentes del nodo vecino j que han viajado a i , y (b) la propagación a escala global de los agentes en la red de movilidad [11].	82

5.2.	Fracción de humanos infectados en redes Erdős Renyi ((a) y (c)) y libre de escala ((b) y (d)) con $N = 50$ nodos, para diferentes valores de movilidad p , considerando que los humanos infectados se mueven con la misma probabilidad que los humanos sanos ((a) y (b)) y que no se mueven, $p_{inf} = 0$ ((c) y (d)). Los resultados de las simulaciones de Monte Carlo (MC) están representados por líneas, mientras que los puntos representan la solución de las Ecuaciones Dinámicas (ED). Los parámetros usados son $\gamma_i = 1$, $\mu = 0.2$, $\beta = 1$ y $\alpha = 1$	91
5.3.	Medidas estadísticas y topológicas de la Red de Movilidad para Cali. (a) Las distribuciones acumuladas decrecientes de grado, P_{kin} y P_{kout} . (b) Las distribuciones acumuladas decrecientes de fuerza de conectividad, P_{sin} y P_{sout} . (c) La distribución acumulada decreciente de peso de las conexiones, $P_{links}(w)$	95
5.4.	Red de movilidad para Cali, con 23 nodos y 430 conexiones unidireccionales pesadas.	97
5.5.	Umbrales epidémicos de los Modelo (5.13) y (5.14) para Cali. (a) $\lambda^{HM} = 0,2499$ y λ_c^{MH} en función de la probabilidad de movilidad de los humanos sanos, p . (b) $\lambda^{MH} = 0,0834$ y λ_c^{HM} en función de la probabilidad de movilidad de los humanos sanos, p	98
5.6.	Fracción de humanos infectados en función de las probabilidad de desplazamiento de humanos sanos, p , y de infectados, p_{inf}	99
5.7.	“Inmunización” homogénea de la población de mosquitos de las comunas de la ciudad de Cali.	100
5.8.	“Inmunización” por comuna con una efectividad del 100 % sobre la población del mosquito. (a) Inmunización de las comunas 1 a 8. (b) Inmunización de comunas 9 a 16. (c) Inmunización de comunas 17 a 22. (d) Fracción de humanos infectados dados por la inmunización de cada comuna sobre la fracción de humanos infectados sin inmunización con $p = 0.5$ y $p_{inf} = 0$	101
5.9.	Fuerza de conectividad de entrada y de salida de las comunas de Cali. .	102

Índice de tablas

2.1. Parámetros del modelo 2.1.	12
3.1. Parámetros del Modelo 3.1.	26
3.2. Índice normalizado de sensibilidad hacia adelante para Q_0	38
3.3. Coeficientes de los polinomios de los parámetros ε , δ_q , δ_a y ν [101, 102].	40
3.4. Temperaturas medias para Cali dadas por el IDEAM en el año 2010. .	41
3.5. Parámetros entomológicos del modelo presa-depredador para Cali . . .	41
3.6. Parámetros del Modelo 3.1 estimado para las temperaturas promedio registradas para la Universidad del Valle de Cali, Colombia.	43
4.1. Variables y parámetros asociados a los controles químicos del Modelo (4.1).	56
4.2. Escenarios a evaluar.	60
4.3. Resultados de la solución del problema de control óptimo para cada una de las estrategias.	64
4.4. <i>ACER</i> según cada efectividad o beneficio (cantidad de mosquitos eliminados, cantidad de insecticida no usado y simultáneamente los dos efectos). 68	
4.5. Estrategias para comparar según el <i>ICER</i> , cuando el efecto está dado según la cantidad de mosquitos eliminados.	70
4.6. <i>ICER</i> para el efecto determinado por la cantidad de mosquitos eliminados. 70	
4.7. Estrategias para comparar según el <i>ICER</i> , efecto dado por la cantidad de insecticida y larvicida no usados.	71
4.8. <i>ICER</i> para el efecto determinado por la cantidad de controles químicos no usados.	72
4.9. <i>ICER</i> para la efectividad determinada por la cantidad de mosquitos eliminados y controles químicos no usados.	72
4.10. Resultados de las estrategias con recursos limitados.	75

4.11. <i>ACER</i> obtenido para la efectividad dada por la cantidad de mosquitos eliminados cuando se tienen recursos limitados.	78
4.12. <i>ICER</i> para el efecto determinado por la cantidad de mosquitos eliminados.	78
4.13. <i>ICER</i> para el efecto determinado por la cantidad de controles químicos no usados.	79
4.14. <i>ICER</i> para la efectividad determinada por la cantidad de mosquitos eli- minados y controles químicos no usados.	80
5.1. Parámetros del modelo metapoblacional con redes.	84
5.2. Parámetros del Modelo (5.12) para la Ciudad de Cali.	98

Publicaciones basadas en esta Tesis

Artículos

Artículos publicados

- Arias, J.H., Martínez, H.J., Sepulveda, L.S. y Vasilieva, O. Predator-prey model for analysis of *Aedes aegypti* population dynamics in Cali, Colombia. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, 105(4):561-597, 2015.
- Sepulveda, L.S., Vasilieva, O., Martínez, H.J. y Arias, J.H. Ross McDonald: Un modelo para la dinámica del dengue en Cali, Colombia. *Revista Salud pública*, 17(5):749-761, 2015.

Artículo para ser sometidos

- Arias, J.H., Martínez, H.J., Sepulveda, L.S. y Vasilieva, O. Estimación de los parámetros de dos modelos para la dinámica del dengue. En proceso, *Revista Integración*.
- Arias, J.H., Martínez, H.J. y Vasilieva, O. Biologic and insecticide control of mosquitoes using predator-prey sistem. To be submitted *Ecological systems*.
- Arias, J.H., Gómez-Gardeñes, J. y Martínez, H.J. Vector-Borne Diseases in Metapopulation in Cali, Colombia. *Working paper*.

Ponencias

- “Modelo presa-depredador para el análisis de la población del vector del dengue”, presentada en el XIX congreso colombiano de Matemáticas (Julio 15-19 de 2013 - Barranquilla, Colombia).
- “Biologic and insecticide control of Dengue vector using predator-prey model”, presentada en International Conference on Applied Mathematics and Informatics - ICAMI (Noviembre 25-29 de 2013, San Andres Islas, Colombia).
- “Predator-prey model for *Aedes aegypti* mosquitoes: an optimal control approach”, presentada en el II International & Interdisciplinary Workshop on Mathematical Modeling, Ecology, Evolution and Dynamics of Dengue and Related Diseases – IIWEE 2015 (Agosto 31 – Septiembre 4 de 2015 – Villa de Leyva, Colombia); <http://matematicas.uniandes.edu.co/eventos/2015/WD/>

- “Vector Borne Diseases in Metapopulations”, presentada en el XIV Latin American Workshop on Nonlinear Phenomena, - XIV LAWNP 2015 (Septiembre 21-25 de 2015 – Cartagena, Colombia); resumen publicado en XIV LAWNP Abstract Booklet (ISBN: 978-958-58889-8-2) y en WEB: <http://xivlawnp.org/assets/files/AbstractBook.pdf>

Pósters

- “Biologic and insecticide control of mosquitos using predator-prey system”, presentado en el evento conmemorativo “60 años del Departamento de Matemáticas” (Diciembre 9-12, 2014 – Cali, Colombia); <http://matematicas.univalle.edu.co/math60th/>
- “Vector-borne diseases in metapopulation”, presentado en el evento “NetSci 2015, Zaragoza” (Junio 1-5 de 2015 – Zaragoza, España), <http://netsci2015.net/>

Resumen

En esta tesis, presentamos estrategias para el control del dengue desde tres enfoques: primero, epidemiológico, realizando el análisis cualitativo de un modelo presa-depredador donde establecemos condiciones sobre las características biológicas del depredador de los estadios inmaduros del mosquito para el control de éste. Segundo, al modelo presa-depredador le introducimos los controles químicos (larvicida e insecticida) sobre los estadios (inmaduro y maduro) y usando la teoría de control óptimo determinamos la mejor forma de usar estos controles para lograr los objetivos preestablecidos. Además, desarrollamos una metodología para determinar la “mejor” combinación de diferentes tipos de controles según costo-efecto. Por último, desde el enfoque de redes, realizamos la deducción de un modelo metapoblacional para la dinámica del dengue en una población heterogéneamente conectada, con lo cual analizamos la influencia de la movilidad de las personas sobre la propagación del dengue.

Capítulo 1

Introducción

Las enfermedades transmitidas por vectores (tales como malaria, dengue, leishmaniasis, fiebre amarilla, chincunguña, zika) son patologías de alto poder epidémico que se consideran endémicas en una gran parte del territorio nacional localizada por debajo de los 1.800 metros sobre el nivel del mar [94]. Las estadísticas de los últimos años registran un incremento en la incidencia de dichas enfermedades, que se atribuye a los cambios climáticos y a la adquisición de resistencia contra algunos insecticidas por parte de los vectores. En efecto, la extensa expansión de vectores transmisores de enfermedades en el país constituye un problema de carácter global y su vigilancia, prevención y control se consideran de primordial importancia para las entidades de salud pública a nivel Nacional, Departamental y Municipal.

En ausencia de una vacuna para esta enfermedad (ver, e.g. [47]), la intervención más efectiva para reducir las infecciones de dengue consiste en disminuir la población del mosquito a través del uso de insecticidas y larvicidas. Este método se ha usado rutinariamente sobre todo Colombia por más de cinco décadas [87].

En ese sentido, uno de los problemas de mayor importancia en la epidemiología consiste en determinar estrategias adecuadas de control integrado sobre la propagación del vector y, para ello, resulta ser de gran valor el aporte que los modelos matemáticos pueden hacer a la comprensión y análisis de la problemática. Los modelos matemáticos se pueden subdividir en tres tipos:

- Modelos que representan la transmisión de la enfermedad en la población humana, dividiendo la población en sanos, expuestos, infectados, recuperados, entre otros; algunos de estos se conocen como modelos SIR, SIS, SEIR [16, 21, 24].
- Modelos que únicamente consideran el ciclo de vida del vector [6, 31, 60, 101].

- Modelos que representan la transmisión de la enfermedad considerando tanto la población humana como la población del vector; entre estos modelos está el modelo de Ross-Macdonald [12, 19, 37, 88].

Por otro lado, las estrategias de control para este tipo de enfermedades se pueden subdividir en cinco grupos:

- Control químico (uso de insecticidas y/o larvicidas, etc.);
- Control biológico (uso de toxoides, modificación genética en los mosquitos, utilización de enemigos naturales de los mosquitos tales como plantas depredadoras, peces, ranas, *Wolbachia*, etc.);
- Control médico (vacunación, cuarentena, aislamiento de personas infectadas, etc.);
- Control educativo (campanas de prevención dirigidas a la protección de la vivienda y del entorno, educación sanitaria, uso de repelentes, entre otros).
- Control electro-mecánico (trampas, lámparas eléctricas mata mosquito, etc.).

Además, existen métodos que permiten determinar y/o evaluar estrategias de control integrado. En este trabajo, nos enfocaremos en las teorías de control óptimo y de redes; la primera alternativa tiene como fin optimizar, por ejemplo, la distribución de recursos disponibles para inversión en las medidas de prevención teniendo en cuenta la dinámica de la enfermedad y/o la dinámica poblacional del vector, y así lograr el mejor efecto de dichas medidas, a mediano y largo plazo [19, 48, 56]. Para mejorar el modelado y ajustar las estrategias de control, aplicamos la teoría de redes que consiste en abandonar parcialmente la hipótesis de población bien mezclada, asumida implícitamente en algunos modelos al considerar que la probabilidad de interacción entre vector e individuos es homogénea [14, 28, 73].

En los últimos reportes de los organismos de salud pública [1], las estadísticas muestran niveles epidémicos altos de dengue en la ciudad de Cali y en el Departamento del Valle (ver Figura 1.1), evidenciando que las políticas de prevención para este tipo de enfermedades que han incorporado estrategias de control y seguimientos a mediano y largo plazo no han dado los resultados deseados. Por lo tanto, en este trabajo nos proponemos analizar, modificar y adaptar el modelo planteado en [60] para estudiar, caracterizar y determinar estrategias de control del vector del dengue sujetas a la perturbación que causa el movimiento de las personas en el área urbana de Cali.

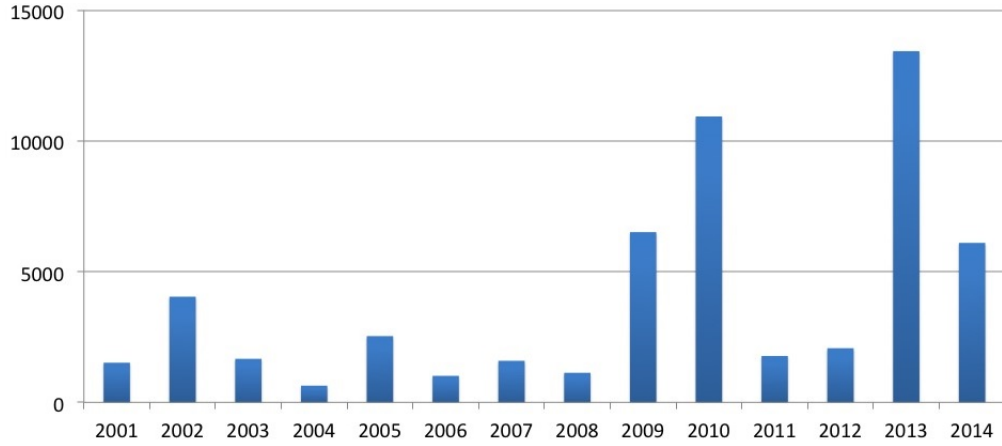


Figura 1.1: Casos de dengue reportados por la Secretaria de Salud Pública del Municipio de Cali, Colombia, durante 2001-2014.

En el Capítulo 2, presentamos el marco teórico sobre el cual está cimentado este trabajo de investigación. En el Capítulo 3, hacemos la descripción y algunos ajustes al modelo presa-depredador planteado en [60]; además, calculamos el umbral de crecimiento del mosquito con y sin depredación, realizamos un análisis cualitativo del sistema, y presentamos simulaciones numéricas del modelo considerando el ajuste de los parámetros entomológicos del sistema para la ciudad de Cali. En el Capítulo 4, planteamos y resolvemos un problema de control óptimo, donde el objetivo es minimizar la población de mosquitos y el costo generado por los controles y el depredador, sujeto a la dinámica poblacional descrita por el modelo presa-depredador. Finalmente, en el Capítulo 5, abandonamos la hipótesis de población bien mezclada, asumida implícitamente en los anteriores capítulos; esta hipótesis, cuando el problema se aplica a una población particular, como en el caso de esta tesis doctoral a la ciudad de Cali, se debe desechar para incorporar la estructura real de interacciones entre los agentes involucrados en el proceso. En nuestro caso, describimos la dinámica de contagios dentro de un marco metapoblacional, donde los agentes (personas y mosquitos) interactúan dentro de los nodos (áreas urbanas) de una red, mientras que los enlaces (pesados) entre los nodos representan los flujos de personas entre áreas de la ciudad. Caracterizamos la red de movilidad para la ciudad de Cali y, de acuerdo a esta red, presentamos la evolución del dengue para la ciudad de Cali según la fuerza de infección y la probabilidad de movilidad de las personas.

Capítulo 2

Preliminares

Iniciamos esta tesis planteando el marco teórico sobre el cual está cimentada; primero, damos una breve descripción sobre la enfermedad del Dengue exponiendo una reseña histórica y las características de su vector. Segundo, presentamos un resumen general sobre los modelos epidemiológicos describiendo parte del análisis cualitativo de estos y de la estimación de parámetros. Luego, presentamos lo fundamental de la teoría de control óptimo necesaria para parte del desarrollo de esta tesis. Por último, presentamos la parte fundamental de la teoría de redes en la cual está enfocada la parte final de la tesis.

2.1. Dengue

El dengue es una enfermedad causada por un virus del género flavivirus del cual son ampliamente conocidos cuatro serotipos¹ y es transmitida por la picadura de los mosquitos infectados (solo hembras), principalmente de la especie *Aedes aegypti*, especie de mosquito invasivo que ha colonizado las regiones tropicales y subtropicales del mundo donde esta especie es bastante responsable de la propagación de algunas enfermedades transmitidas por vectores [18]. Para que la transmisión se produzca, la hembra debe picar a un humano infectado durante la fase de viremia de la enfermedad que inicia dos días antes del inicio de la fiebre y dura de 4 a 5 días después de la aparición de la misma. El período de incubación en el mosquito hembra tiene una duración de 8 a 12 días y ella permanece infectada por el resto de su vida. Luego pica a otra persona, la cual podría adquirir el virus y se convierte en infeccioso de 3 a 14 días después. La

¹Recientemente, se ha mencionado la existencia de un 5° serotipo [92].

enfermedad no se transmite de persona a persona (sin mosquito no hay dengue). Los síntomas más comunes causados por la infección son fiebre, dolor de cabeza (cefalea), dolor intenso en las articulaciones (artralgia) y músculos (mialgia), inflamación de los ganglios linfáticos y erupciones puntiformes en la piel de color rojo brillante (petequias), que suelen aparecer en las extremidades inferiores y el tórax de los pacientes, desde donde se extiende a la mayor parte del cuerpo [59]. En ocasiones, la infección evoluciona hasta convertirse en un cuadro potencialmente mortal, llamado dengue grave o dengue hemorrágico. Es una infección geográficamente muy extendida que se presenta en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta [71].

La prevención y el control del dengue dependen exclusivamente de las medidas eficaces contra el vector transmisor, puesto que se carece de vacuna como método de control [47], lo cual ha llevado a que los esfuerzos de las instituciones de salud se orienten al control del mosquito *Aedes aegypti*, donde la intervención más eficaz para disminuir las infecciones de dengue consiste en la reducción de la población de mosquitos a través del uso de insecticidas y larvicidas. Este método se ha empleado de forma rutinaria en toda Colombia desde hace más de cinco décadas, con resultados parciales [87]. Incluso, como el vector se ha venido extendiendo a regiones donde antes no tenía presencia, principalmente debido a los cambios climáticos y a la adquisición de resistencia contra algunos insecticidas aplicados durante un tiempo considerable [5, 39, 67, 89, 101], esta enfermedad es de difícil control y, por lo tanto, de gran impacto en la salud pública a nivel mundial. Por consiguiente, es importante determinar la mejor forma de llevar a cabo un control integrado.

2.1.1. Reseña histórica del dengue

La primera referencia de un caso de dengue aparece en una enciclopedia médica china publicada en la dinastía Jin (265–420) que describe una especie de “agua envenenada” asociada a insectos voladores, que tras su picadura provocaban unas fiebres muy elevadas. Entre los siglos XV y XIX, debido al desarrollo de la marina mercante y a la migración de personas, el dengue se expandió fuera de África, especialmente en los siglos XVIII y XIX, donde el crecimiento y la urbanización de las ciudades portuarias crearon condiciones ideales para el hábitat del mosquito vector. El primer reporte de un caso definitivo de dengue data de 1779 y es atribuido a Benjamín Rush, quien denomina “fiebre rompehuesos” a los síntomas de mialgia y artralgia. En 1906, fue confirmado que los vectores del dengue son los mosquitos del género *Aedes*, y la especie más importante

en la transmisión es *Aedes aegypti*, el cual es el principal vector de la enfermedad en el hemisferio occidental. Otro vector de importancia epidemiológica es *Aedes albopictus*, que es el vector que mantiene la enfermedad en Asia y ha sido introducido en América difundiéndose en varios países, con una gran distribución en Brasil.

Durante y posteriormente a la Segunda Guerra Mundial, se acentuó la expansión del dengue siendo atribuida a la disrupción ecológica. Igualmente, diferentes serotipos del virus (DENV) se extendieron a nuevas áreas geográficas, conllevando a que el dengue fuera una enfermedad emergente y preocupante en nuestro tiempo, debido a las nuevas formas mortales de fiebre hemorrágica. Estas formas severas de la enfermedad, por primera vez, fueron reportadas en Filipinas en 1953. En los setenta, el dengue se había convertido en la mayor causa de mortalidad infantil en el Pacífico y parte de América, y S. B. Halstead sugiere que el dengue grave o hemorrágico es más probable que ocurra en pacientes que presentan infecciones secundarias por serotipos diferentes a la infección primaria [46]. En ese sentido, en 1981, en América Central y Sudamérica, se conocen las primeras referencias de fiebre hemorrágica y el shock por dengue, en personas que habían contraído el serotipo DENV-2, y que ya habían tenido contacto con el serotipo DENV-1.

En los últimos años, la transmisión del dengue ha aumentado de manera predominante en zonas urbanas y semiurbanas, y se ha convertido en un importante problema de salud pública, hasta el punto que, en la actualidad, más de la mitad de la población mundial está en riesgo de contraer la enfermedad. A principios de los años 2000, el dengue se volvió la segunda enfermedad más común de las transmitidas por mosquitos, y que afectan a los seres humanos, después de la malaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número de afectados por dengue se encuentra entre los 50 y los 100 millones de personas cada año, con un total de medio millón que necesitan atención hospitalaria por presentar una forma severa de la enfermedad, con una mortalidad del 2.5 %.

Durante los años 2000, en Sudamérica se ha registrado el más dramático incremento de la incidencia del dengue, especialmente en Brasil, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela [30]. Actualmente, en este último país, se produce aproximadamente el 70 % de todos los casos de América, mientras que Colombia es donde se ha registrado el mayor número de casos de dengue hemorrágico y de casos fatales, en los últimos años. En Chile, sólo existe el principal mosquito vector en Isla de Pascua y todos los casos reportados de dengue, en ese país desde 2004, han resultado infectados fuera del mismo. En la ciudad de Cali, Colombia, hasta la semana 42 de 2015 se reportaron 11.953 casos

de dengue, de los cuales 43 corresponden a dengue grave y 12 muertes [3].

2.1.2. Características del vector del dengue

Los mosquitos son artrópodos de clase *Insecta*, orden *Díptera*, familia *Culicidae*, subfamilia *Culicinae*, géneros *Aedes*, *Culex* y *Anopheles* y las especies más importantes, del género *Aedes*, que transmiten el dengue son *Aedes (Stegomyia) aegypti* y *Aedes (Stegomyia) albopictus*. El ciclo de vida de estos últimos está dividido en dos estadios: inmaduro, dado por huevos, larvas y pupas, y maduro, dado por el mosquito adulto. Los ciclos de vida de estos mosquitos presentan algunas diferencias que permiten distinguirlos. Por ejemplo, los huevos de *Aedes* y *Culex*, transmisores del virus del Nilo Occidental, encefalitis virales, filariasis y malaria aviar, no presentan los flotadores característicos de la subfamilia *Anophelinae*, transmisores de la malaria. Los de *Aedes* son depositados individualmente con una estructura poligonal y los de *Culex* en grupos flotantes. Las larvas de *Aedes* se caracterizan por tener un sifón respiratorio corto, cuelgan con la cabeza hacia abajo perpendicular a la superficie del agua y no paralelas como las de anofelinos. Las pupas de *Aedes* se caracterizan por trompetillas medianas en bisel, mientras que las trompetillas de los *Anopheles* son cortas y las de *Culex* largas, cilíndricas, estrechas. Los mosquitos *Aedes* y *Culex* se posan paralelo a la superficie y el *Anopheles* se dispone perpendicular formando ángulos de 40° a 90° respecto al plano de apoyo [4].



Figura 2.1: Mosquito *Aedes aegypti* adulto².

El principal vector del dengue, *Aedes aegypti*, tiene un dorso con bandas de color

²Tomada de Internet: <http://newsinfo.inquirer.net/372071/dost-launches-online-dengue-alert->

plateado o amarillo blanquecino sobre fondo oscuro, y un dibujo característico en forma de lira en el dorso del tórax. Las patas están bandeadas y el último artejo de las patas posteriores es blanco. El abdomen de la hembra tiende a ser puntiagudo (véase Figura 2.1).



Figura 2.2: Ciclo de vida del *Aedes aegypti*, mosquito transmisor del Dengue³.

El *Aedes aegypti* es un mosquito urbano, ya que vive cerca de la gente, en lugares sombreados y frescos, como el interior de las casas. Se caracteriza por una fuerte antropofilia y alimentación diurna, por lo general en dos momentos, uno en la mañana y otro en la tarde [22]. La hembra pone sus huevos en las paredes rígidas de los recipientes con agua, donde pueden permanecer varios meses hasta que el agua que los moje tenga la temperatura adecuada para que comiencen su desarrollo y se conviertan en larvas. El estado de larva dura de 7 a 9 días a 25°C. Luego, las larvas pasan al estado de pupas, que dura de 2 a 3 días en la misma temperatura. Tanto las larvas como las pupas prefieren agua limpia en diferentes tipos de contenedores artificiales (tanques, aljibes, neumáticos, jarrones, botellas, etc) y, ocasionalmente, usan hábitat naturales, tales como las bromelias y los huecos de arboles. Las pupas finalmente se transforman en mosquitos adultos, los cuales viven alrededor de un mes [46]. En la Figura 2.2, se observa el ciclo de vida del *Aedes aegypti* [96]. Todo este proceso tiene variaciones temporales y de eficiencia que depende de la temperatura del medio ambiente [6, 84, 95, 101].

Entre los depredadores naturales de los estadios inmaduros del *Aedes aegypti*, tenemos especies de copépodos como *Mesocyclops aspericornis*, *Mesocyclops thermocyclopoides* y *Macrocyclus albidus*; peces de las especies *Carassius auratus*, *Gambusia*

system-ahead-of-rains

³Esta figura se incluye con el permiso de su autora Gina Mikel©, propietaria de la colección de la página <http://scientificillustrator.com/>; Título de la figura: *Mosquito life cycle*, creada en 2006; URL: <http://www.scientificillustrator.com/illustration/insect/mosquito-life-cycle.html>; Visualizada en abril 8, 2015.

affinis, *Tilapia* y *Poecilia reticulata*; coleópteros como *Acilius sulcatus*; y decápodos como *Macrobrachium borellii* y *Palaemonetes argentinus*; Toxorhynchites y Protozoarios, [80, 81].

Estudios de especies de copépodos como *Mesocyclops*, *Macrocyclops*, *Megacyclops* y *Acanthocyclops* muestran que son depredadores, particularmente, eficaces, en la depredación de larvas de *Aedes*, debido a su amplia dieta, que consiste en algas, protozoos, rotíferos, y la mayoría de los animales acuáticos hasta su propio tamaño; además, su dieta no depende exclusivamente del consumo de las larvas de mosquitos. Varias especies de *Mesocyclops*, *Macrocyclops*, *Megacyclops* y *Acanthocyclops* se han probado en el campo, en una variedad de hábitats de cría de *Aedes* en el Pacífico, las Américas y Asia, incluyendo pozos, depósitos de agua (tanques y tarros de cerámica, neumáticos desechados, etc) ayudando al control de los estadios inmaduros del vector del dengue [54, 66, 93]. Otros depredadores, que han sido poco estudiados para el control biológico del mosquito, son algunos renacuajos como *Polypedates*, *Bufo*, *Ramanella*, *Euphlyctis* y *Hoplobatrachus*, los cuales juegan un papel vital en el ciclo de vida del mosquito, debido que estos son depredadores de los huevos de los mosquitos. Esto es de suma importancia dado que los huevos del mosquito con su capacidad para soportar largos períodos de sequía, son elementos primordiales que determinan la densidad del vector con el inicio del periodo de lluvias [15, 42, 44]. Entre otros, en la ciudad de Cali, se ha evaluado el uso de una mezcla entre el *Bacillus thuringiensis* y *Bacillus sphaericus* para el control de las formas inmaduras del *Aedes aegypti* [42].

2.2. Modelos epidemiológicos

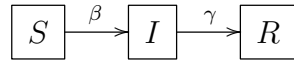
Como se había mencionado en la Sección 1, uno de los problemas de mayor importancia en la epidemiología consiste en determinar estrategias adecuadas de control sobre la propagación del vector y, para ello, resulta ser de gran valor el aporte que los modelos matemáticos pueden hacer a la comprensión de la problemática. Los modelos matemáticos se pueden subdividir en tres tipos:

1. *Modelos que representan la transmisión de la enfermedad en la población humana.* Estos modelos dividen la población humana en susceptibles, expuestos, infectados, recuperados, entre otros; algunos de estos son conocidos como modelos SIR, SIS, SEIR [12, 16, 21, 50]. Los modelos SIR fueron originalmente trabajados por Kermack-Mckendrick (1927) para representar la transmisión de una enfermedad,

donde se considera la existencia de individuos Susceptibles, Infectados y Recuperados. Es decir, el modelo SIR considera una enfermedad que se desarrolla a lo largo del tiempo y únicamente tiene en cuenta tres clases de individuos:

- S representa a los individuos susceptibles, es decir, aquellos que pueden resultar infectados al entrar en contacto con la enfermedad.
- I representa a los individuos infectados y por lo tanto en condiciones de transmitir la enfermedad a los del grupo S .
- R representa a los individuos recobrados de la enfermedad, y que ya no están en condiciones ni de enfermar nuevamente ni de transmitir la enfermedad a otros.

El flujo de transiciones de un grupo a otro se da como sigue:



Dada una población fija $N = S(t) + I(t) + R(t)$, las siguientes ecuaciones diferenciales describen un modelo SIR

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

donde β es la tasa de contagios (probabilidad de que una persona enferme al estar en contacto con un infectado), $\frac{1}{\gamma}$ es el tiempo promedio de infección (para un solo individuo) y los contactos entre estos individuos está dado por ley de acción de masas [16].

En este caso, este modelo SIR no contempla los nacimientos ni las muertes. Otros modelos SIR son ampliados considerando nacimientos a lo largo del tiempo t de modo que hay una constante de renovación de individuos susceptibles a la enfermedad y del mismo modo, algunos individuos mueren: bien por la enfermedad o de manera natural. A su vez, este modelo puede ser modificado considerando la población de expuestos o latentes, $E(t)$, que representa los individuos infectados que aún no tienen la capacidad de transmitir la enfermedad, donde el sistema de

ecuaciones diferenciales es

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= B - \beta SI - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - (\epsilon + \mu)E \\ \frac{dI}{dt} &= (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R.\end{aligned}$$

y por lo tanto, estaríamos hablando de un modelo SEIR, donde B es la tasa de reclutamiento, $\frac{1}{\epsilon}$ es el tiempo promedio de desarrollo de la infección denominado tiempo de latencia, $\frac{1}{\mu}$ es el tiempo promedio de vida y β, γ definidos en el modelo SIR. Así mismo, dependiendo de la enfermedad o de los intereses de estudio, se pueden incluir otras modificaciones a estos modelos.

2. Modelos que representan el ciclo de vida del vector.

En la mayoría de estos modelos, se analiza la dinámica poblacional del vector considerando su ciclo biológico [6, 101] y en algunos casos, contemplan el efecto que tienen sobre la dinámica poblacional del vector los controles químicos y/o biológicos y/o sociales para el vector [31, 43, 60, 80, 81].

Como un ejemplo de estos modelos, presentamos el planteado en [60], donde analizan la dinámica poblacional del *Aedes aegypti* en presencia de un depredador del estadio inmaduro del mosquito considerando diferentes estrategias de control químico y/o biológico. El modelo propuesto es el siguiente

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \omega y - (\pi + \alpha)x, \\ \frac{dy}{dt} &= \phi x \left(1 - \frac{y}{K_y}\right) - (\omega + \delta)y - \frac{\beta zy}{\eta + y}, \\ \frac{dz}{dt} &= \rho z \left(1 - \frac{z}{K_z}\right),\end{aligned}\tag{2.1}$$

donde x es el número promedio de mosquitos adultos sin resistencia, y es el número promedio de estadios inmaduros (huevos, larvas y pupas), z es el número promedio de depredadores de estadios inmaduros, α y β los controles químicos y biológicos respectivamente y los parámetros del modelo están especificados en la Tabla 2.1. En este modelo, se considera toda la población del mosquito *Aedes aegypti*, se

asume que todos los huevos eclosionan y que el incremento del depredador por depredación es despreciable para la dinámica del depredador.

ω :	Tasa de desarrollo de los estadios inmaduros a mosquitos maduros,
π :	Tasa de mortalidad natural del estadio maduro,
ϕ :	Tasa intrínseca de ovoposición,
K_y :	Capacidad de carga de estadio inmaduro,
δ :	Tasa de mortalidad natural del estadio inmaduro,
β :	Tasa de depredación,
ρ :	Tasa de incremento del depredador,
K_z :	Capacidad de carga del depredador.

Tabla 2.1: Parámetros del modelo 2.1.

3. *Modelos que representan la interacción entre la población humana y la población del vector.*

El más simple de los modelos, en el cual se consideran las poblaciones de humanos y vectores, está basado en los trabajos de Ross [82] y Macdonald [58], el cual incorpora las mayores características de la transmisión por vectores. El modelo básico consiste en dos ecuaciones que describen los cambios en la proporción de humanos infectados, y , y la proporción de mosquitos infectados, $\hat{y}$.

$$\frac{dy}{dt} = abm\hat{y}(1 - y) - \gamma y, \quad (2.2a)$$

$$\frac{d\hat{y}}{dt} = acy(1 - \hat{y}) - \mu\hat{y}, \quad (2.2b)$$

donde $m = \hat{N}/N$ define el número de mosquitos hembra por humano, puesto que N es el tamaño de la población de humanos y $\hat{N}$ es el tamaño de la población de mosquitos hembra, a es la tasa de picadura sobre un humano de un mosquito, b es la proporción de picaduras sobre humanos que produce una infección, γ es la tasa *per capita* de recuperación de los humanos infectados, c es la proporción de picaduras por mosquitos sobre las personas infectadas que produce una infección, y μ es la tasa *per capita* de mortalidad del mosquito. En este modelo, se asume que las poblaciones son constantes, que los individuos recuperados no tienen inmunidad, la tasa de recuperación de los humanos es mucho mayor que la tasa de mortalidad, por lo tanto, la tasa de mortalidad es despreciable en la dinámica de la población de humanos infectados [7]. Este modelo está muy simplificado y

sólo ilustra algunas propiedades que resultan de las enfermedades transmitidas por vectores.

Cabe notar que una clase especial de estos modelos son aquellos que consideran tiempos de retardo (como parámetros) en los argumentos de las variables, los cuales son respuesta a diferentes causas; por ejemplo, para modelos Tipo 1, se puede considerar retardos correspondientes a períodos de exposición o latencia, muerte relacionada con la enfermedad, etc. [25, 49, 99]; en modelos Tipo 2, se pueden considerar retardos, dados por los tiempos de migración y difusión de la población, periodos de gestación y maduración, retardos en la respuesta conductual debido a los cambios ambientales, etc. Para el control y vigilancia del vector del dengue, existen estudios que consideran el tiempo que tarda el mosquito en pasar del estado inmaduro al estado maduro [57].

2.2.1. Análisis cualitativo

Una de las partes básicas en el estudio de los sistemas dinámicos se centra en brindar una caracterización completa de la estructura geométrica de las órbitas, donde la órbita a través del punto x_0 está dada por el conjunto de puntos en el espacio fase que pertenecen a la solución que pasa por x_0 . Dado que el sistema dinámico depende de los parámetros, la idea es caracterizar el cambio en la estructura de las órbitas en términos de los parámetros.

Este análisis se lleva a cabo hallando los equilibrios del sistema; es decir, determinando las soluciones constantes de éste. Luego, se estudia la estabilidad de los equilibrios; se dice que un equilibrio es estable si a pequeños cambios en la condición inicial del sistema, tiene únicamente efectos pequeños en el comportamiento de la solución cuando $t \rightarrow \infty$. Para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema se usan criterios matemáticos propios del análisis de sistemas dinámicos [16, 100]. Para los modelos Tipo 1 y 3, los cuales consideran la dinámica de la enfermedad, existe una cantidad que algunas veces determina la estabilidad de los puntos de equilibrio, la cual se denomina número reproductivo básico, $\mathcal{R}_0$, y representa el número promedio de nuevas infecciones producidas al introducir un infectado en una población de susceptibles [26, 97]. Mientras que, para los modelos Tipo 2, que consideran el ciclo de vida del vector, cuando existe dicha cantidad se denomina umbral de crecimiento poblacional, Q , y representa el número promedio de vectores producidos por un solo vector [60, 101].

Por ejemplo, para el modelo (2.2) podríamos tener dos puntos de equilibrio

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0), \\ E_1 &= \left(\frac{\mathcal{R}_0^2 - 1}{\mathcal{R}_0^2 \left(\frac{\gamma}{abm} + 1 \right)}, \frac{\mathcal{R}_0^2 - 1}{\mathcal{R}_0^2 \left(\frac{\mu}{ac} + 1 \right)} \right), \end{aligned}$$

donde el número reproductivo básico, $\mathcal{R}_0$, está dado por

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{a^2bcm}{\gamma\mu}}.$$

Determinado $\mathcal{R}_0$, en [86] establecemos y demostramos el siguiente resultado de estabilidad para el modelo (2.2).

Teorema 1. *Si $\mathcal{R}_0 < 1$, el punto de equilibrio libre de enfermedad, E_0 , es global asintóticamente estable. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, E_0 es inestable, y el equilibrio endémico, E_1 , es local asintóticamente estable.*

En la Figura 2.3, presentamos una interpretación de este resultado, si $\mathcal{R}_0 < 1$, Figura 2.3(a), eventualmente desaparecerá la enfermedad, mientras que si $\mathcal{R}_0 > 1$, Figura 2.3(b), la enfermedad se establecerá.

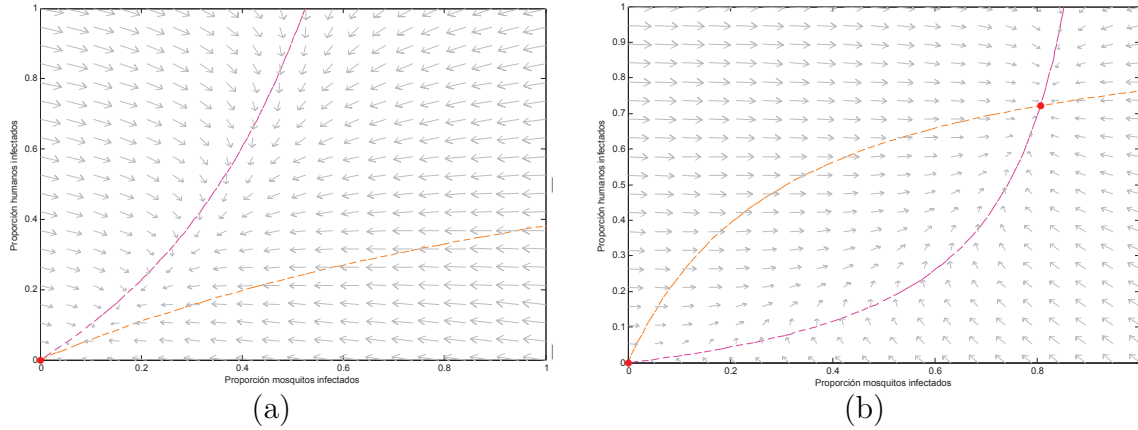


Figura 2.3: Análisis cualitativo para el modelo 2.2. (a) $\mathcal{R}_0 < 1$. (b) $\mathcal{R}_0 > 1$.

2.2.2. Estimación de parámetros

Para que estos modelos y su análisis sean realmente útiles en casos concretos, los modelos deben ser ajustados a las características particulares de la región donde se quieren utilizar, lo cual se logra hallando los valores específicos, para la región de interés, de los parámetros del modelo, tarea que se conoce con el nombre de estimación de parámetros.

Para ajustar un modelo a las características de una región dada, se calcula un valor aproximado para cada uno de los parámetros del modelo, bien sea tratando de ajustar los parámetros del modelo a datos epidemiológicos reportados para la región mediante los métodos de mínimos cuadrados o máxima verosimilitud, entre otros; o usando información que se encuentra en la literatura, ya sea por las características de la enfermedad y/o del vector o usando relaciones funcionales, obtenidas experimentalmente, de los parámetros con alguna variable fácil de medir (temperatura, humedad, precipitaciones, brillo solar, etc.)

2.3. Teoría de Control Óptimo

El desarrollo de la teoría de control óptimo se inició en la década de los cincuenta gracias al esfuerzo de los científicos rusos y norteamericanos por explorar el sistema solar. El problema que se quería resolver era el de llevar un vehículo espacial de algún punto en la tierra a algún otro en el espacio en tiempo mínimo y consumiendo la menor cantidad de combustible posible. Es decir, de lo que se trataba era de encontrar trayectorias óptimas en espacios tridimensionales. Como se puede ver, la solución de dicho problema no podía encontrarse aplicando las técnicas de optimización tradicionales que sólo nos dan valores de la variable independiente para los que una función dada alcanza un punto máximo o mínimo, ya sea local o global.

Los problemas de control óptimo tratan de encontrar un control para un sistema dinámico dado que alcance cierto criterio de optimalidad. Estos modelos consideran un funcional objetivo que está determinado por unas variables de estado y de control. En términos generales, el criterio de optimalidad puede agrupar una o varias metas a la vez; en nuestro caso, el criterio podría ser minimizar el número de mosquitos adultos y/o minimizar la población de mosquitos inmaduros a finales del periodo de observación y/o maximizar efecto de medidas preventivas y/o minimizar el costo parcial o total correspondiente a dichas medidas (costo de insecticidas, fumigantes, toxoides,

depredadores, etc.) y el sistema controlado podría estar representado por la dinámica de la enfermedad y/o la dinámica poblacional del vector.

La formulación de un problema de control óptimo requiere, en general,

- definir el modelo matemático del sistema controlado,
- especificar el criterio de optimalidad,
- especificar las condiciones iniciales para el estado y
- describir las restricciones sobre el estado y el control.

En términos matemáticos, sean $u(t)$ el control a aplicar y $x(t)$ la variable de estado; el problema de control óptimo es encontrar u^* y su estado correspondiente $x^*(t, u^*(t))$ tales que

$$\begin{aligned} \text{Máx}_u \quad J(u) &= \int_{t_o}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt, \\ \text{sujeto a} \quad x'(t) &= g(t, x(t), u(t)), \\ x(t_o) &= x_0; \end{aligned} \tag{2.3}$$

en este contexto, u^* , la solución de (2.3), es llamado control óptimo.

Mediante la aplicación del Principio del Máximo de Pontryagin, el control y la restricción del Problema (2.3), pueden ser determinados fácilmente, puesto que dicho principio establece un conjunto de condiciones necesarias para que una curva $u^*(t)$ sea la solución del Problema (2.3). En efecto, para determinar la solución del problema de control óptimo, el Principio del Máximo de Pontryagin usa el método de multiplicadores de Lagrange de la siguiente forma [38, 56]: se define la función, que se conoce como Hamiltoniano, dada por

$$\mathcal{H}(x(t), u(t), \lambda(t), t) = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t)),$$

donde λ es denominado el multiplicador de Lagrange o variable adjunta. Luego, se resuelve

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 0,$$

para obtener una expresión para el control óptimo u^* en función de la variable de estado y el multiplicador de Lagrange, lo cual se denomina condición de optimalidad.

A continuación, se debe encontrar la función óptima, $\mathcal{H}^* = \mathcal{H}(x, u^*, \lambda, t)$. Después, se debe resolver el sistema de ecuaciones

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial \mathcal{H}^*}{\partial \lambda}, \quad (2.4a)$$

$$\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial \mathcal{H}^*}{\partial x}, \quad (2.4b)$$

sujeto a las condiciones iniciales para la variable de estado, $x(t_0) = x_0$, y a las condiciones para la variable adjunta al final del período de observación, establecidas por el Principio de Máximo de Pontryagin según las características del Problema (2.3), denominadas condiciones de transversalidad, ($\lambda(t_f) = 0$ para el Problema (2.3)); generalmente, estos sistemas se pueden resolver numéricamente usando métodos de barrido, métodos de disparo, método secante, etc. Por último, se deben sustituir x^* , λ^* , las soluciones del sistema anterior, en la expresión de u^* , para obtener la expresión explícita que resuelve el problema.

Este enfoque es relativamente nuevo en epidemiología y se utilizó en los artículos [48] y [52] para modelos tipo SIR con dos estrategias de control (vacunación y aislamiento de los infectados). De este modo, nos parece bastante novedoso, motivante y oportuno tratar de aplicarlo a modelos de dinámica de vectores transmisores del dengue.

2.4. Teoría de Redes

La teoría de redes tiene sus cimientos en la teoría de grafos, la cual tuvo origen con la solución planteada por Euler al problema de los siete puentes de Königsberg (Actualmente Kaliningrado); el problema fue formulado en el siglo XVIII y consistía en encontrar un recorrido para cruzar a pie toda la ciudad, pasando sólo una vez por cada uno de los puentes, y regresando al mismo punto de inicio. Para dicha demostración, Euler recurre a una abstracción del mapa, enfocándose exclusivamente en las regiones terrestres y las conexiones entre ellas. Cada puente lo representó mediante una línea que unía a dos puntos, cada uno de los cuales representaba una región diferente. Así, el problema se reduce a decidir si existe o no un camino que comience por uno de los puntos azules, transite por todas las líneas una única vez, y regrese al mismo punto de partida (ver Figura 2.4).

En las últimas dos décadas, el estudio de las propiedades estructurales y la dinámica de las redes complejas ha sido de gran interés. Durante este tiempo, se han publicado

cientos de artículos sobre este tema en revistas de investigación científica de múltiples disciplinas. Esta explosión investigadora se fundamentó con el desarrollo de la Internet y el avance en las técnicas para el análisis de grandes bases de datos, que permitió capturar las relaciones entre los elementos constituyentes de sistemas macroscópicos reales. Estas relaciones y sistemas abarcan diferentes escalas descriptivas y, por tanto, pertenecen a ámbitos disciplinares muy diversos. Por ejemplo, tenemos las redes biológicas que encontramos a nivel microscópico como las redes de regulación genética, redes de proteínas, redes neuronales y metabólicas. Por otro lado, a un nivel de organización mucho mayor, encontramos redes de comunicación e informáticas (la red Internet, la red web, redes telefónicas, etc.), redes sociales (amistades, contactos sexuales, colaboradores científicos, propagación de enfermedades, etc.), redes ecológicas (interacciones tróficas en un ecosistema). Aunque todas estas redes son tan diferentes en naturaleza y tamaño, tienen muchas propiedades estructurales similares. Por lo tanto, podemos formular modelos matemáticos para entender y explicar las propiedades estructurales de las redes complejas.

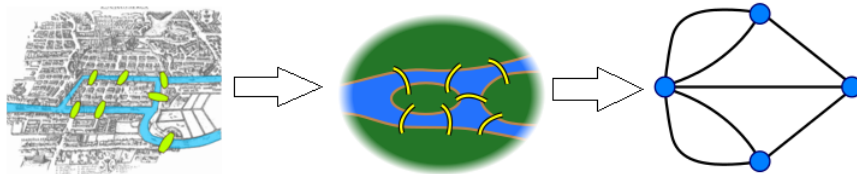


Figura 2.4: Representación gráfica del problema de los siete puentes de Königsberg⁴.

Una red compleja es un conjunto de nodos conectados que interactúan de alguna forma. Formalmente, *Una red $\mathcal{R}$ consiste de un conjunto de nodos $\mathcal{V} = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$, donde N denota el número de nodos en la red, y un conjunto de parejas ordenadas $\mathcal{E} = \{(v_i, v_j)\} \subset \mathcal{V} \times \mathcal{V}$. Cada pareja ordenada (v_i, v_j) se llama conexión dirigida del nodo v_i al nodo v_j . La red se llama no dirigida si para cada pareja $(v_i, v_j) \in \mathcal{E}$, también existe la pareja $(v_j, v_i) \in \mathcal{E}$. De lo contrario, la red se denomina red dirigida. En esta última, llamaremos vecinos de v_i a todos los nodos que estén conectados directamente a un nodo v_i .*

⁴Tomada de Internet: <http://7puentes.com/blog/konigsberg/>

Una forma de representar una red es por medio de una matriz, denominada la matriz de adyacencia; esta matriz contiene ceros y unos cuando no es pesada, $A_{ij} = 1$, si el nodo v_i está conectado al nodo v_j , y $A_{ij} = 0$ en caso contrario. Si la red no es dirigida, la matriz de adyacencia es simétrica. En el caso de utilizar información de las conexiones tendremos una matriz de adyacencia ponderada.

En el caso de redes no dirigidas, tenemos que el número k_i de vecinos de un nodo v_i (es decir, el número de conexiones de v_i) se llama el grado de v_i , el cual está dado por $k_i = \sum_{j=1}^N A_{ij}$ y el promedio de estos grados, $\langle k \rangle = \sum_{i=1}^N k_i / N$ es la conectividad de la red. Mientras que para las redes dirigidas cada nodo tiene dos grados. El grado de salida del nodo v_i , k_i^{out} , es el número de parejas ordenadas de la forma (v_i, v_j) , el cual está dado por $k_i^{out} = \sum_j A_{ij}$, y el grado de entrada del nodo v_i , k_i^{in} , es el número de parejas ordenadas de la forma (v_j, v_i) , el cual está dado por $k_i^{in} = \sum_j A_{ji}$. El grado total del nodo v_i , es la suma de los grados de entrada y de salida, $k_i^{tot} = k_i^{in} + k_i^{out}$.

De las propiedades que caracterizan estructuralmente a las redes complejas estamos interesados en la distribución de grado $P(k)$, la probabilidad que un nodo escogido al azar tenga k conexiones (ver Figura 2.5).

El estudio general de las redes complejas puede dividirse en dos campos diferentes y complementarios: Estructura y Dinámica. En el primer campo, se está interesado en determinar las propiedades estructurales (o topológicas) de la red; es decir, las propiedades que nos dicen cómo están conectados los nodos.

En lo referente a la dinámica, se está interesado en el estudio de sus propiedades funcionales y la emergencia de fenómenos colectivos, así como la influencia que tiene la estructura de la red en estos; por ejemplo, las neuronas en el cerebro están conectadas físicamente unas con otras por medio de las uniones entre dendritas y axones. A través de dichas uniones, las neuronas se transmiten señales eléctricas que se propagan por todo el cerebro y que dan lugar a una serie de fenómenos dinámicos, entre los cuales se destacan el reconocimiento de imágenes y sonido, la motricidad de los músculos, el lenguaje, el pensamiento y, finalmente, la consciencia.

El descubrimiento de la libertad de escala de las redes que codifican las interacciones en sistemas macroscópicos reales (independientemente de la naturaleza de los mismos)

⁵Tomada de Internet: <http://cns-classes.bu.edu/cn710/Fall2007/index.php?n=Main.DiscussionPage-Class2Linked>

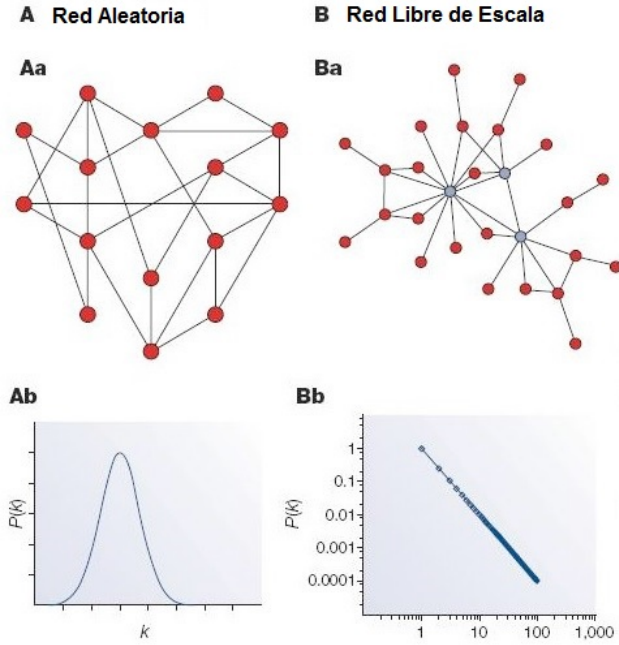


Figura 2.5: Representación y distribución de grado para una red aleatoria y para una red libre de escala⁵.

fue el hito que propició que una buena parte de la comunidad dedicada al estudio de la Física Estadística y, en particular, a la Física de Sistemas Complejos, mostrara un gran interés por el estudio de las redes. No en vano, rápidamente se bautizó como “Redes Complejas” al campo emergente, debido a que los patrones de interacción de las redes reales mostraban no ser ni (evidentemente) regulares (i.e. lejos de los patrones ordenados propios de la estructura de la materia condensada) ni tampoco aleatorios (i.e. los propios de las redes que habían sido estudiadas en el siglo anterior por la teoría de grafos). Esta última diferencia se ponía de manifiesto al comparar las distribuciones de grado, $P(k)$, de las redes libres de escala con aquellas de los grafos aleatorios de Erdős-Rényi [33] usados como modelo de referencia por la teoría de grafos durante décadas (ver Figura 2.5).

Muy pronto, los sorprendentes patrones estructurales de las redes complejas plantearon la siguiente pregunta: ¿qué influencia tiene la heterogeneidad de las redes en su funcionamiento y las diferentes dinámicas que ocurren en ellas? Esta pregunta cuestionó los resultados obtenidos durante el siglo anterior sobre sistemas dinámicos acoplados ya que éstos habían sido analizados bajo la hipótesis de campo medio, donde la interacción de cada elemento con el resto del sistema es idéntica para todos los elementos, y en

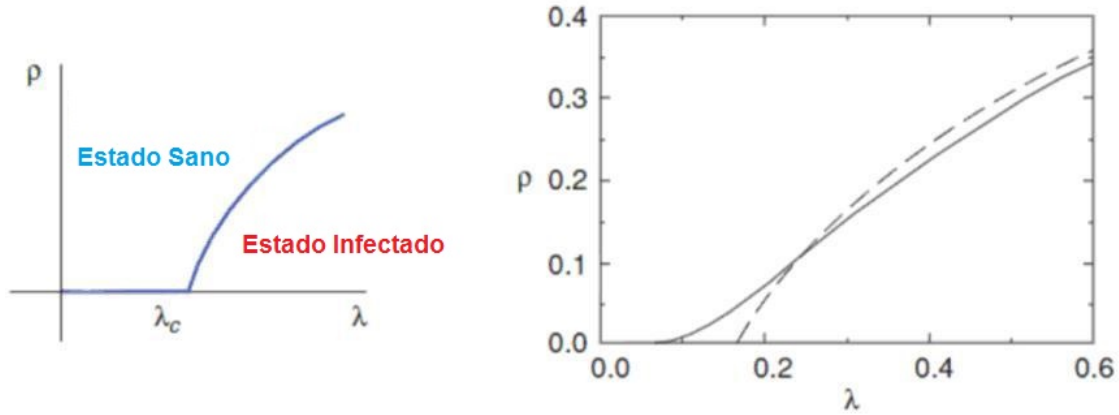


Figura 2.6: Diagrama Epidémico (izquierda): λ (parámetro de control) representa la fuerza de infección del agente patógeno y ρ (parámetro de orden) representa la fracción de individuos afectados por el mismo. Sólo cuando la fuerza de infección λ supera el umbral epidémico, $\lambda > \lambda_c$, se produce una epidemia. En la derecha, se representa el diagrama epidémico obtenido a través de un modelo de campo medio tradicional (línea discontinua) y en una red libre de escala (línea continua).

topologías regulares o aleatorias, donde el número de interacciones de cada individuo es idéntico o aproximadamente igual, respectivamente. La incorporación de patrones libres de escala en las interacciones entre sistemas dinámicos acoplados afectó a muchos modelos y técnicas de diferentes campos como la epidemiología matemática [72], la dinámica no lineal [8] y la teoría evolutiva de juegos [90], entre otros [14].

Quizá el ejemplo que mejor ilustre los avances tanto a nivel de modelado como de resultados que se originaron al introducir la heterogeneidad de la red de interacciones sea el de los modelos epidémicos clásicos. En 2001, Pastor-Satorras y Vespignani [73] introdujeron una generalización de los modelos típicos de campo medio de forma que se tuvieran en cuenta las distintas clases de grado que podían coexistir en una red. El denominado “campo medio heterogéneo” era general para cualquier tipo de distribución de grado $P(k)$ y arrojaba como resultado más importante que el umbral epidémico (ver Figura 2.6), es decir, la infectividad mínima para que un agente infeccioso (virus) se propague en el sistema dando lugar a una epidemia, disminuía dramáticamente cuanto más heterogénea era la red de contactos subyacente (ver Figura 2.6).

Por tanto, el nexo entre epidemiología matemática y redes complejas ha sido una fuente de conocimiento durante la última década. En esta tesis, aprovecharemos esta unión para el estudio de la transmisión del Dengue.

Capítulo 3

Modelo Presa-Depredador

Este Capítulo modifica un modelo matemático (véase [60]) del tipo presa-depredador que describe las dinámicas poblacionales de dos estadios del mosquito — inmaduro o acuático (comprendiendo los huevos, larvas y pupas) y maduro o aéreo (considerando solamente los mosquitos adultos *hembra*)¹ con la interacción de algún depredador del estadio inmaduro del mosquito (Sección 3.2). Realizamos un análisis minucioso del modelo (Secciones 3.3 y 3.4), el cual permite derivar condiciones esenciales sobre las características biológicas de una especie depredadora apropiada capaz de reducir las poblaciones locales del *Aedes aegypti*. En la Sección 3.5, presentamos la estimación de los parámetros del modelo con base en las temperaturas promedio de Cali e indicamos, en términos numéricos, cuáles características biológicas de las especies depredadoras son requeridas para un control biológico efectivo del *Aedes aegypti* en Cali. Por último, realizamos unas simulaciones numéricas (Sección 3.7) para diferentes conjuntos de parámetros del modelo, las cuales ayudan a prever los beneficios de usar un depredador apropiado (cuyas características biológicas cumplan con las condiciones estipuladas), y una discusión adicional proporciona algunas ideas considerando una especie depredadora particular para ser empleada como un agente de control biológico en Cali. Cabe resaltar, que en este capítulo, asumimos que la probabilidad de interacción entre el depredador y las presas es homogénea. Finalmente, la Sección 3.8 indica cómo los resultados de este capítulo pueden ser usados en el contexto práctico para reducir la población de *Aedes aegypti* en Cali, Colombia.

¹Los mosquitos adultos macho no representan ninguna amenaza en la transmisión de la enfermedad y por lo tanto esta subpoblación es ignorada en el modelo.

3.1. Introducción

Enfoques tradicionales para el control del vector transmisor de enfermedades están generalmente dirigidos a reducir la abundancia del vector. Estos métodos están principalmente dedicados al uso de sustancias químicas (insecticidas y larvicidas) que son esparcidos alrededor de los criaderos y hábitats. Los mosquitos *Aedes aegypti* prefieren depositar sus huevos en áreas con aguas estancadas tales como floreros, barriles descubiertos, llantas tiradas, tanques de almacenamientos de agua, pozos, piscinas, piletas artificiales, y otros contenedores de agua usualmente localizados alrededor de zonas residenciales, comerciales y recreacionales. La excesiva dispersión de sustancias químicas en áreas públicas y domésticas contribuyen a la polución del aire, contaminación del medio ambiente, y podría provocar intoxicación, reacciones alérgicas, y desordenes respiratorios entre la población de humanos.

En años recientes, muchos investigadores han estado trabajando en estrategias alternativas de control del vector, para el mosquito *Aedes aegypti* tales como:

1. Modificación genética también conocida como la Técnica de Esterilización de Insecto “SIT” (ver, e.g., [35]).
2. Contagiar de *Wolbachia* a las poblaciones del mosquito con el fin de suprimir su habilidad de transmitir enfermedades vectoriales (ver, e.g., [98]).
3. Manipulación competente de patógenos bacteriales tales como *Bacillus thuringiensis* (Bt) que matan a sus anfitriones larvales y las infecciones por hongos causan mortalidad de los mosquitos adultos (ver, e.g., [17] y [79], respectivamente).
4. Hábil uso de enemigos naturales de los estadios inmaduros del mosquitos tales como insectos depredadores, invertebrados, y peces larvívoros (ver, e.g., [53, 64, 85]).

Obviamente, los ítems 1, 2, y 3 tendrían costos más altos de implementación que el ítem 4 puesto que necesariamente requieren la formación profesional del personal encargado. En el contexto práctico, la última opción (ítem 4) parece más accesible y puede ser llevada a cabo bajo una financiación relativamente modesta².

²Ver [65] para una descripción detallada a gran escala de la campaña basada en la comunidad (la cual es aún sostenida en Vietnam), donde copépodos ciclopoideos son usados como un depredador natural de las larvas del *Aedes aegypti*.

El control biológico es generalmente considerado como un método amigable con el medio ambiente para mitigar riesgos e impactos negativos en la ecología, agricultura, y salud pública causados por factores globales. En este sentido, vale la pena estudiar la dinámica poblacional del mosquito *Aedes aegypti* en la presencia de un depredador biológico de los estadios inmaduros del mosquito, puesto que ellos son de bajo costo y no contaminan el medio ambiente. La distribución de una especie depredadora propia dirigida a los criaderos del *Aedes aegypti* puede ser realizada en una sola liberación (también considerado como *inoculación*) o por múltiples liberaciones *inundativas* como una medida aislada o complementaria de un control químico tradicional sobre la población del mosquito.

Algunos de los modelos presa-depredador tienen naturaleza *local* en el sentido que se enfocan en la dinámica de la población dentro y alrededor de un criadero genérico (referido como una “pileta” en este capítulo) localizado en alguna área pública que cuenta con un flujo constante de personas. Por ejemplo, tales “piletas” están ampliamente extendidas en muchas ciudades tropicales, incluyendo a Cali, y forman una parte esencial del concepto de su diseño arquitectónico. En particular, Cali tiene varios centros comerciales y recreacionales, parques y clubes, complejos residenciales, restaurantes al aire libre, campus escolares decorados con hormigón ornamental, piletas, piscinas y otras cavidades llenas con aguas estancadas y rodeadas de rica vegetación. Desde el punto de vista estético, estos paisajes son espectaculares; sin embargo, estos constituyen sitios perfectos como criaderos para los mosquitos y así indirectamente contribuyen a la propagación de enfermedades transmitidas por vectores. Debe señalarse que los propietarios y/o los administradores de dichas propiedades (al menos, en Cali) se oponen al uso de sustancias químicas (larvicidas e insecticidas) dentro de estos locales puesto que tales medidas implicarían un cierre temporal de sus establecimientos, teniendo un impacto negativo sobre su imagen y asustando a visitantes o consumidores potenciales. Sin embargo, autoridades locales pueden ponerse más fácil de acuerdo con el método ambientalmente aceptable de control biológico (uso de depredadores naturales dentro de las piletas ubicadas en sus territorios) y así hacer seguros sus establecimientos para todos los visitantes.

El modelo (presentado en la Sección 3.2) está deliberadamente diseñado con el propósito de validar argumentos a favor del control biológico mediante el uso de depredadores naturales de los estadios inmaduros del *Aedes aegypti* en múltiples localidades alrededor de Cali donde no están siendo aplicadas otras medidas de control. Esta razón de ser es sencilla: poblaciones efectivamente más pequeñas de *Aedes aegypti* presen-

tes en áreas públicas muy concurridas podrían reflejarse en una baja de incidencia del dengue puesto que esta especie de mosquito es responsable de la transmisión de dicha enfermedad.

3.2. Descripción del modelo

Siguiendo la formulación planteada en [101], pero teniendo en cuenta sólo los mosquitos hembra, puesto que estos son los transmisores del dengue, consideramos un modelo donde dividimos el ciclo de vida del vector *Aedes aegypti* en dos estadios: *inmaduro o acuático*, conformado por huevos, larvas y pupas, y *maduro o adulto*, conformado por el mosquito adulto hembra. Suponemos que hay suficientes mosquitos machos en los alrededores de los criaderos para aparearse con las hembras. Por lo tanto, la subpoblación masculina es ignorada en el modelo, suponiendo que todos los mosquitos hembra son prolíficas. Adicionalmente, consideramos la interacción presa-depredador entre el estadio inmaduro (presa) y alguna especie depredadora acuática deliberadamente colocada en la pileta. Así, tenemos tres variables de estado:

- $m_q(t)$: número de estadios inmaduros (huevos, larvas, pupas) en el momento t ,
- $m_a(t)$: número de estadios maduros del mosquito hembra en el momento t ,
- $x(t)$: número de depredadores naturales de estadios inmaduros en el momento t .

En términos matemáticos, el modelo establecido es el siguiente:

$$\frac{dm_q}{dt} = \varepsilon k m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right) - (\nu + \delta_q + \varphi x) m_q, \quad (3.1a)$$

$$\frac{dm_a}{dt} = f \nu m_q - \delta_a m_a, \quad (3.1b)$$

$$\frac{dx}{dt} = (\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x}\right), \quad (3.1c)$$

con condiciones iniciales $m_q(0) = m_{q0}$, $m_a(0) = m_{a0}$, $x(0) = x_0$, cuyos parámetros (constantes) positivos están descritos en la Tabla 3.1.

Ec. (3.1a) básicamente establece que el estadio inmaduro $m_q(t)$ (huevos, larvas y pupas) prolifera debido a la tasa de ovoposición de los mosquitos hembra adultos (ε), la fracción de los huevos eclosionados (k), el número de estadios maduros del mosquito hembra (m_a), y la capacidad de carga remanente $\left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right)$. El número de estadios inmaduros decae por su transición al estadio maduro (νm_q), debido a la mortalidad natural

Notación	Descripción
ε	tasa de ovoposición,
ν	tasa de transición de los estadios inmaduros a maduros,
δ_q	tasa de mortalidad natural de los estadios inmaduros,
δ_a	tasa de mortalidad natural de los estadios maduros,
k	fracción de huevos que eclosionan a larvas,
f	fracción de mosquitos hembra,
K_q	capacidad de carga de los estadios inmaduros,
K_x	capacidad de carga del depredador,
ρ	tasa intrínseca de incremento del depredador,
φ	tasa de depredación,
ψ	tasa de incremento adicional asociado con la depredación.

Tabla 3.1: Parámetros del Modelo 3.1.

$(\delta_q m_q)$ y como resultado de la depredación $(\varphi x m_q)$ lo cual es expresado usando la “ley de acción de masas”. Presumimos que la depredación es llevada a cabo independientemente del género de la presa; en otras palabras, los estadios inmaduros tanto macho como hembra están siendo depredados. Por lo consiguiente, sólo la fracción $(f \nu m_q)$ de mosquitos adultos hembra es considerado en la dinámica $m_a(t)$ en vez de $(\nu m_q(t))$, en contraste con el modelo original desarrollado en [101].

Similarmente, Ec. (3.1b) indica que el número de mosquitos adultos hembra $m_a(t)$ crece con la transición del estadio inmaduro al estadio maduro (νm_q) , donde únicamente la fracción de mosquitos hembra (f) es tenida en cuenta. La población de m_a decae debido a su mortalidad natural $(\delta_a m_a)$.

Una sola especie de depredador natural x es colocado en la piletta para reducir la población de mosquitos adulto hembra m_a , el cual es potencialmente capaz de transmitir el virus del dengue. Por lo tanto, el rol fundamental del depredador consiste en reducir la propagación de esta infección. Ec. (3.1c) describe un crecimiento logístico para tal depredador y establece que la dieta del depredador no está limitada al estadio inmaduro del mosquito. Esto implica que el depredador tiene recursos alternativos de alimentación tales como algas, ciliados, otros insectos y sus estadios inmaduros que podrían estar presentes en el mismo hábitat. El crecimiento de éste está dado por la tasa intrínseca de incremento del depredador (ρ) , la cantidad de depredadores en cualquier instante, $x(t)$, y la capacidad de carga remanente en el sistema, $\left(1 - \frac{x}{K_x}\right)$. Además, consideramos un incremento adicional en el crecimiento intrínseco del depredador asociado a la interacción con los estadios inmaduros del mosquito (ψm_q) .

Observación 1. *Los autores de [60] habían hecho un intento de incluir un depredador que actúa en el ciclo de vida de dos etapas del mosquito propuesto por [101]. Sin embargo, en su versión, fue asumido unilateralmente la interacción depredador-presa, lo que significa que la población de depredadores se suponía que debía crecer de forma independiente de la población presa. Bajo este supuesto, la ecuación diferencial de crecimiento de la población de depredadores (idéntica a (3.1c) para $\psi = 0$) fue simplemente desacoplada de las otras dos, y fue estudiado un sistema de dos ecuaciones.*

También se supone que la especie depredadora ocupa el volumen total del agua en la pileta, mientras que el hábitat de m_q está limitado por las paredes de la pileta (para huevos) y la superficie del agua (para larvas y pupas). Por lo tanto, la capacidad de carga del depredador, K_x , es usualmente más grande que la capacidad de carga del estadio inmaduro, K_q , si los individuos de x y m_q tienen tamaños comparables.

Adicionalmente, el modelo (3.1) es de naturaleza local en el sentido que este describe el crecimiento de la población del *Aedes aegypti* alrededor de alguna pileta genérica, puesto que la interacción entre m_q y x toma lugar dentro de tal pileta y los mosquitos adultos hembra usualmente no vuelan lejos de la pileta (o contenedor) donde ellas se desarrollaron como larvas y pupas³.

Para este modelo, la región de interés biológico está dada por

$$\Omega = \left\{ (m_q, m_a, x) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 \leq m_q \leq K_q, 0 \leq m_a \leq \frac{f\nu}{\delta_a} K_q, 0 \leq x \leq K_x \right\};$$

además, Ω satisface la propiedad que cualquier trayectoria del Sistema (3.1) que empiece en Ω permanecerá en Ω para todo $t \geq 0$, (Ω es positivamente invariante para el modelo (3.1)) lo cual se establece en el siguiente teorema.

Teorema 2. *La región de interés biológico Ω es positivamente invariante para el sistema (3.1).*

Demostración. Puesto que la tercera ecuación en (3.1) es logística, se tiene $0 \leq x \leq K_x$ para todos los valores iniciales $x(0) = x_0 \geq 0$. Entonces, consideramos la proyección de Ω en el plano (m_q, m_a) .

Si tomamos condiciones iniciales en el borde vertical izquierdo $m_q = 0$ de la región rectangular en el espacio $\mathbb{R}_+^2 = (m_q, m_a)$ ilustrada en la Figura 3.1, tenemos que

³Según [70], el adulto hembra del *Aedes aegypti*, por lo general, permanece dentro de una distancia media de dispersión de 30.5 metros de su liberación o lugar de nacimiento.

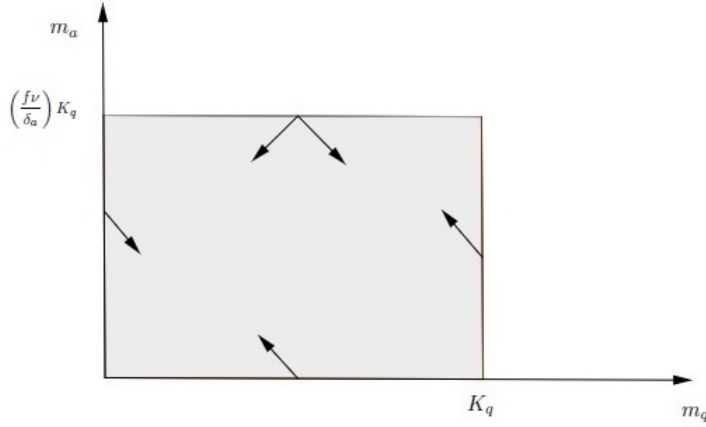


Figura 3.1: Campo vectorial de direcciones dentro de la proyección de Ω en el plano (m_q, m_a) ; el área sombreada también representa la variedad estable Ω_m .

$$\frac{dm_q}{dt} = k\varepsilon m_a > 0, \quad \frac{dm_a}{dt} = -\delta_a m_a < 0$$

y los vectores asociados en el campo de direcciones apuntan hacia la derecha. Alternativamente, si las condiciones iniciales están fijas sobre el borde vertical derecho $m_q = K_q$ de la región rectangular, resulta que

$$\begin{aligned} \frac{dm_q}{dt} &= -(\nu + \delta_q + \varphi x)K_q < 0, \\ \frac{dm_a}{dt} &= f\nu K_q - \delta_a m_a \geq f\nu K_q - \delta_a \frac{f\nu K_q}{\delta_a} = 0, \end{aligned}$$

es decir, que los vectores asociados en el campo de direcciones apuntan hacia la izquierda.

Por otra parte, si las condiciones iniciales están en el borde horizontal inferior $m_a = 0$, tenemos que

$$\frac{dm_a}{dt} = f\nu m_q > 0, \quad \frac{dm_q}{dt} = -(\nu + \delta_q + \varphi x)m_q < 0$$

y los vectores asociados en el campo de direcciones apuntan hacia arriba. Alternativamente, si las condiciones iniciales están fijas en el borde horizontal superior $m_a = \frac{f\nu K_q}{\delta_a}$, resulta que

$$\frac{dm_a}{dt} = f\nu (m_q - K_q) \leq 0$$

mientras que el signo de dm_q/dt puede ser positivo o negativo. En ambos casos, los vectores asociados en el campo de direcciones apuntan hacia abajo. $\square$

Esta región será tenida en cuenta en la parte teórica para el análisis de estabilidad y en la parte numérica saber donde tomar los puntos iniciales para tener una región de referencia donde deben permanecer las soluciones.

3.3. Análisis cualitativo del modelo

Para analizar la estabilidad del Sistema (3.1), calculamos sus puntos de equilibrio y luego formulamos un criterio que permita establecer propiedades de estabilidad local de todos los equilibrios. Claramente, los puntos de equilibrio son soluciones del siguiente sistema de ecuaciones no lineales algebraicas:

$$\varepsilon k m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right) - (\nu + \delta_q + \varphi x) m_q = 0, \quad (3.2a)$$

$$f \nu m_q - \delta_a m_a = 0, \quad (3.2b)$$

$$(\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x}\right) = 0, \quad (3.2c)$$

De (3.2b), tenemos que

$$m_a = \frac{f \nu}{\delta_a} m_q. \quad (3.3)$$

Reemplazando (3.3) en la Ec. (3.2a), podemos reducir el Sistema (3.2) al sistema:

$$\frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a} m_q \left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right) - (\nu + \delta_q + \varphi x) m_q = 0, \quad (3.4a)$$

$$(\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x}\right) = 0. \quad (3.4b)$$

La Ec. (3.4b) nos da dos opciones, estas son:

$$x = 0 \quad \text{o} \quad x = K_x,$$

y nos lleva a dos posibles casos: $x = 0$ (extinción o ausencia de depredadores) y $x = K_x$ (persistencia del depredador). Estos dos casos se revisan brevemente a continuación, y de estos análisis resultan dos umbrales útiles para la supervivencia del mosquito que se pronuncian sobre la estabilidad de los equilibrios.

- **Caso 1. $x = 0$ en el punto de equilibrio.** En este caso, tenemos de la Ec. (3.4a), que

$$m_q = 0 \quad \text{o} \quad m_q = K_q \left(1 - \frac{\delta_a(\nu + \delta_q)}{\varepsilon k f \nu} \right). \quad (3.5)$$

La última expresión tendrá sentido biológico (esto es, $m_q \geq 0$), solamente si

$$1 - \frac{\delta_a(\nu + \delta_q)}{\varepsilon k f \nu} \geq 0 \quad \Leftrightarrow \quad Q = \frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a(\nu + \delta_q)} \geq 1, \quad (3.6)$$

donde Q puede ser visto como *el umbral de supervivencia del mosquito sin depredación*⁴ que representa el número promedio de mosquitos hembras producido por un mosquito hembra en la ausencia del depredador de los estadios inmaduros (huevos, larvas, pupas).

Usando esta notación, la componente m_q puede ser expresada como

$$m_q = K_q \left(1 - \frac{1}{Q} \right). \quad (3.7)$$

Así, en virtud de (3.2a) y (3.7), tenemos dos opciones:

- $m_a = 0$, si $m_q = 0$;
- $m_a = \frac{f\nu}{\delta_a} K_q \left(1 - \frac{1}{Q} \right)$, si $m_q = K_q \left(1 - \frac{1}{Q} \right)$.

Combinándolos con la ausencia de depredador ($x = 0$), obtenemos dos posibles equilibrios

$$E_1 = (0, 0, 0), \quad (3.8a)$$

$$E_2 = \left(K_q \left(1 - \frac{1}{Q} \right), \frac{f\nu K_q}{\delta_a} \left(1 - \frac{1}{Q} \right), 0 \right) \quad (3.8b)$$

del Sistema (3.1). Cabe notar que E_2 es biológicamente viable y diferente de E_1 (en el sentido que $E_2 \in \Omega$), solamente si $Q > 1$. Si $Q = 1$, entonces $E_2 = E_1$.

- **Caso 2. $x = K_x$ en el punto de equilibrio.** En este caso, la Ec. (3.4a) implica que

$$m_q = 0 \quad \text{o} \quad m_q = K_q \left(1 - \frac{(\nu + \delta_q + \varphi K_x) \delta_a}{\varepsilon k f \nu} \right). \quad (3.9)$$

⁴El cual es completamente equivalente al así llamado “número básico de descendencia” derivado en [101].

La expresión anterior tendrá sentido biológico, (esto es, $m_q \geq 0$), únicamente si

$$1 - \frac{(\nu + \delta_q + \varphi K_x) \delta_a}{\varepsilon k f \nu} \geq 0 \Leftrightarrow Q_0 = \frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a (\nu + \delta_q + \varphi K_x)} \geq 1, \quad (3.10)$$

donde Q_0 puede ser visto como *el umbral de supervivencia del mosquito con depredación* que indica el número promedio de mosquitos hembras producidos por un mosquito hembra en la presencia de un depredador de estadios inmaduros. Uno puede observar que $\frac{\varepsilon k f}{\delta_a}$ en (3.10) es el número promedio de huevecillos producidos por un mosquito hembra, $(\nu + \delta_q + \varphi K_x)$ es el total de estadios inmaduros y $\frac{\nu}{\nu + \delta_q + \varphi K_x}$ es la probabilidad de que los estadios inmaduros sobrevivan, a pesar de la depredación, y se conviertan en adultos.

Observación 2. *Es claro que mientras haya depredación*

$$Q_0 = \frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a (\nu + \delta_q + \varphi K_x)} < \frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a (\nu + \delta_q)} = Q \quad (3.11)$$

puesto que φ y K_x son positivos.

Usando la notación (3.10), la componente m_q puede ser expresada como

$$m_q = K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0} \right). \quad (3.12)$$

Así, en virtud de (3.9) y (3.12), tenemos dos opciones:

- $m_a = 0$, si $m_q = 0$;
- $m_a = \frac{f \nu}{\delta_a} K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0} \right)$, si $m_q = K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0} \right)$.

Combinándolas con la presencia del depredador ($x = K_x$), obtenemos dos equilibrios adicionales

$$E_3 = (0, 0, K_x), \quad (3.13a)$$

$$E_4 = \left(K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0} \right), \frac{f \nu K_q}{\delta_a} \left(1 - \frac{1}{Q_0} \right), K_x \right) \quad (3.13b)$$

del Sistema (3.1). Cabe notar que E_4 es biológicamente viable y diferente de E_3 (en el sentido que $E_4 \in \Omega$), únicamente si $Q_0 > 1$. Si $Q_0 = 1$, entonces $E_3 = E_4$.

Observe que, entre todos los cuatro puntos de equilibrio, únicamente E_4 admite coexistencia entre la presa m_q y el depredador x .

Las propiedades de existencia y estabilidad de los equilibrios (3.8) al (3.13) naturalmente dependen de los valores de los umbrales Q , Q_0 y estas propiedades se establecen en el siguiente teorema.

Teorema 3. *En vista de la desigualdad (3.11), tenemos tres posibles opciones para el sistema (3.1), estas son:*

1. *Si $Q \leq 1$, entonces E_1 es un punto de silla (o equilibrio condicionalmente estable) y E_3 es un atractor (equilibrio local asintóticamente estable). Note que E_2 y E_4 no tienen sentido biológico en este caso.*
2. *Si $Q_0 \leq 1 < Q$, entonces E_1 es un nodo repulsor (equilibrio inestable), E_2 es un punto silla (equilibrio condicionalmente estable), y E_3 es un atractor (equilibrio local asintóticamente estable). Note que E_4 no tiene sentido biológico en este caso.*
3. *Si $Q_0 > 1$, entonces E_1 es un nodo repulsor (equilibrio inestable), E_2 y E_3 son puntos sillas (equilibrios condicionalmente estables), y E_4 es un atractor (equilibrio local asintóticamente estable).*

Demostración. El análisis de estabilidad es realizado siguiendo los lineamientos dados en [100]. Usando la técnica basada en el signo de los valores propios de la matriz Jacobiana correspondiente de la versión linealizada alrededor del equilibrio del Sistema (3.1), evaluada en cada equilibrio. La matriz Jacobiana del Sistema (3.1) está dada por

$$J(m_q, m_a, x) = \begin{pmatrix} -\frac{\varepsilon k}{K_q} m_a - (\nu + \delta_q + \varphi x) & \varepsilon k \left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right) & -\varphi m_q \\ f\nu & -\delta_a & 0 \\ \psi x \left(1 - \frac{x}{K_x}\right) & 0 & (\rho + \psi m_q) \left(1 - \frac{2x}{K_x}\right) \end{pmatrix}.$$

Luego, establecemos el signo de la parte real de los valores propios de las matrices Jacobianas evaluadas en cada uno de los puntos de equilibrio (3.8) al (3.13).

1. *Equilibrio E_1 definido por (3.8a).* En este punto, los valores propios $\left(\lambda_1^{(1)}, \lambda_2^{(1)}, \lambda_3^{(1)}\right)$ de la matriz Jacobiana

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -(\nu + \delta_q) & \varepsilon k & 0 \\ f\nu & -\delta_a & 0 \\ 0 & 0 & \rho \end{pmatrix}.$$

son las raíces del polinomio característico:

$$p(\lambda) = (\rho - \lambda) [\lambda^2 + (\nu + \delta_q + \delta_a) \lambda + \delta_a (\nu + \delta_q) - \varepsilon k f \nu]$$

y uno de ellos es siempre positivo: $\lambda_3^{(1)} = \rho > 0$. Los otros dos valores propios, $\lambda_1^{(1)}$ y $\lambda_2^{(1)}$, pueden ser positivos o negativos. Este último está definido por el signo del término constante de la ecuación cuadrática dentro de los corchetes. Si este término es negativo (o, equivalentemente, si $Q > 1$), entonces ambos $\lambda_1^{(1)}$ y $\lambda_2^{(1)}$ tienen parte real *positiva*. Si este término es positivo (o, equivalentemente, si $Q < 1$), entonces ambos $\lambda_1^{(1)}$ y $\lambda_2^{(1)}$ tienen parte real *negativa*. Si este término es cero ($Q = 1$), entonces $\lambda_1^{(1)} = 0$ y $\lambda_2^{(1)}$ es *negativo*. Por lo tanto,

(a) si $Q \leq 1$ entonces E_1 es un punto de silla;

(b) si $Q > 1$ entonces E_1 es un nodo repulsor.

Con respecto al ítem (a), cabe notar que si $x(0) = 0$, entonces existe una variedad estable de dos dimensiones

$$\Omega_m = \left\{ (m_q, m_a) \in \mathbb{R}_+^2 \setminus \{(0, 0)\} : 0 \leq m_q \leq K_q, 0 \leq m_a \leq \frac{f\nu}{\delta_a} K_q \right\} \subset \Omega \quad (3.14)$$

tal que para cualquier escogencia de las condiciones iniciales $(m_q(0), m_a(0)) \in \Omega_m$ las trayectorias del Sistema (3.1) alcanzarán el punto E_1 y la población total del *Aedes aegypti* eventualmente se extinguirá⁵. Sin embargo, es difícilmente esperado en la práctica que el umbral de supervivencia del mosquito sin depredación, Q , esté por debajo de uno. Lo último implicaría que un mosquito adulto hembra produzca, en promedio, menos de un mosquito hembra y tal situación no cumple con el curso natural.

Por lo tanto, el ítem (b) está de acuerdo con el sentido común y establece que E_1 es absolutamente inalcanzable en tiempo infinito (excluyendo el caso trivial cuando $m_q(0) = m_a(0) = x(0) = 0$).

2. *Equilibrio E_2 definido por (3.8b).* La matriz Jacobiana evaluada en E_2 puede ser

⁵En otras palabras, E_1 es *condicionalmente estable*, esto es, estable bajo la condición inicial fija $x(0) = 0$ (ausencia del depredador).

escrita usando Q (introducido en (3.6)) como

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -(\nu + \delta_q)Q & \frac{\varepsilon k}{Q} & -\varphi K_q \left(1 - \frac{1}{Q}\right) \\ f\nu & -\delta_a & 0 \\ 0 & 0 & \rho + \psi K_q \left(1 - \frac{1}{Q}\right) \end{pmatrix}.$$

y, después de algunas manipulaciones tediosas, su polinomio característico puede ser expresado de la siguiente forma:

$$p(\lambda) = \left[\rho + \psi K_q \left(1 - \frac{1}{Q}\right) - \lambda \right] \left[\lambda^2 + \left(\delta_a + (\nu + \delta_q)Q \right) \lambda + \delta_a (\nu + \delta_q) (Q - 1) \right].$$

Teniendo presente que E_2 existe únicamente si $Q > 1$, es claro que el polinomio de arriba tiene una raíz positiva y dos raíces con parte real negativa (puesto que el término libre de la ecuación cuadrática dentro de los paréntesis cuadrados es positivo). Por lo tanto, E_2 es un punto silla con respecto al valor de Q_0 (esto es, para $Q_0 < 1 < Q$ o $1 < Q_0 < Q$) y E_2 es condicionalmente estable. En otras palabras, si $x(0) = 0$ existe una variedad estable bidimensional Ω_m (dada por (3.14)) tal que para cualquier escogencia de condiciones iniciales $(m_q(0), m_a(0)) \in \Omega_m$, las trayectorias del Sistema (3.1) eventualmente alcanzarán el punto $E_2 \in \Omega_m$. La posición de E_2 dentro Ω_m está definida por la magnitud de $Q > 1$. Para valores pequeños de $Q > 1$ (esto es, cuando los mosquitos apenas sobreviven), este punto está localizado más cerca del origen y tiende a E_1 cuando $Q \rightarrow 1^+$. Alternativamente, valores más grandes de $Q > 1$ moverá a E_2 hacia el vértice superior derecho del rectángulo Ω_m (ver Figura 3.1).

3. *Equilibrio E_3 definido por (3.13a).* La matriz Jacobiana para E_3 es

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} -(\nu + \delta_q + \varphi K_x) & \varepsilon k & 0 \\ f\nu & -\delta_a & 0 \\ 0 & 0 & -\rho \end{pmatrix},$$

y sus valores propios son las raíces del polinomio característico:

$$p(\lambda) = -(\rho + \lambda) [\lambda^2 + (\nu + \delta_q + \varphi K_x + \delta_a) \lambda + \delta_a (\nu + \delta_q + \varphi K_x) - \varepsilon k f \nu]$$

Todas las raíces de este polinomio tendrán parte real negativa, si y sólo si, el término constante de la ecuación cuadrática dentro de los paréntesis rectangulares es positivo. Esto último implica, en virtud de (3.10), que bajo la condición $Q_0 \leq 1$, el equilibrio E_3 es local asintóticamente estable. En términos comunes, significa que si un mosquito hembra produce, en promedio, menos de un mosquito hembra debido a la depredación oportuna de los estadios inmaduros, entonces se espera que la población total de *Aedes aegypti* será extinguida localmente.

De otra manera, si $Q_0 > 1$, se concluye que E_3 es un punto de silla y existe una variedad estable unidimensional

$$\Omega_x = \{x \in \mathbb{R} : 0 < x \leq K_x\}$$

tal que, para $(m_q(0), m_a(0)) = (0, 0)$ y $x(0) \in \Omega_x$, las trayectorias del Sistema 3.1 eventualmente alcanzaran el punto E_3 . En otras palabras, en ausencia de ambos estadios del mosquito, el depredador simplemente alcanzará su capacidad de carga usando sus recursos alternativos de alimentación.

4. *Equilibrio E_4 definido por (3.13b).* La matriz Jacobiana evaluada en E_4 puede ser escrita usando Q_0 introducido en (3.10) como

$$J(E_4) = \begin{pmatrix} -(\nu + \delta_q + \varphi K_x) Q_0 & \frac{\varepsilon k}{Q_0} & -\varphi K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0}\right) \\ f\nu & -\delta_a & 0 \\ 0 & 0 & -\left(\rho + \psi K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0}\right)\right) \end{pmatrix}.$$

y, después de algunas manipulaciones tediosas, su polinomio característico puede ser expresado de la siguiente forma:

$$p(\lambda) = -\left[\rho + \psi K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0}\right) + \lambda\right] \left[\lambda^2 + \left(\delta_a + (\nu + \delta_q + \varphi K_x) Q_0\right) \lambda + \delta_a (\nu + \delta_q + \varphi K_x) (Q_0 - 1)\right]$$

Debemos tener en cuenta que E_4 existe únicamente si $Q_0 > 1$. Bajo esta condición, todos los valores propios del polinomio característico dado arriba tienen parte real negativa. Por lo tanto, el equilibrio E_4 es local asintóticamente estable.

□

El Teorema 3 claramente establece que únicamente los dos equilibrios (E_3 y E_4) son atractores potenciales del Sistema (3.1) y sus estabilidades locales dependen directamente del valor de Q_0 . Así, bajo la presencia inicial del depredador (esto es, $x(0) > 0$) junto con al menos un estadio del mosquito (ya sea $m_q(0) > 0$ o $m_a(0) > 0$), las trayectorias del Sistema (3.1) convergen, ya sea a E_3 (equilibrio libre de mosquito) o hacia E_4 (coexistencia).

Aparentemente, el valor de Q_0 dado por (3.11) depende de las características biológicas del depredador, su capacidad de carga K_x y la eficiencia de depredación φ .

Si un mosquito hembra produce, en promedio, menos de un mosquito hembra debido a la depredación oportuna de los estadios inmaduros (esto es, $Q_0 < 1$), entonces el depredador es considerado como *eficiente* y su presencia en la pileta finalmente conducirá a la extinción (local) de la población de *Aedes aegypti* alrededor de ésta.

De lo contrario, si un mosquito hembra produce, en promedio, más de un mosquito hembra independientemente de la depredación de los estadios inmaduros (esto es, $Q_0 > 1$) el depredador es considerado como *ineficiente* y su presencia en la pileta con el tiempo dará lugar a la coexistencia de presa y depredador garantizando así la persistencia local de la población de *Aedes aegypti*. Por lo tanto, con la escogencia de un depredador con características biológicas adecuadas (K_x y φ), se podría reducir considerablemente el valor de Q_0 y cambiar favorablemente el comportamiento asintótico del Sistema (3.1).

3.4. Análisis de sensibilidad

Un análisis formal de sensibilidad nos ayudará a conocer el impacto de cada parámetro en el valor global del umbral de la supervivencia del mosquito en presencia del depredador

$$Q_0 = \frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)}.$$

Todos los ocho parámetros de Q_0 pueden ser eventualmente variados por fuerzas externas. Por ejemplo, de acuerdo a [101] las tasas de ovoposición (ε), fracción de huevos eclosionados (k), tasas de transición (ν), y de mortalidades naturales (δ_a, δ_q) son

sensibles a los cambios climáticos, tales como las fluctuaciones de temperatura, sequías, escasez o exceso de precipitaciones, etc. Las tasas de mortalidad de estadios inmaduros (δ_q) y mosquitos adultos (δ_a) puede ser también controladas usando larvicidas e insecticidas, respectivamente. Además, al elegir una especie de depredadores con características biológicas adecuadas φ y K_x , se puede lograr una notable reducción en el valor de Q_0 .

Matemáticamente, Q_0 puede ser visto como una función de ocho variables, y su cambio con respecto a cada variable en particular puede ser expresado por la respectiva derivada parcial:

$$\begin{aligned}\frac{\partial Q_0}{\partial \varepsilon} &= \frac{k f \nu}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)} > 0, & \frac{\partial Q_0}{\partial k} &= \frac{\varepsilon f \nu}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)} > 0, \\ \frac{\partial Q_0}{\partial f} &= \frac{\varepsilon k \nu}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)} > 0, & \frac{\partial Q_0}{\partial \nu} &= \frac{\varepsilon k f (\delta_q + \varphi K_x)}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)^2} > 0, \\ \frac{\partial Q_0}{\partial \delta_q} &= -\frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)^2} < 0, & \frac{\partial Q_0}{\partial \varphi} &= -\frac{\varepsilon k f \nu K_x}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)^2} < 0, \\ \frac{\partial Q_0}{\partial \delta_a} &= -\frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a^2(\nu + \delta_q + \varphi K_x)} < 0, & \frac{\partial Q_0}{\partial K_x} &= -\frac{\varepsilon k f \nu \varphi}{\delta_a(\nu + \delta_q + \varphi K_x)^2} < 0.\end{aligned}$$

De acuerdo a las anteriores expresiones, tenemos (*ceteris paribus*) que Q_0 es una función creciente para ε , k , f , y ν , mientras Q_0 es una función decreciente para δ_a , δ_q , φ , y K_x .

También es útil emplear el concepto de *índice normalizado de sensibilidad hacia adelante* (NFSI). De acuerdo a [23], el índice normalizado de sensibilidad hacia adelante de una variable, V , que depende diferencialmente de un parámetro, p , está definido como

$$\Upsilon_p := \frac{\partial V}{\partial p} \times \frac{p}{V}.$$

Esta fórmula explícita permite comparar la incidencia relativa de cada parámetro sobre el valor global del umbral de supervivencia del mosquito en presencia del depredador Q_0 .

La Tabla 3.2 presenta los valores NFSI con respecto a cada parámetro. Esto demuestra que, por ejemplo, si la tasa de ovoposición, ε , se aumenta (o disminuye) en un 10 %, entonces, Q_0 aumenta (o disminuye) también en un 10 %. Podemos observar que

Par.	Descripción	Índ.	Valor
ε	Tasa de ovoposición	Υ_ε	1
k	Fracción de huevos que eclosionan a larvas,	Υ_k	1
f	Fracción de mosquitos hembra,	Υ_f	1
ν	Tasa de transición	Υ_ν	$\frac{\delta_q + \varphi K_x}{\nu + \delta_q + \varphi K_x} \in (0, 1)$
δ_q	Tasa de mortalidad natural de los estadios inmaduros	Υ_{δ_q}	$-\frac{\delta_q}{\nu + \delta_q + \varphi K_x} \in (-1, 0)$
δ_a	Tasa de mortalidad natural de los estadios maduros	Υ_{δ_a}	-1
K_x	Capacidad de carga del depredador	Υ_{K_x}	$-\frac{\varphi K_x}{\nu + \delta_q + \varphi K_x} \in (-1, 0)$
φ	Tasa de depredación	Υ_φ	$-\frac{\varphi K_x}{\nu + \delta_q + \varphi K_x} \in (-1, 0)$

Tabla 3.2: Índice normalizado de sensibilidad hacia adelante para Q_0 .

los posibles cambios en los parámetros del depredador, K_x y φ , no tendrán un impacto sobre el NFSI de la tasa de ovoposición ε , fracción de huevos eclosionados k , fracción de mosquitos hembra f , y la tasa de mortalidad natural de los mosquitos adultos δ_a puesto que estos son constantes.

De otro lado, los índices normalizados de sensibilidad (NFSIs) Υ_ν , Υ_{δ_q} , y $\Upsilon_{K_x} = \Upsilon_\varphi$ dependen explícitamente del producto φK_x (ver Tabla 3.2), y la Figura 3.2 proporciona las gráficas de los valores absolutos de estos índices como funciones reales del producto φK_x (note que $\Upsilon_\varphi = \Upsilon_{K_x}$ son mostrados por la misma curva). En adición, el cambio, en estos cuatro NFSIs, es más fuerte en los rangos bajos (esto es, entre 0 y 0.5), mientras que en el rango superior del producto φK_x (entre 0.5 y 1), para todas las curvas, su variación disminuye.

También es conveniente re-escribir el umbral de supervivencia del mosquito con depredación, Q_0 , de la siguiente forma:

$$Q_0(\varphi, K_x) = \frac{A}{B + \varphi K_x}, \quad \text{donde } A = \frac{\varepsilon k f \nu}{\delta_a} \text{ y } B = \nu + \delta_q \quad (3.15)$$

son constantes definidas por las características entomológicas del mosquito. De acuerdo con [101], estas características (así como Q) son dependientes de la temperatura y temperaturas altas proporcionan mejores condiciones para la supervivencia y reproducción del mosquito. Como resultado, el valor de Q_0 debería también depender de la temperatura del ambiente.⁶

⁶Adicionalmente, la incidencia de la infección del dengue, transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*, muestra clara dependencia de la variación estacional (ver [102]).

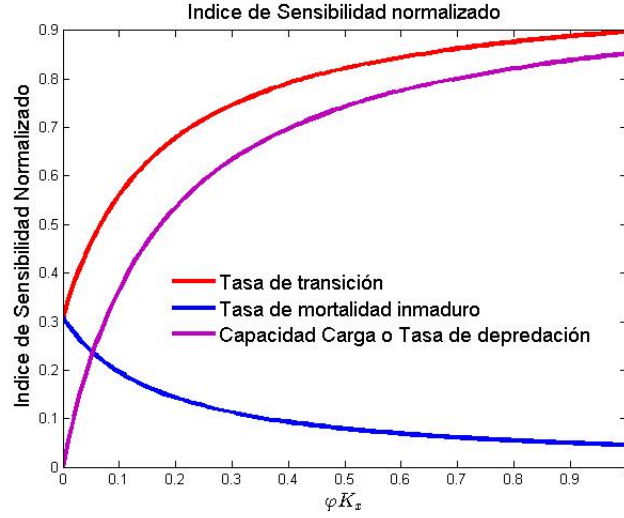


Figura 3.2: Valores absolutos de los índices de sensibilidad Υ_ν , Υ_{δ_q} y $\Upsilon_\varphi = \Upsilon_{K_x}$ como funciones del producto φK_x para la temperatura promedio en la estación cálida ($\bar{T}=23.9^\circ\text{C}$) de Cali, Colombia (ver Tabla 3.6).

Por lo tanto, las variaciones estacionales de los parámetros entomológicos que conforman a A y a B en Ec. (3.15) deberían ser tenidas en cuenta para la escogencia de un depredador con características biológicas adecuadas φ y K_x .

3.5. Estimación de parámetros

El ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti* está fuertemente afectado por la temperatura y la humedad del medio ambiente donde se lleva a cabo, las cuales varían estacionalmente. En [101, 102], se realizaron experimentos sobre el ciclo de vida del mosquito con control de la temperatura ambiente. Los datos así recolectados permitieron establecer relaciones funcionales de los principales parámetros entomológicos del mosquito (tasa de ovoposición, tasa de transición de estadios, tasa de mortalidad inmaduros, tasa de mortalidad maduros) y la temperatura del medio ambiente donde se desarrolla el mosquito. Los mosquitos usados en estos experimentos fueron atrapados en Marilia, ciudad situada a 350 Km al Noroeste de Sao Paulo, Brasil, razón por la cual los períodos de luz-oscuridad fueron diseñados para simular el día y la noche de esta ciudad según la temperatura (bajas $\equiv$ invierno y altas $\equiv$ verano). Se obtuvieron datos diarios del número de huevos, de larvas, de pupas y de mosquitos para temperaturas promedio de la cámara de reproducción entre 10 y 40 grados centígrados durante casi

4 meses, para la fertilidad (huevos) y la edad adulta (mosquitos), y seis meses, para la fase acuática (larvas y pupas), con tres y dos observaciones para cada temperatura, respectivamente.

Coef.	Tasa Ovoposición (ε)	Tasa Mortalidad Inmaduros (δ_q)	Tasa Mortalidad Maduros (δ_a)	Tasa Transición a Maduro (ν)
b_0	-5.400	2.130	8.692×10^{-1}	1.310×10^{-1}
b_1	1.800	-3.797×10^{-1}	-1.590×10^{-1}	-5.723×10^{-2}
b_2	-2.124×10^{-1}	2.457×10^{-2}	1.116×10^{-2}	1.164×10^{-2}
b_3	1.015×10^{-2}	-6.778×10^{-4}	-3.408×10^{-4}	-1.341×10^{-3}
b_4	-1.515×10^{-4}	6.794×10^{-6}	3.809×10^{-6}	8.723×10^{-5}
b_5				-3.017×10^{-6}
b_6				5.153×10^{-8}
b_7				-3.420×10^{-10}

Tabla 3.3: Coeficientes de los polinomios de los parámetros ε , δ_q , δ_a y ν [101, 102].

Con base en los anteriores datos, se estimaron los parámetros para cada temperatura, y luego, cada parámetro se ajustó a una función (polinomio de grado entre 3 y 8) de la temperatura, usando mínimos cuadrados lineales. En efecto, para cada parámetro, se calculó el polinomio de grado m ,

$$P_m(T) = b_0 + b_1T + \cdots + b_mT^m,$$

que minimizará el error E dado por

$$E = \sum_{j=1}^N \frac{P_m(T_j) - \phi_j}{\sigma_j},$$

donde N es el número de observaciones (temperaturas) hechas para el parámetro, ϕ_j es el parámetro estimado para la temperatura j y σ_j es el error correspondiente.

Teniendo en cuenta que el polinomio elegido para cada parámetro no genere valores negativos ni tenga muchos puntos extremos en el rango de temperaturas en estudio, los autores seleccionaron el polinomio de grado 4 para las tasas de ovoposición, de mortalidad de mosquitos y de mortalidad del estadio inmaduro, y el de grado 7 para la tasa de transición a la fase adulta. Los coeficientes b_i de estos polinomios están dados en la Tabla 3.3.

Para hacer el ajuste de los parámetros entomológicos del mosquito *Aedes aegypti*

para Cali, consideramos las temperaturas media, media mínima y media máxima registradas por el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM) para la ciudad de Cali, en el año 2010, las cuales se miden en tres sitios de la ciudad: Universidad del Valle, Aeropuerto Alfonso Bonilla Aragón y la Base Aérea Marco Fidel Suárez, y aparecen en la Tabla 3.4. (véase [2])

Sitio	Temperatura		
	Media Mínima	Media	Media Máxima
Universidad del Valle	19.0°C	23.9°C	29.8°C
Aeropuerto A.B.A.	18.7°C	23.5°C	29.6°C
Base Aérea M.F.S.	—	24.6°C	—

Tabla 3.4: Temperaturas medias para Cali dadas por el IDEAM en el año 2010.

En la Tabla 3.5, se presentan los valores de cada uno de los parámetros entomológicos del mosquito calculados usando los polinomios dados en la Tabla 3.3 y para las temperaturas registradas en la Tabla 3.4.

Sitio	Temp.	Parámetros			
		ε (σ_ε)	ν (σ_ν)	δ_q (σ_{δ_q})	δ_a (σ_{δ_a})
Univalle	19.0°C	2.0 (2.8)	0.0638 (0.0004)	0.02 (0.01)	0.036 (0.003)
	23.9°C	5.4 (6.7)	0.120 (0.001)	0.05 (0.01)	0.034 (0.004)
	29.8°C	8.7 (7.9)	0.114 (0.003)	0.05 (0.02)	0.027 (0.003)
Aeropuerto	18.7°C	1.8 (3.9)	0.0599 (0.0007)	0.02 (0.01)	0.036 (0.004)
	23.5°C	5.1 (6.4)	0.117 (0.001)	0.05 (0.01)	0.034 (0.005)
	29.6°C	8.7 (7.9)	0.116 (0.003)	0.06 (0.02)	0.026 (0.003)
Base Aérea	24.6°C	5.9 (7,1)	0.125 (0.001)	0.06 (0.01)	0.033 (0.004)

Tabla 3.5: Parámetros entomológicos del modelo presa-depredador para Cali

En la Tabla 3.5, podemos observar que, para el rango de temperaturas y los diferentes sitios de Cali, la variación de la tasa de transición del estadio inmaduro a maduro (ν) y las tasas de mortalidades de los estadios inmaduro y maduro (δ_q y δ_a) es relativamente baja (entre 0,06 y 0,12, 0,02 y 0,06, y 0,026 y 0,036, respectivamente), mientras que la tasa de ovoposición, ε , tiene una alta variación (entre 1,8 y 8,7). En cuanto a la desviación estándar, es baja para ν y δ_a , moderada para δ_q y alta para ε . Lo anterior plantea, para los entomólogos, el reto de diseñar mecanismos para estimar la tasa de ovoposición que tengan mayor precisión.

También es interesante notar que, en Cali, el incremento de la temperatura aumenta la ovoposición y la mortalidad de estadios inmaduros, pero disminuye la mortalidad del

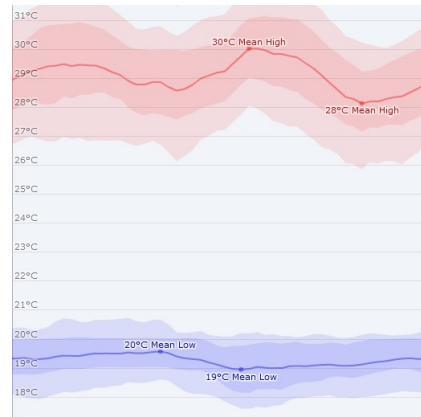


Figura 3.3: Temperaturas promedio en Cali, Colombia durante 2013; recurso: <http://www.weatherspark.com>

mosquito adulto. En contraste, la transición de estadios inmaduros a maduros aumenta fuertemente al principio y disminuye lentamente al final.

3.6. Dinámica poblacional del *Aedes aegypti* en Cali

Cali pertenece a una región hiperendémica de Colombia con respecto a la morbilidad del dengue, y la población del *Aedes aegypti* está ampliamente extendida alrededor de sus zonas urbanas y semiurbanas [45, 63, 68]. Cali está localizada a 1.018 metros sobre el nivel del mar en el Valle (llamado *Valle del Cauca*) cercano al occidente de la cordillera de los Andes y ocupa cerca de 560 kilómetros cuadrados. De acuerdo al DANE 2005-2020, la proyección de la población de Cali (ver más detalles en [34]), tiene alrededor de 2.4 millones de habitantes.

Debido a su proximidad al ecuador, no existen importantes variaciones estacionales. Sobre el curso de un año (ver Figura 3.3), el promedio de la temperatura podría variar desde 19°C (períodos fríos con abundancia de lluvias, de 1 a 3 meses por año) a 29.8°C (periodos calurosos con posibles sequías, hasta 4 meses por año) pero esto permanece típicamente alrededor de los 23.9°C durante la mayor parte del año.

Cali tiene vegetación floreciente durante todo el año y su concepto original de diseño urbano se deriva de los paisajes, donde el concreto ornamental o piletas azulejadas de agua están rodeadas de abundante vegetación. Estos paisajes son espectaculares, resultan ser recreativos y estéticos. Sin embargo, estas piletas artificiales fijas con agua

Parámetro	$T_{\min} = 19^{\circ}\text{C}$	$\bar{T} = 23.9^{\circ}\text{C}$	$T_{\max} = 29.8^{\circ}\text{C}$
ε	2.15	5.49	8.82
ν	0.068	0.08	0.14
δ_q	0.029	0.068	0.07
δ_a	0.036	0.035	0.03
Q	18.404	38.154	88.2
A	1.693	5.646	24.169
B	0.092	0.148	0.21

Tabla 3.6: Parámetros del Modelo 3.1 estimado para las temperaturas promedio registradas para la Universidad del Valle de Cali, Colombia.

estancada son sitios perfectos para criaderos de mosquitos, y tales piletas se encuentran ampliamente distribuidas por toda la ciudad. Una gran parte de ellas están localizadas en zonas de aglomeración pública (tales como centros comerciales y recreativos, complejos residenciales, parques, patios escolares, campus universitarios, etc.) donde todos los visitantes están en riesgo de ser picados por los mosquitos y posiblemente en convertirse en infectados de dengue.

Nuestro Modelo (3.1) describe la dinámica (local) de la población del mosquito *Aedes aegypti* en y alrededor de una piletta. Por lo tanto, este modelo puede ayudarnos para analizar la dinámica de la población del *Aedes aegypti* en y alrededor de una “pileta genérica” localizada en Cali, Colombia. Para este propósito, consideramos los valores de los parámetros entomológicos del mosquitos para Cali, Colombia, estimados en la Sección 3.5 para las tres temperaturas promedio registradas en la Universidad del Valle de Cali; además, hacemos dos supuestos razonables:

- (a) casi todos los huevos del *Aedes aegypti* eclosionan en larvas (esto es, $k = 0.9$);
- (b) la mitad de ellos se desarrollan como hembras ($f = 0.5$).

En la Tabla 3.6, presentamos el valor del umbral de supervivencia del mosquito *sin* depredación Q para Cali, Colombia, para cada una de las temperaturas consideradas en la estimación de los parámetros entomológicos, que naturalmente incrementa para temperaturas más altas y permanece por encima de uno para *todas* las temperaturas consideradas. Eso implica que, sin acciones de control, la población de *Aedes aegypti* nunca será localmente extinta en Cali, Colombia. Esta situación puede ser remediada por la introducción deliberada y simultanea de alguna especie depredadora eficiente en las piletas ornamentales (estas están vastamente extendidas en Cali) a fin de desacelerar el proceso de proliferación del mosquito.

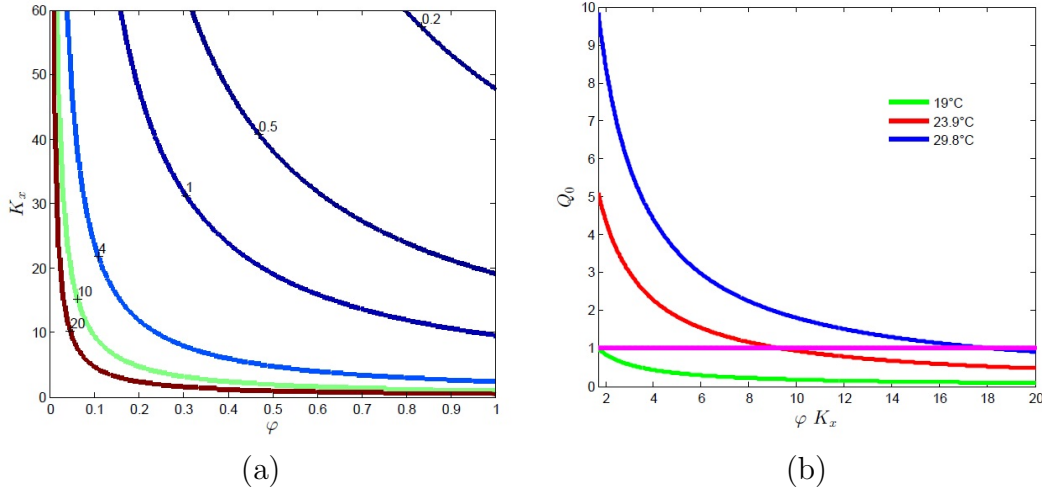


Figura 3.4: (a) Curvas de nivel de $Q_0(\varphi, K_x)$ para $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$; (b) $Q_0(\varphi, K_x)$ como una función real del producto φK_x .

En términos matemáticos, uno debe encontrar una especie depredadora, $x(t)$, cuyas características biológicas (K_x y φ) cumplan con la condición $Q_0 < 1$, preferiblemente para todas las temperaturas promedio consideradas. Aquí Q_0 puede ser visto como una función de dos variables φ y K_x , mientras los otros parámetros permanecerían constantes dentro de cada temperatura (ver Ec. (3.15)).

La Figura 3.4(a) muestra las curvas de nivel de $Q_0(\varphi, K_x)$ para el conjunto de parámetros de la temperatura media promedio de Cali (ver Tabla 3.6, $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$)⁷. Esta gráfica tiene una interpretación obvia: mayor capacidad de carga del depredador K_x permite una efectividad de depredación menor φ y, similarmente, capacidad de carga menores requieren de una efectividad de depredación mayor φ con el fin de mantener el valor de Q_0 constante.

Observación 3. En términos económicos, estos dos parámetros K_x y φ son intercambiables puesto que para Q_0 en la Ec. (3.15), la tasa marginal de sustitución (MRS) de φ para K_x es calculada como

$$MRS_{\varphi K_x} := \frac{\partial Q_0 / \partial \varphi}{\partial Q_0 / \partial K_x} = \frac{K_x}{\varphi}$$

e indica que al renunciar a (K_x/φ) unidades de capacidad de carga del depredador K_x , uno puede obtener una unidad más de efectividad de depredación φ mientras que el

⁷Esta temperatura es considerada como *habitual* para Cali puesto que prevalece durante todo el año.

valor de Q_0 permanezca constante.

Aplicando el concepto de MRS, podemos observar que durante la temperatura habitual para Cali (ver Figura 3.4(a)) un 10 % de disminución en la tasa de depredación φ (de 0.3 a 0.2) requerirá el doble de la capacidad de carga (de 30 a 60 unidades) a fin de que se mantenga el valor de Q_0 ligeramente por debajo de uno.

Como φ y K_x son intercambiables, su producto, φK_x , puede ser considerado como una sola variable. La Figura 3.4(b) ayuda a visualizar a Q_0 como una función real del producto φK_x con respecto a las temperaturas promedios consideradas para las estaciones fresca, cálida y calurosa en Cali. En esta gráfica, podemos ver qué valores del producto φK_x son capaces de mantener Q_0 por debajo de uno y observar que estos valores podrían significativamente incrementarse para temperaturas muy altas. En efecto, podemos ver que para la temperatura promedio de la estación fresca (19°C), el producto φK_x debería ser mayor que 1.6; para la temperatura promedio de la estación cálida (23.9°C), φK_x debería ser mayor que 5.45, y para la temperatura promedio de la estación calurosa (29.8°C), debería exceder 18.31.

Siguiendo esta idea, uno podría definir un “valor objetivo” del producto φK_x y seleccionar un “depredador apropiado”, es decir, una especie depredadora particular cuyas características biológicas cumplan con tal valor objetivo. Por ejemplo, tomando $\varphi K_x > 15$ como objetivo, y después infestando nuestra “pileta genérica” con una especie depredadora que satisface esta condición, podríamos esperar que la población local de *Aedes aegypti* (ambos estadios inmaduro y adulto, en y alrededor de la pileta) se redujera de manera permanente durante las estaciones fresca y cálida. Sin embargo, durante la estación calurosa, se alcanzaría una coexistencia entre la presa y el depredador.

3.7. Simulaciones numéricas

En esta sección, presentamos las soluciones numéricas del Sistema (3.1), las cuales fueron obtenidas usando la rutina de MATLAB `ode45`. Los valores numéricos de los parámetros entomológicos del mosquito son los estimados en la Sección 3.5 (Tabla 3.6) para diferentes temperaturas promedios y suponiendo que $k = 0.9$, $f = 0.5$ (es decir, 90 % de todos los huevos eclosionan en larvas y la mitad de estos se desarrollan como mosquitos hembras). Las capacidades de carga del estadio inmaduro y del depredador

han sido normalizadas a $K_q = 1$ y $K_x = 10$, respectivamente ⁸, y las condiciones iniciales para el mosquito han sido asignadas como fracciones, esto es,

$$m_q(0) = m_{q0} = 0.2, \quad m_a(0) = m_{a0} = 0.3. \quad (3.16)$$

Al establecer $K_x = 10$, el otro parámetro del depredador φ (la tasa de depredación, caracteriza la eficiencia de la depredación) definirá dos tipos alternativos de posibles depredadores. Es decir,

- (1) si para la escogencia del valor de φ , la condición $Q_0 > 1$ se cumple, entonces el correspondiente depredador hace posible la coexistencia de la presa y el depredador y, por lo tanto, éste podría ser clasificado como *ineficiente o inactivo*;
- (2) si para la escogencia de φ , la condición $Q_0 < 1$ se cumple, entonces el correspondiente depredador es capaz de inducir la extinción local del mosquito y, por lo tanto, éste podría ser clasificado como *eficiente o activo*.

En teoría, extinción local del *Aedes aegypti* puede ser alcanzada introduciendo un *depredador eficiente* cuyas características biológicas φ , K_x obedezcan con la siguiente condición:

$$\varphi K_x > (\nu + \delta_q)(Q - 1) = \begin{cases} 1.6, & \text{si } T_{\min} = 19^\circ\text{C}, \\ 5.45, & \text{si } \bar{T} = 23.9^\circ\text{C}, \\ 18.31, & \text{si } T_{\max} = 29.8^\circ\text{C}. \end{cases} \quad (3.17)$$

Se supuso que la población de depredadores genéricos crece un poco más rápido debido a la depredación oportuna de los estados inmaduros de *Aedes aegypti* (ver Ec. (3.1c)) y su tasa de crecimiento adicional está expresada por ψm_q . Vale la pena tener en cuenta que $\psi > 0$ no tiene incidencia sobre el umbral de supervivencia del mosquito con depredación, Q_0 , así este parámetro puede ser fijado para las nuevas simulaciones a algún nivel razonable, por ejemplo, $\psi = 0.1$. Rigurosamente hablando, cualquier incremento en ψ acelerará levemente el crecimiento de la población de depredadores hacia su capacidad de carga (debido a la comida extra disponible) sin alterar las características de estabilidad de la población presa.

Encontrar un depredador cuyas características biológicas cumplan con la expresión (3.17) para todas las tres temperaturas promedios parece una tarea difícil. En este

⁸Recuerde que x ocupa todo el espacio de agua de la pileta, mientras que el hábitat de m_q está limitado a las paredes verticales y a la superficie del agua de la pileta.

sentido, consideramos más plausible encontrar una especie depredadora particular, cuyas características biológicas cumpliera la condición (3.17) para la temperatura de la estación cálida (y, naturalmente, también para la estación fresca) mientras que esta condición será violada en la estación calurosa.

La dinámica de la población de depredador es bastante predecible (crecimiento logístico para cualquier $x(0) = x_0 > 0$) y no es de interés particular en este caso; por lo tanto, en todos los gráficos siguientes las trayectorias de $x(t)$ son suprimidas.

Nuestras simulaciones están principalmente enfocadas a la comparación de dos posibles escenarios: dinámica local de la población de estadios inmaduros $m_q(t)$ y mosquitos adultos hembra $m_a(t)$ en y alrededor de alguna “pileta genérica” (localizada en Cali, Colombia) *con* y *sin* depredación de estadios inmaduros.

Suponiendo pequeñas variaciones estacionales en la temperatura (es decir, usando el conjunto de parámetros de la Tabla 3.6 para $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$) junto con las condiciones iniciales (3.16), generamos dos conjuntos de trayectorias $m_q(t)$ y $m_a(t)$ del Sistema (3.1): una tomando $x(0) = x_0 = 0$ (ausencia de depredador) y la otra $x(0) = x_0 = 3 > 0$ (presencia del depredador). El primer conjunto de trayectorias es obtenido para un *depredador inactivo* cuyas características biológicas no cumplen con la condición (3.17) en lo absoluto (esto es, para todas las temperaturas de las variaciones estacionales). El segundo conjunto de trayectorias es obtenido para un *depredador relativamente activo* cuyas características biológicas cumplen con la condición (3.17) durante las estaciones de frío y cálida.

La Figura 3.5 muestra los resultados donde las trayectorias para $m_q(t)$ y $m_a(t)$ (curvas verde y roja, respectivamente) son dibujadas por líneas sólidas en ausencia del depredador y por líneas punteadas en presencia del depredador. El contraste entre los dos gráficos es notable. La Figura 3.5(a) muestra la coexistencia de las dos especies (estadios del mosquito y depredador ineficiente), logrando una reducción moderada de ambos estadios del *Aedes aegypti* cuando un depredador ineficiente es introducido en la pileta. Alternativamente, la Figura 3.5(b) muestra una gradual extinción local del mosquito, $m_q(t)$ y $m_a(t)$, cuando es introducido a la pileta un depredador eficiente, a medida que el tiempo pasa.

Es fácil prever que el mismo depredador debe desempeñarse aún mejor durante los períodos más fríos; es decir, cuando la temperatura del aire cae de $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$ a $T_{\min} = 19^\circ\text{C}$ o más bajas. ¿Cuál será nuestro pronóstico si la temperatura promedio eventualmente se levantará de $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$ a $T_{\max} = 29.8^\circ\text{C}$ o aún más altas? Para dar una respuesta razonable a esta pregunta, hemos realizado otra serie de simulaciones y

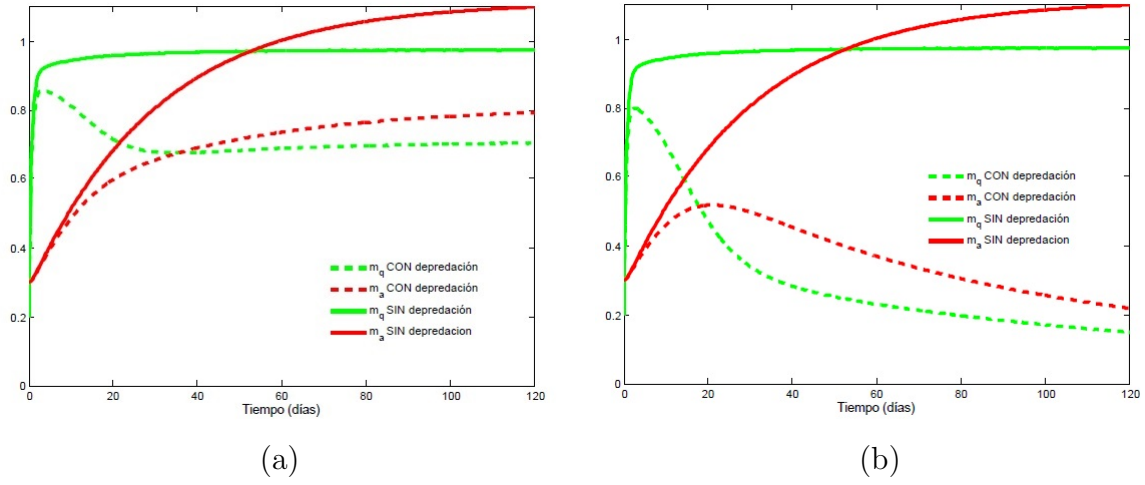


Figura 3.5: Dinámicas de la población *Aedes aegypti* para $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$: (a) con interacción de un *depredador inactivo* ($Q_0 > 1$, coexistencia); (b) con interacción de un *depredador activo* ($Q_0 < 1$, extinción gradual del mosquito).

sus resultados aparecen en las Figuras 3.6 y 3.7 bajo las siguientes etiquetas:

- curvas de color azul se refieren a la estación fresca con temperatura promedio $T_{\min} = 19^\circ\text{C}$;
- curvas de color verde se refieren a la estación cálida con temperatura promedio $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$;
- curvas de color rojo se refieren a la estación calurosa con temperatura promedio $T_{\max} = 29.8^\circ\text{C}$;
- trayectorias trazadas por líneas continuas son generados en ausencia del depredador ($x(0) = x_0 = 0$);
- trayectorias trazadas por líneas de punteadas se generan en presencia del depredador ($x(0) = x_0 > 0$).

Como era de esperar, la presencia de un depredador ineficiente muestra un impacto insignificante en ambas poblaciones del *Aedes aegypti*, $m_q(t)$ y $m_a(t)$, durante los periodos cálido y caluroso (ver Figuras 3.6(a) y 3.7(a)). Sin embargo (y bastante sorprendente!), los mismos gráficos sugieren que incluso un depredador ineficiente puede inducir una disminución notable en ambas poblaciones de mosquitos si la temperatura fresca se mantiene durante algún tiempo. ¿Qué posible explicación puede tener este

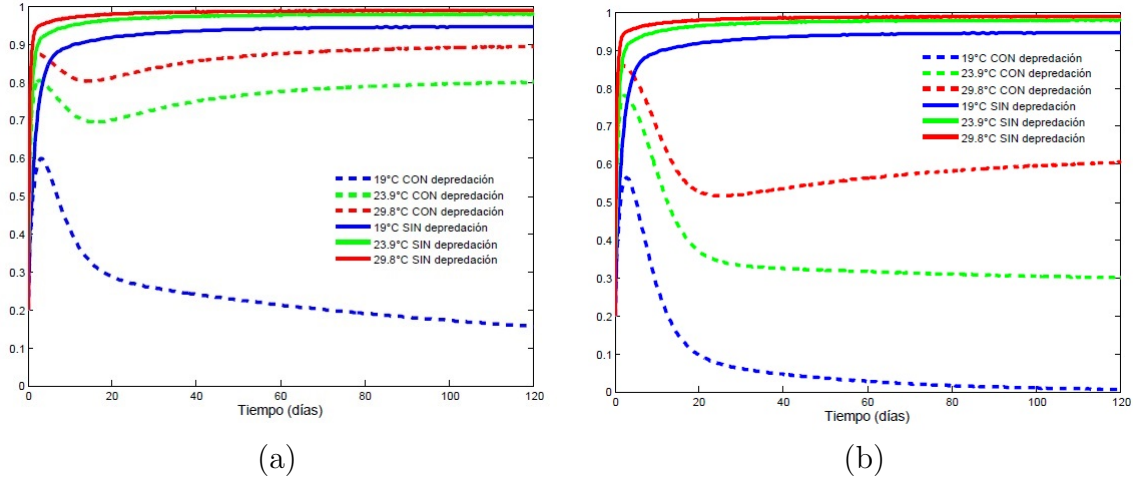


Figura 3.6: Dinámicas poblacionales de estadios inmaduros $m_q(t)$ durante estaciones fresca, cálida y calurosa: (a) con interacción de un depredador inactivo ($Q_0 > 1$ para todas las variaciones estacionales de temperatura); (b) con interacción de un depredador relativamente activo ($Q_0 < 1$ para las estaciones fresca y cálida, mientras que $Q_0 > 1$ para la estación calurosa).

fenómeno? No hemos hecho ningún supuesto en el depredador para obtener una eficiencia adicional durante los períodos fríos. La Tabla 3.6 muestra que los parámetros entomológicos son sensibles a las alteraciones de la temperatura. A saber, las tasas de ovoposición y transición (ε y ν) decrecen con las temperaturas bajas, mientras que las tasa de mortalidad de ambos estadios, inmaduro y adulto, (δ_a y δ_q) aumentan. Como un resultado, el umbral de supervivencia del mosquito Q tiende a disminuir para temperaturas más bajas. Sin embargo, esto también es válido para las trayectorias $m_q(t)$ y $m_a(t)$ generadas por el mismo conjunto de parámetros (ε , ν , δ_a , δ_q) en la ausencia de un depredador (cf. curvas azules con línea sólida en Figuras 3.6(a) y 3.7(a)). Si la presencia de un depredador inactivo no hace casi diferencia, por qué estas trayectorias, especialmente en la Figura 3.6(a), son así de diferentes?

La respuesta se deriva del Teorema 3, ítem 3. Obviamente, las Figuras 3.6(a) y 3.7(a) se refieren a la situación cuando $1 < Q_0 < Q$. Por lo tanto, si $x(0) = x_0 = 0$ (ausencia del depredador), entonces las trayectorias del Sistema (3.1) alcanzarían al punto silla E_2 dado por la Ec. (3.8b). De otro lado, si $x(0) = x_0 > 0$ (presencia del depredador), entonces las trayectorias del Sistema (3.1) alcanzarían el punto de coexistencia E_4 dado por la Ec. (3.13b). Comparando las dos primeras coordenadas de E_2 y E_4 observamos

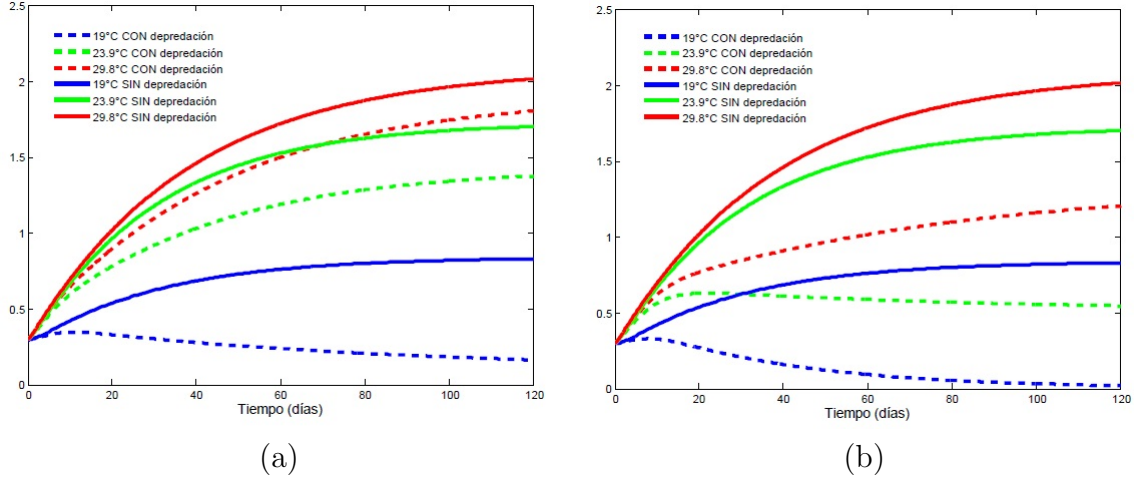


Figura 3.7: Dinámicas de las poblaciones de los mosquitos adulto hembra $m_a(t)$ durante las estaciones fresca, cálida y calurosa: (a) con interacción con un depredador inactivo ($Q_0 > 1$ para todas las variaciones estacionales de temperatura); (b) con interacción con un depredador *relativamente* activo ($Q_0 < 1$ para las estaciones fresca y cálida, mientras que $Q_0 > 1$ para la estación calurosa).

que

$$K_q \left(1 - \frac{1}{Q}\right) > K_q \left(1 - \frac{1}{Q_0}\right), \quad \frac{f\nu K_q}{\delta_a} \left(1 - \frac{1}{Q}\right) > \frac{f\nu K_q}{\delta_a} \left(1 - \frac{1}{Q_0}\right).$$

Esta última expresión explica la diferencia entre las curvas de color azul en las Figuras 3.6(a) y 3.7(a).

De otro lado, la presencia de un depredador más eficiente (lo cual hace referencia como “activo” durante las estaciones fresca y cálida) tiene un impacto significativo en ambas poblaciones del *Aedes aegypti* (ver Figuras 3.6(b) y 3.7(b)). La Figura 3.6(b) muestra una fuerte caída del estadio inmaduro del *Aedes aegypti* $m_q(t)$ para todos los rangos de temperatura durante las primeras dos semanas después de “infestar” la pileta con la especie depredadora, lo cual es seguido por una disminución durante las estaciones fresca y cálida. Sin embargo, durante la estación calurosa, la situación es diferente. Efectivamente, temperaturas más altas facilitan una suave recuperación de $m_q(t)$ induciendo así la convivencia entre la presa y el depredador.

Como un resultado (ver Figura 3.7(b)), la población de los mosquitos adulto hembra $m_a(t)$ experimentarán un decaimiento durante las estaciones fresca y cálida que eventualmente pueden conducir a su extinción local (si los regímenes de temperatura apropiadas se mantienen durante un tiempo suficiente). No obstante, la población de mosquitos adulto hembra seguirá creciendo durante la estación calurosa. Sin em-

bargo, ésta aumentará dos veces más lentamente que en la ausencia de depredador. Por lo tanto, la presencia de un depredador “relativamente activo” (que puede llegar a ser ineficaz durante la estación calurosa) también debe tener efecto beneficioso en la reducción global de $m_a(t)$.

Resumiendo todos los argumentos presentados anteriormente, llegamos a la siguiente conclusión. Puesto que la estación cálida en general prevalece durante el año, es razonable esperar que un depredador “relativamente activo” (i.e., que satisface la condición (3.17) para $\bar{T} = 23.9^\circ\text{C}$ en el contexto de Cali, Colombia) sea capaz de realizar un control adecuado de la población de mosquitos adulto hembra durante todo el año.

A pesar de que nuestros argumentos parecen sólidos desde el punto de vista matemático, todavía hay una cuestión pendiente. Es decir, qué especies biológicas en particular pueden ser consideradas como candidatos para los depredadores “relativamente eficientes”?

Notemos que se requiere un estudio minucioso de las características biológicas de posibles depredadores, para decidir cuál de ellos puede combatir la población de mosquitos. Dicho estudio está por fuera del alcance de este documento y se puede proponer para una futura investigación a los biólogos.

De otro lado, muchos escolares han afirmado que muchas especies de *copépodos ciclopoides* (tales como *Macrocyclops*, *Megacyclops*, y *Mesacyclops*) son más efectivos para un control práctico del mosquito que cualquier otro depredador invertebrado de larvas de mosquito (ver [62] y las referencias en el). Curiosamente, estos pequeños crustáceos (alrededor de 1–1.5 mm de largo) poseen algunas características biológicas notables, que están claramente explicadas [61]. En particular, vale la pena mencionar algunas de ellas:

- Los Copépodos ciclopoides son comparables con las larvas del *Aedes aegypti* en el tamaño del cuerpo y longitud y su hábitat natural comprende las paredes de la pileta, la superficie del agua y sedimentos del fondo. Por lo tanto, la capacidad de carga de esta especie depredadora, K_x , podría exceder notablemente la capacidad de carga del estadio inmaduro del mosquito, K_q , con respecto a la misma pileta genérica.
- Los Copépodos ciclopoides requieren una dieta mixta para su reproducción (protozoos, rotíferos, ciliados, algas, etc.); por lo tanto, las larvas del mosquito no son consideradas como su única fuente de alimentación⁹.

⁹Esta característica biológica también ayuda al copépodo para sobrevivir aún si las larvas del

- Los Copépodos ciclopoides son depredadores agresivos y ellos pueden fácilmente consumir presas hasta dos veces su tamaño. Si las larvas del mosquito son abundantes, los copépodos ciclopoides comen únicamente una pequeña parte de cada larva, teniendo cada copépodo la capacidad de matar de 30 a 40 larvas por día, más lejos de los que ellos realmente pueden comer. Por lo tanto, su eficiencia de depredación, φ , es significativamente alta.
- Si está presente en un alto porcentaje de criaderos, los copépodos ciclopoides son capaces de causar la erradicación local del mosquito matando del 95 al 100 % de las larvas.

En resumen, las características biológicas de los copépodos ciclopoides cumplen plenamente con las suposiciones hechas por nuestro modelo. Por lo tanto, esta especie depredadora en particular es una buena candidata para el depredador potencial considerado en nuestro modelo.

3.8. Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo, presentamos un modelo presa-depredador que describe la dinámica poblacional del mosquito *Aedes aegypti*, donde su ciclo de vida está dividido en dos estadios: inmaduro conformado por huevos, larvas y pupas, y maduro, conformado por el mosquito adulto, con la interacción de un depredador del estadio inmaduro.

Estimamos los parámetros entomológicos del mosquito para el rango de temperaturas de la ciudad de Cali y, bajo los supuestos del modelo presa-depredador, concluimos que, en ausencia de depredador del estadio inmaduro del mosquito *Aedes aegypti*, en Cali, siempre habrá presencia del mosquito, y damos condiciones sobre algunas características biológicas del depredador (capacidad de carga y tasa de depredación) para el control del *Aedes aegypti* en Cali. Lo anterior significa que es necesario estudiar las características biológicas de los depredadores de los estadios inmaduros del mosquito *Aedes aegypti*, para determinar, con base en los valores de la capacidad de carga y la tasa de depredación, cuáles usar.

De acuerdo a los índices de sensibilidad normalizados, para disminuir el umbral de crecimiento del mosquito con depredación, una buena opción es disminuir la tasa de ovoposición del mosquito, usando controles biológicos, por ejemplo; y/o aumentar

mosquito están (temporalmente) ausentes y así continuar con sus actividades depredadoras cuando nuevos huevos eclosionan en larvas.

la tasa de mortalidad del estadio maduro, convalidando el uso de insecticidas para ejercer control sobre este vector. Analizando el índice respecto a la tasa de transición de estadios inmaduros a maduros, vemos que, para valores pequeños del producto que mide la eficiencia del depredador (lo cual se da cuando el depredador no se usa como control del estadio inmaduro del mosquito), la incidencia de este parámetro sobre el umbral de crecimiento de mosquito con depredación es poca, evidenciando el fracaso en el uso de mosquitos macho estériles para el control del *Aedes aegypti*, en términos de los parámetros del modelo (3.1), el efecto de los machos esteriles estaría representado por la transición del estadio inmaduro al estadio maduro, más que en la ovoposición.

Finalmente, como trabajo futuro se podría considerar el efecto de los cambios de temperatura sobre los parámetros que ocurren en las diferentes épocas del año de la ciudad de Cali.

Capítulo 4

Control Óptimo para el Modelo Presa-Depredador

En este capítulo, usamos la teoría de control óptimo para determinar la “mejor” forma de usar los controles químicos (insecticida y larvicida) y biológicos (depredadores naturales del estadio inmaduro del mosquito) para la reducción del mosquito *Aedes aegypti*. Primero, formulamos el problema de control óptimo; segundo, mostramos la existencia de la solución del problema de control óptimo y su caracterización aplicando el Principio de Máximo de Pontryagin. Luego, realizamos simulaciones numéricas para diferentes escenarios usando el software GPOPS II, suponiendo que los parámetros entomológicos del mosquito son los valores estimados para la ciudad de Cali, (véase Sección 3.5), y determinamos, mediante un análisis de costo-efectividad, cuál es la mejor estrategia a seguir. Luego, analizamos el problema de control óptimo con recursos limitados caracterizando los controles y haciendo el análisis de costo-efectividad. Finalmente, comparando los resultados de cada simulación y el análisis costo-efectividad, planteamos las conclusiones sobre el esfuerzo necesario para obtener resultados óptimos en el control de la población del mosquito *Aedes aegypti*, lo cual tiene como consecuencia directa la disminución de la incidencia del dengue.

4.1. Introducción

En ausencia de una vacuna (véase [47]), la intervención clásica para disminuir las infecciones de dengue consiste en tener como objetivo la reducción de la población del mosquito a través del uso de insecticidas y larvicidas. Este método ha sido empleado

de forma rutinaria en toda Colombia por más de cinco décadas [87].

La teoría de control óptimo ha sido usada en muchos modelos ecológicos para evaluar el uso, los beneficios y costos de intervenciones tales como controles químicos (insecticidas, larvicidas, etc.) y biológicos (depredadores naturales) en poblaciones de algunos vectores [40, 69]. En el Capítulo 3, desarrollamos el modelo matemático para analizar la dinámica de la población del mosquito *Aedes aegypti* en presencia de un depredador biológico de los estadios inmaduros, con un análisis detallado para la ciudad de Cali, concluyendo que bajo condiciones naturales (sin depredación) siempre habrá presencia del mosquito. En [60], los autores plantean la situación de los controles químicos enfocándose en la reducción del umbral de crecimiento del mosquito para lograr la eventual extinción de la población sin considerar los costos ni optimizar el uso de estos. Por lo tanto, es necesario estudiar la dinámica poblacional del mosquito usando controles químicos, entre ellos insecticidas para aumentar la tasa de mortalidad del estadio maduro y así lograr que el umbral de supervivencia del mosquito con o sin depredación sea menor que uno, y así minimizar el número de mosquitos hembra con los recursos mínimos necesarios, manteniendo el control biológico que se tiene para los estadios inmaduros del mosquito.

4.2. Planteamiento del problema

Tomando el modelo planteado en el Capítulo 3, el cual describe la interacción de la dinámica poblacional del mosquito *Aedes aegypti* y un depredador del estadio inmaduro de éste; para el control de la población del mosquito, introducimos el uso de los controles químicos (insecticida y larvicida) para aumentar las tasas de mortalidad tanto del estadio inmaduro como la del adulto; de esa forma, el Modelo (3.1) se convierte en el Modelo (4.1) donde también se considera el efecto del uso del larvicida sobre el estadio inmaduro del mosquito ($\eta_q u_q$) en la Ecuación (4.1a) y sobre el depredador ($\eta_x u_q x$) en la Ecuación (4.1c), puesto que estos comparten el mismo hábitat; y el efecto del uso del insecticida sobre el estadio maduro del mosquito ($\eta_a u_a$) en la Ecuación (4.1b).

Matemáticamente, se tiene que

$$\frac{dm_q}{dt} = \varepsilon k m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right) - (\nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x) m_q, \quad (4.1a)$$

$$\frac{dm_a}{dt} = f \nu m_q - (\delta_a + \eta_a u_a) m_a, \quad (4.1b)$$

$$\frac{dx}{dt} = (\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x}\right) - \eta_x u_q x, \quad (4.1c)$$

con condiciones iniciales

$$m_q(0) = m_{q0}, \quad m_a(0) = m_{a0}, \quad x(0) = x_0, \quad (4.2)$$

donde las variables y parámetros de la dinámica poblacional del mosquito y su interacción con el depredador están descritos en la Tabla 3.1 y las variables y los parámetros asociados a los controles están dados en la Tabla 4.1.

Notación	Descripción
$u_a(t) :$	Tasa de insecticida aplicado en el tiempo t
$u_q(t) :$	Tasa de larvicida aplicado en el tiempo t
$\eta_q :$	Efecto del larvicida sobre el estadio inmaduro del mosquito
$\eta_q :$	Efecto del insecticida sobre el estadio maduro del mosquito
$\eta_x :$	Efecto del larvicida sobre el depredador

Tabla 4.1: Variables y parámetros asociados a los controles químicos del Modelo (4.1).

Para tener una reducción en la población del mosquito con el menor esfuerzo posible, nuestro objetivo consiste en minimizar el número de estadios maduros del mosquito durante todo el período de estrategia, y el número de estadios inmaduros del mosquito al final del período (para garantizar que el impacto de la siguiente generación del mosquito sea bajo después del período de implementación de los controles); además de minimizar el costo de los controles químicos y biológico. Matemáticamente, estamos interesados en hallar las funciones $u_q(t)$ y $u_a(t)$, que minimizan el funcional,

$$J(u_q(\cdot), u_a(\cdot)) = c_1 m_q(T) + \frac{1}{2} \int_0^T \left(c_2 m_a(t) + c_q u_q^2(t) + c_a u_a^2(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right)^2 \right) dt, \quad (4.3)$$

teniendo en cuenta la dinámica (4.1)-(4.2), donde c_1 , c_2 , c_q , c_a y c_x son los pesos de cada término en el funcional y $T < \infty$ está fijo.

Por razones prácticas, suponemos que hay limitaciones sobre las tasas de control su-

ministrado en cada tiempo t , siendo las constantes positivas β_q y β_a las cotas superiores para los controles; matemáticamente, tenemos que

$$0 \leq u_q(t) \leq \beta_q \quad \text{y} \quad 0 \leq u_a(t) \leq \beta_a, \quad \forall t \in [0, T]. \quad (4.4)$$

Definimos el conjunto Λ de los controles admisibles como el conjunto de todas las funciones Lebesgue medibles que toman valores en el conjunto de control $U = [0, \beta_q] \times [0, \beta_a]$ casi en todas partes del intervalo $[0, T]$. En lo práctico es conveniente que las funciones sean continuas a trozos.

En resumen, el problema de control óptimo para el modelo presa-depredador consiste en: Minimizar

$$J(u_q(\cdot), u_a(\cdot)) = c_1 m_q(T) + \frac{1}{2} \int_0^T \left(c_2 m_a(t) + c_q u_q^2(t) + c_a u_a^2(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right)^2 \right) dt \quad (4.5a)$$

sujeto a

$$\frac{dm_q}{dt} = k\varepsilon m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q} \right) - (\nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x) m_q, \quad (4.5b)$$

$$\frac{dm_a}{dt} = f\nu m_q - (\delta_a + \eta_a u_a) m_a, \quad (4.5c)$$

$$\frac{dx}{dt} = (\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x} \right) - \eta_x u_q x, \quad (4.5d)$$

con condiciones iniciales y restricciones sobre los controles químicos

$$m_q(0) = m_{q0}, \quad m_a(0) = m_{a0}, \quad x(0) = x_0, \quad (4.5e)$$

$$0 \leq u_q(t) \leq \beta_q \quad \text{and} \quad 0 \leq u_a(t) \leq \beta_a, \quad . \quad (4.5f)$$

4.3. Existencia del control óptimo

En esta sección, damos condiciones para la existencia de una solución del problema de control óptimo (4.5).

Teorema 4. *Si $Q_0 > 1$, existen controles u_q^* , u_a^* y la correspondiente solución (m_q^*, m_a^*, x^*) al problema de valores iniciales (4.5b)-(4.5e) que minimiza (4.5a) sobre Ω .*

Demostración. Seguimos los lineamientos del Teorema III.4.1 y su correspondiente corolario dados en [38] . Muchas de las cotas que supone el teorema pueden ser establecidas al notar que el lado derecho del sistema de ecuaciones de estado (4.5b)-(4.5d) son continuamente diferenciables y acotadas, con derivadas parciales acotadas. Demostremos cada una de las condiciones requeridas en el Teorema III.4.1 planteado en [38]:

1. En el Teorema 2 (véase Sección 2.2), establecemos que el conjunto de soluciones del sistema (4.5b)-(4.5d) con correspondientes funciones de control en Ω es no vacío.
2. Por definición, el conjunto de control $[0, \beta_q] \times [0, \beta_a]$ es cerrado y convexo.
3. En el Teorema 2 (Sección 2.2), demostramos que el conjunto de condiciones iniciales para el sistema de ecuaciones de estado y el rango de las variables de estado en el tiempo final son acotados.
4. El sistema de estados puede ser escrito como una función lineal de las variables de control u_q y u_a con coeficientes que dependen del tiempo y de las trayectorias de estado, y la expresión en el funcional objetivo (4.5a) es convexa como una función de las variables de control sobre $[0, \beta_q] \times [0, \beta_a]$, debido a que el integrando del funcional objetivo es cuadrático en los controles y la dependencia lineal de las ecuaciones de estado sobre las variables de control u_q, u_a .
5. La última condición del Teorema III.4.1 en [38] no es necesario establecerla en el caso que el rango de los controles es compacto. De hecho, $[0, \beta_q] \times [0, \beta_a]$ es compacto.

□

4.4. Caracterización del control óptimo

Una vez demostrado que existe la solución para el problema de control óptimo (4.5), a continuación, establecemos una caracterización de los controles óptimos $u_q^*(t)$, $u_a^*(t)$, aplicando el Principio del Máximo de Pontryagin [56].

Teorema 5. *Dados los controles óptimos u_q^* , u_a^* y su correspondiente solución (m_q^*, m_a^*, x^*) del sistema de estado, Ec. (4.5b)-(4.5e), que minimizan el funcional objetivo,*

Ec. (4.5a), existen las variables adjuntas λ_1 , λ_2 y λ_3 que satisfacen

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = \lambda_1 \left(\varepsilon k \frac{m_a}{K_q} + \nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x \right) - \lambda_2 f \nu - \lambda_3 \psi x \left(1 - \frac{x}{K_x} \right), \quad (4.6a)$$

$$\frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{c_2}{2} - \lambda_1 \varepsilon k \left(1 - \frac{m_q}{K_q} \right) + \lambda_2 (\delta_a + \eta_a u_a), \quad (4.6b)$$

$$\frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{c_x x}{K_x^2} - \lambda_3 (\rho + \psi m_q) \left(1 - \frac{2x}{K_x} \right) + \lambda_1 \varphi m_q + \lambda_3 \eta_x u_q, \quad (4.6c)$$

con condiciones de transversalidad

$$\lambda_1(T) = c_1 \quad y \quad \lambda_2(T) = \lambda_3(T) = 0.$$

Además, caracterizamos u_q^* y u_a^* por

$$u_q^* = \min \left(\beta_q, \max \left(\frac{\lambda_1 \eta_q m_q + \lambda_3 \eta_x x}{c_q}, 0 \right) \right), \quad (4.7)$$

$$u_a^* = \min \left(\beta_a, \max \left(\frac{\lambda_2 \eta_a m_a}{c_a}, 0 \right) \right). \quad (4.8)$$

Demostración. Aplicamos una versión del Principio de Máximo de Pontryagin para controles acotados [56]. El Hamiltoniano $\mathcal{H}$ para el Problema 4.5 está dado por

$$\begin{aligned} \mathcal{H} = & \frac{1}{2} \left(c_2 m_a(t) + c_q u_q^2(t) + c_a u_a^2(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right)^2 \right) \\ & + \lambda_1 \left(k \varepsilon m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q} \right) - (\nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x) m_q \right) \\ & + \lambda_2 (f \nu m_q - (\delta_a + \eta_a u_a) m_a) \\ & + \lambda_3 \left((\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x} \right) - \eta_x u_q x \right). \end{aligned}$$

Las ecuaciones adjuntas (4.6) están dadas por las ecuaciones $d\lambda_1/dt = -\partial\mathcal{H}/\partial m_q$, $d\lambda_2/dt = -\partial\mathcal{H}/\partial m_a$, $d\lambda_3/dt = -\partial\mathcal{H}/\partial x$ y deben satisfacer las condiciones de transversalidad $\lambda_1(T) = c_1$ y $\lambda_i(T) = 0$, $i = 2, 3$. Finalmente, la condición de optimalidad $\partial\mathcal{H}/\partial u_q = 0$ y $\partial\mathcal{H}/\partial u_a = 0$ para los controles óptimos u_q^* , u_a^* en el interior del conjunto de control, se simplifica en las Ecuaciones (4.7)-(4.8), debido a que estos controles son acotados. $\square$

4.5. Simulaciones numéricas y estrategias

Ahora, para las simulaciones numéricas, utilizamos GPOPS II- Next-Generation Optimal Control Software Versión 2.0, año 2014, el cual es un software de plataforma MATLAB y destinado a las simulaciones numéricas generales de control óptimo no lineal. Además, vamos a analizar diferentes escenarios, los cuales resultan de las siguientes consideraciones. Primero, analizaremos los escenarios donde no tenemos el control biológico, es decir, que no hay presencia del depredador; en ese sentido, la eficacia del depredador, la cual está dada por φK_x , es cero. En los siguientes escenarios, consideramos para el control biológico dos esquemas, el primero, la presencia de un depredador ineficiente y bajo costo que no satisface la relación (3.17) y, el segundo, la presencia de un depredador eficiente y costoso, el cual sí satisface la relación (3.17). Y para los controles químicos, consideramos tres esquemas para cada uno: suponemos un insecticida de bajo, mediano y alto costo y un efecto para el estadio maduro del mosquito según el costo de éste; el mismo supuesto se hará sobre el larvicida, aunque adicional debemos considerar el efecto del larvicida sobre el depredador, ya que comparten el mismo hábitat, donde suponemos que el efecto del larvicida sobre el depredador es similar al del mosquito. Todo esto, lo resumimos en la Tabla 4.2, donde los valores de los pesos de los controles son dados arbitrariamente, tomados así sólo para efectos del análisis teórico; para efectos prácticos es necesario ajustar estos valores a los valores reales.

■ Depredador :	1. Sin depredador	$\varphi K_x = 0.0, c_x=0$
	2. Ineficiente y barato	$\varphi K_x = 1.5, c_x = 1$
	3. Eficiente y costoso	$\varphi K_x = 6.0, c_x = 5$
■ Insecticida :	1. Barato	$c_a = 1$ y $\eta_a = 0.2$
	2. Medio	$c_a = 5$ y $\eta_a = 0.5$
	3. Costoso	$c_a = 10$ y $\eta_a = 0.8$
■ Larvicida:	1. Barato	$c_q = 1, \eta_q = 0.2$ y $\eta_x = 0.1$
	2. Medio	$c_q = 5, \eta_q = 0.5$ y $\eta_x = 0.25$
	3. Costoso	$c_q = 10, \eta_q = 0.8$ y $\eta_x = 0.4$

Tabla 4.2: Escenarios a evaluar.

Para las simulaciones numéricas, el código de las estrategias es un número de tres dígitos: el primero representa el tipo de depredador, el segundo el tipo de insecticida

y el tercero, el del larvicida, según la Tabla 4.2. Por ejemplo, la estrategia denotada por 123 indica que es una estrategia que no tiene depredador, usa un insecticida medio y un larvicida costoso. Los valores de los parámetros entomológicos del mosquito son los estimados para la temperatura media de Cali consignados en la Tabla 3.5 y los otros parámetros del depredador (tasa de crecimiento del depredador (ρ) y tasa de incremento por depredación (φ)) son los usados en la Sección 3.7. Debido a que uno de nuestros objetivos es disminuir la población del mosquito, y así reducir la incidencia del dengue, colocamos un valor alto al peso del estadio adulto, $c_2 = 20$, el doble del peso de los controles químicos costosos; para el estadio acuático, tomamos $c_1 = \frac{1}{2}(\nu f T) * c_2$, compensando los T días durante los cuales se cuentan los adultos y la transición de los estadios inmaduros hembra a adultos (νf). Además, como estos controles se aplican cuando hay una cantidad razonable de mosquitos, las condiciones iniciales para los estadios del mosquito son $m_{q0} = m_{a0} = 0.8$; mientras que la condición inicial para el depredador es $x_0 = 0$ y $x_0 = 3$, según haya o no presencia del mismo. Finalmente, llevamos a cabo estas simulaciones por un periodo $T = 30$ días (un mes), tiempo en el cual se desea controlar la población del mosquito.

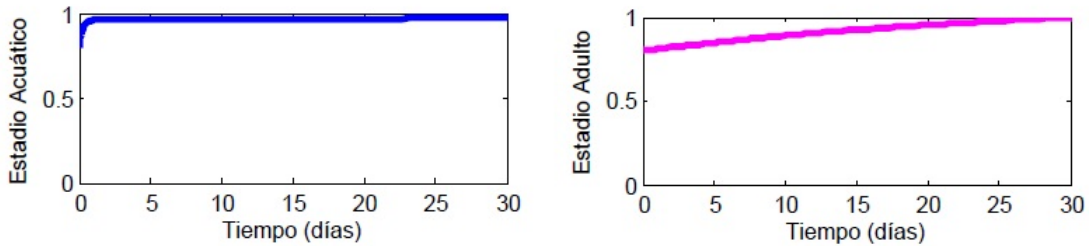


Figura 4.1: Dinámica poblacional del mosquito sin control químico ni biológico.

Con las condiciones dadas, en la Figura 4.1, presentamos la dinámica poblacional del mosquito sin ninguna clase de control (ni químico, ni biológico); podemos observar que el estadio acuático del mosquito, al final del periodo, es igual a

$$M_q(T) = 0.971 \quad (4.9)$$

y el estadio adulto del mosquito durante todo el periodo es

$$M_a = \int_0^T m_a(t) dt = 27.46. \quad (4.10)$$

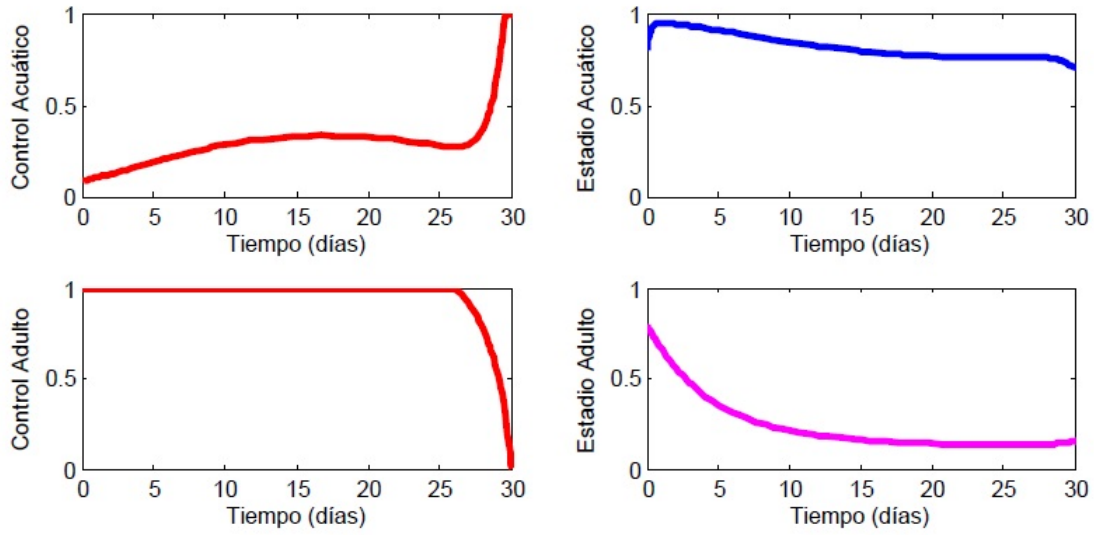


Figura 4.2: Estrategia 111: sin control biológico, y larvicida e insecticida baratos.

Para la estrategia 111, donde suponemos no hay control biológico, y el uso de insecticida y larvicida es el barato, la solución del problema de control óptimo está dada en la Figura 4.2, y tenemos que el estadio acuático del mosquito al final del periodo es 0.7076, el estadio adulto del mosquito durante todo el periodo es 7.0762, se usa 8.8754 unidades de larvicida y 28.812 unidades de insecticida, todo ello con un costo por los controles químicos de 37.6875 unidades; mientras que para la estrategia 331, donde consideramos un depredador eficiente, un insecticida costoso y un larvicida barato, tenemos que el estadio acuático al final del periodo es 0.0106, el estadio adulto durante todo el periodo es 1.6461, el larvicida usado es 24.7035 y el insecticida, 6.5633 con un costo de los controles de 161.9541 unidades (ver Figura 4.3).

En la Tabla 4.3, se presentan los resultados del problema de control óptimo de acuerdo a cada estrategia; en su orden, cada columna contiene los siguientes valores:

- Código de la estrategia (Tipo de Depredador, de Insecticida y de Larvicida).
- Cantidad de estadios acuáticos al final del periodo, $M_q(T)$.
- Cantidad de estadios adultos durante todo el periodo, $\int_0^T m_a(t)dt$.
- Cantidad de larvicida usado, $\int_0^T u_q(t)dt$.
- Cantidad de insecticida usado, $\int_0^T u_a(t)dt$.

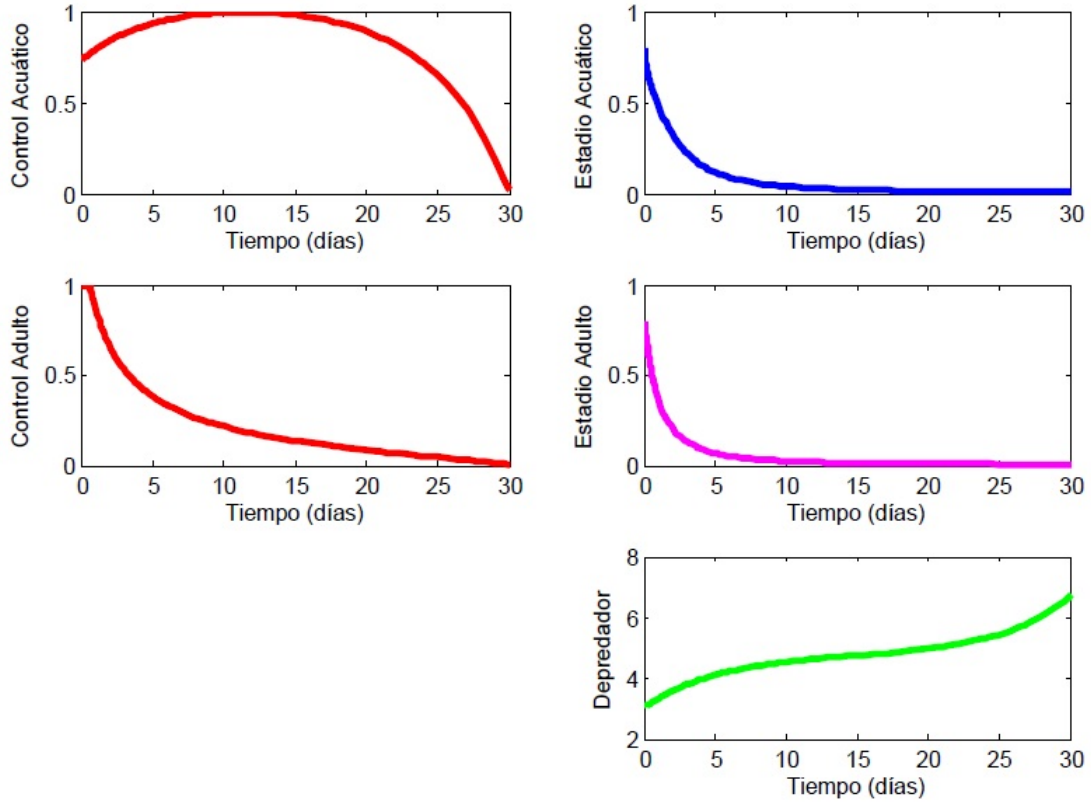


Figura 4.3: Estrategia 331: depredador eficiente, insecticida costoso y larvicida barato.

- Costo de la estrategia, el cual está dado por

$$J_c = \int_0^T \left(c_q u_q(t) + c_a u_a(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right) \right) dt, \quad (4.11)$$

estableciendo una relación lineal entre la unidad de costo unitario por cantidad gastada o mantenida, lo cual es acorde a los costos marginales dados para los controles químicos y biológicos. Es decir, de la condición de optimalidad para el larvicida (4.7) tenemos que

$$c_q u_q^* - \lambda_1 \eta_q m_q^* - \lambda_3 \eta_x^* = 0 \text{ casi para todo } t \in [0, T],$$

donde $c_q u_q^*$ y $\lambda_1 \eta_q m_q^* + \lambda_3 \eta_x^*$ expresan, respectivamente, el costo marginal de la acción del larvicida $u_q^*(t)$ y su beneficio marginal. Similarmente,

$$c_a u_a^* - \lambda_2 \eta_a m_a^* = 0 \text{ casi en todo } t \in [0, T]$$

indica que si $u_a^*(t)$ es óptimo entonces su costo margina podría ser igual a su beneficio marginal. En el caso del depredador, su costo de mantenimiento está dado por $c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right)$.

Estrategia	$m_q(T)$	$\int_0^T m_a(t)dt$	$\int_0^T u_q(t)dt$	$\int_0^T u_a(t)dt$	Costo Estrategia
111	0.7076	7.0762	8.8754	28.812	37.6875
112	0.6646	7.0315	4.4304	28.8109	50.9633
113	0.6038	6.9702	3.4795	28.8165	63.6118
121	0.6646	4.3439	10.8665	16.1305	91.5190
122	0.6223	4.2684	5.4028	16.1394	107.7110
123	0.5853	4.1643	4.2435	16.16	123.2370
131	0.6307	3.7214	11.3094	11.2062	123.3716
132	0.5892	3.642	5.6077	11.2127	140.1652
133	0.5509	3.5331	4.3969	11.2267	156.2365
211	0.1020	4.906	6.2346	24.8476	56.6615
212	0.1041	4.9123	2.9715	24.9128	64.8920
213	0.1069	4.9218	2.2324	24.9943	71.8713
221	0.0646	2.338	7.126	12.2052	93.0972
222	0.0663	2.3398	3.3859	12.2587	102.6265
223	0.0686	2.3421	2.5333	12.3258	110.6969
231	0.0516	1.8178	7.5155	8.1455	113.6751
232	0.0531	1.8186	3.572	8.1851	123.8364
233	0.0551	1.8199	2.6733	8.2353	132.4952
311	0.0227	4.322	24.0262	20.8673	120.9440
312	0.0248	4.3394	10.6291	21.0664	145.6560
313	0.0274	4.3598	7.3348	21.2984	161.2433
321	0.0136	2.1326	24.5515	9.8637	146.4241
322	0.0150	2.1376	10.8571	9.9741	171.8867
323	0.0167	2.1437	7.4883	10.1042	188.0677
331	0.0106	1.6461	24.7035	6.5633	161.9541
332	0.0117	1.6499	10.9279	6.6377	187.7371
333	0.0132	1.6549	7.5404	6.7262	204.2344

Tabla 4.3: Resultados de la solución del problema de control óptimo para cada una de las estrategias.

Nótese que la estrategia de menor costo es la 111 (sin depredador, e insecticida y larvicida baratos, véase Figura 4.2). La estrategia que resulta con menos estadios inmaduros, menos estadios adultos y usa menos insecticida es la 331 (depredador eficiente, insecticida fuerte y larvicida barato, véase Figura 4.3). La estrategia que menos larvicida

usa es la 213 (depredador ineficiente, insecticida barato y larvicida fuerte, véase Figura 4.4). Ahora, estamos interesados en determinar cuál estrategia es la más costo-efectiva, para lo cual debemos precisar el beneficio que nos interesa de cada estrategia. Primero, podríamos definir como beneficio la cantidad de mosquitos eliminados, puesto que tenemos un objetivo que cumplir, y es minimizar la población del vector, y así reducir la transmisión del dengue. Por otro lado, si pensamos en el impacto ambiental que hay por el uso de los controles químicos, estaríamos interesados en determinar el beneficio por la cantidad de controles químicos no usados en la estrategia. Por último, nos interesa conocer cuál es la estrategia que reduce la población del mosquito con un impacto bajo sobre el medio ambiente. De acuerdo a ello, una metodología que se utiliza para determinar la mejor estrategia es realizar un análisis costo-efectividad [69, 78].

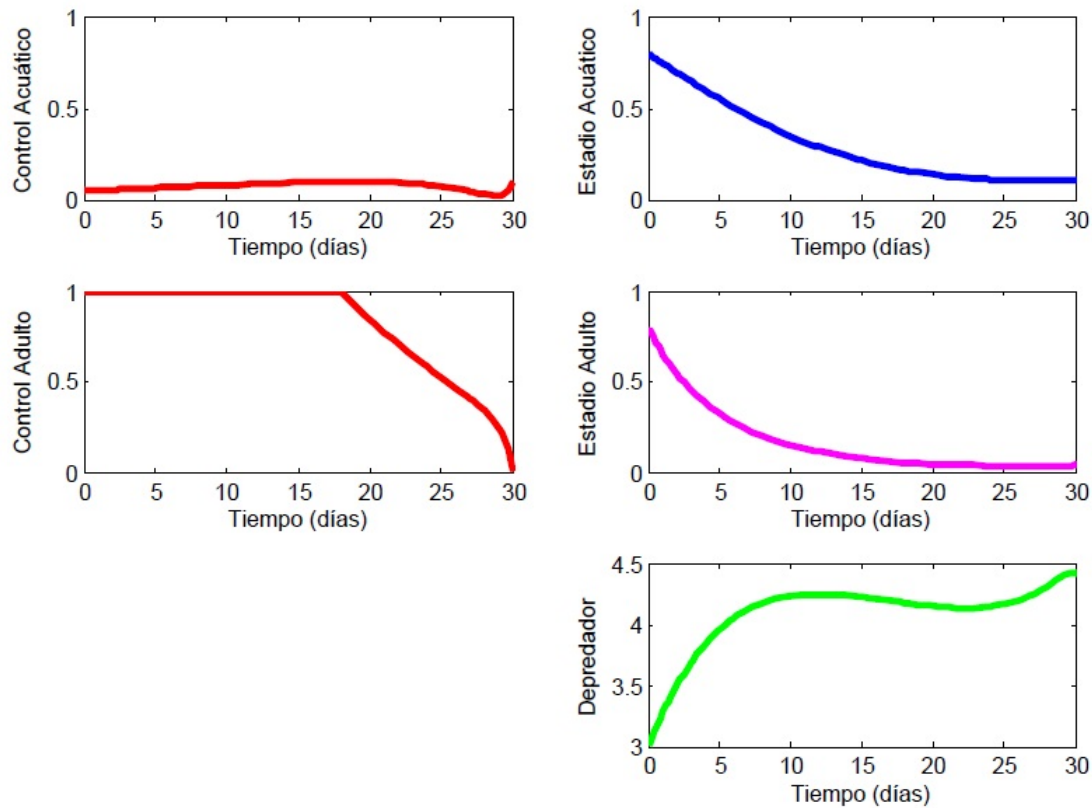


Figura 4.4: Estrategia 213: depredador ineficiente, insecticida barato y larvicida fuerte.

4.6. Análisis Costo-Efectividad

El análisis Costo-Efectividad es una técnica de evaluación económica que trata de comparar el costo y el efecto de dos o más estrategias para determinar cuál de ellas es mejor desde el punto de vista económico y de efecto o beneficio, simultáneamente. Uno de los indicadores que se usa para realizar este análisis es el “Ratio promedio de costo-efectividad” ($ACER^1$) dado según [75] por:

$$ACER = \frac{\text{Costo de la estrategia}}{\text{Efecto de la estrategia}}.$$

De acuerdo a lo planteado en la Sección 4.5, realizamos el análisis de costo-efectividad considerando tres tipos de efecto (beneficio), lo cual conlleva a determinar cuál es la mejor estrategia según cada tipo de beneficio.

1. Efecto determinado por la cantidad de mosquitos eliminados en cada estrategia.

Puesto que uno de nuestros intereses es reducir la población del mosquito, definimos el efecto de las estrategias como la cantidad de mosquitos eliminados por cada una de ellas. En ese sentido, el efecto depende de la cantidad de estadios del mosquito eliminados. Puesto que estamos considerando dos estadios para la población del mosquito, debemos definir la forma de medir este efecto. Primero, la cantidad de estadios adultos eliminados durante todo el periodo de implementación de la estrategia está dado por la diferencia entre la cantidad de mosquitos hembra adultos M_a durante todo el periodo sin control (Ec. 4.10) y los mosquitos hembra adultos $\tilde{m}_a$ bajo acción de la estrategia durante el periodo (Columna 3, Tabla 4.3), esto es

$$M_a - \tilde{m}_a = 27.46 - \int_0^T m_a(t)dt. \quad (4.12)$$

Segundo, para tener cantidades equivalentes, en este caso mosquitos hembra adultos, el estadio acuático del mosquito al final del periodo estará afectado por la tasa de transición de estadio inmaduro a maduro y la fracción de hembras. Con ello, la cantidad de estadios acuáticos eliminados por la estrategia que potencialmente serán mosquitos hembra adultos está dado por el producto de la tasa de transición, la fracción de hembras y la diferencia entre la cantidad de estadios acuáticos al final del periodo sin control (Ec. 4.9) y la cantidad de estadios acuáticos al final

¹Por sus siglas en inglés “Average cost-effectiveness Ratio”

del periodo bajo la estrategia (Columna 2, Tabla 4.3), esto es

$$\nu f (M_q(T) - m_q(T)) = 0.0388 - \nu f m_q(T). \quad (4.13)$$

Por lo tanto, el efecto según la cantidad de mosquitos hembra adulto eliminados está dado por la adición de (4.12) y (4.13), esto es,

$$E_{\text{mosquito}} = \left(27.46 - \int_0^T m_a(t) dt \right) + (0.0388 - \nu f m_q(T)). \quad (4.14)$$

2. Efecto determinado por el impacto ambiental.

Cuando nos interesa en que el impacto para el medio ambiente por el uso de los controles químicos sea bajo, nos preguntamos cuál es la estrategia que tiene el menor impacto sobre el medio ambiente; en ese sentido, el efecto está dado por la cantidad de insecticida y larvicida no usada. El insecticida y larvicida no usados están determinados por la diferencia entre el máximo a usar y las cantidades usadas de cada uno (Columnas 4 y 5, Tabla 4.3). En este caso, se tiene un máximo de 30 unidades de insecticida y también de larvicida para usar durante cada estrategia, entonces el efecto ambiental está dado por

$$E_{\text{ambiental}} = \left(30 - \int_0^T u_q(t) dt \right) + \left(30 - \int_0^T u_a(t) dt \right). \quad (4.15)$$

3. Efecto determinado por la cantidad de estadios del mosquito eliminados y el impacto ambiental.

En este caso, medimos el efecto de las estrategias, tanto por la reducción de la población del mosquito como por el impacto sobre el medio ambiente debido al uso de los controles químicos; en ese sentido, para poder sumar cantidades de diferentes naturalezas, hacemos uso de las proporciones tanto de mosquitos eliminados como de las cantidades de químicos no usadas; para ello, usando las cantidades máximas que soporta el sistema de los estadios del mosquito, M_a y $M_q(T)$, y las de los controles químicos a usar en cada estrategia, 30, normalizamos las cantidades en cada estrategia. Es decir, el efecto queda dado por la siguiente expresión

$$E_{\text{ambos}} = \left(1 - \frac{\int_0^T m_a(t) dt}{27.46} \right) + \left(1 - \frac{\nu f m_q(T)}{0.0388} \right) + \left(1 - \frac{\int_0^T u_q(t) dt}{30} \right) + \left(1 - \frac{\int_0^T u_a(t) dt}{30} \right). \quad (4.16)$$

Estrategia	J_c	E_{mosquito}	$ACER_{\text{mosq}}$	$E_{\text{ambiental}}$	$ACER_{\text{amb}}$	E_{ambos}	$ACER_{\text{ambos}}$
111	37.6875	20.3943	1.8479	22.3126	1.6891	3.4506	21.4471
112	50.9633	20.4408	2.4932	26.7587	1.9046	3.3423	26.1169
113	63.6118	20.5045	3.1023	27.704	2.2961	2.8869	31.0647
121	91.5190	23.1284	3.9570	33.003	2.7730	3.3183	40.5423
122	107.7110	23.2055	4.6416	38.4578	2.8008	3.2124	43.3355
123	123.2370	23.3111	5.2866	39.5965	3.1123	2.7612	48.0386
131	123.3716	23.7522	5.1941	37.4844	3.2913	2.8586	50.0628
132	140.1652	23.8333	5.8811	43.1796	3.2461	2.7599	51.9166
133	156.2365	23.9437	6.5252	44.3764	3.5207	2.3228	56.1372
211	56.6615	22.5888	2.5084	28.9178	1.9594	3.5134	21.1407
212	64.8920	22.5824	2.8736	32.1157	2.0206	3.4872	23.3055
213	71.8713	22.5728	3.1840	32.7733	2.1930	3.3586	25.6399
221	93.0972	25.1583	3.7005	40.6688	2.2892	3.3487	29.0571
222	102.6265	25.1564	4.0795	44.3554	2.3137	3.3250	30.8649
223	110.6969	25.1540	4.4008	45.1409	2.4523	3.2039	33.0562
231	113.6751	25.6790	4.4268	44.339	2.5638	2.8031	33.8458
232	123.8364	25.6781	4.8226	48.2429	2.5669	2.7844	35.5119
233	132.4952	25.6767	5.1601	49.0914	2.6989	2.6802	37.7119
311	120.9440	23.1759	5.2185	15.1065	8.0061	2.7831	52.0687
312	145.6560	23.1584	6.2895	28.3045	5.1460	2.6998	52.7756
313	161.2433	23.1379	6.9688	31.3668	5.1406	2.4643	56.4070
321	146.4241	25.3657	5.7725	25.5848	5.7231	2.5654	53.0298
322	171.8867	25.3606	6.7777	39.1688	4.3884	2.4855	53.5075
323	188.0677	25.3545	7.4175	42.4075	4.4348	2.2574	56.6763
331	161.9541	25.8523	6.2646	28.7332	5.6365	2.0477	56.1001
332	187.7371	25.8485	7.2630	42.4344	4.4242	1.9514	56.1693
333	204.2344	25.8434	7.9028	45.7334	4.4658	1.7572	59.1883

Tabla 4.4: $ACER$ según cada efectividad o beneficio (cantidad de mosquitos eliminados, cantidad de insecticida no usado y simultáneamente los dos efectos).

En la Tabla 4.4, presentamos los diferentes efectos para cada estrategia con sus respectivos $ACER$, concluyendo que la estrategia de mayor beneficio según la cantidad de mosquitos eliminados (Ec. (4.14)) es la 331 (depredador eficiente, insecticida costoso y larvicida barato, véase Figura 4.3), según el impacto ambiental (Ec. (4.15)) y considerando ambos efectos (Ec. (4.16)) es la 233 (depredador ineficiente, insecticida y larvicida costosos, véase Figura 4.6). Por otro lado, concluimos que la estrategia con menor $ACER$ según cantidad de mosquitos eliminados y cantidad de controles químicos no usados es la 111 (sin depredador, insecticida y larvicida baratos, véase Figura 4.2),

mientras que la estrategia con menor *ACER* según la cantidad de mosquitos eliminados y menor impacto ambiental es la 211 (depredador ineficiente, insecticida y larvicida baratos, véase Figura 4.5)

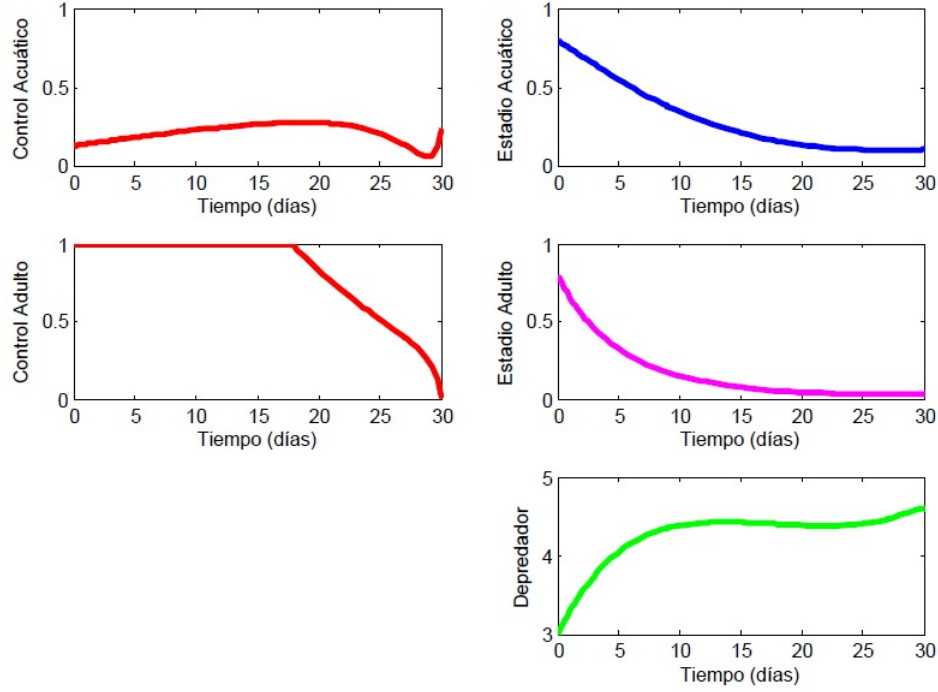


Figura 4.5: Estrategia 211: depredador ineficiente, insecticida y larvicida baratos.

Otro indicador que se usa para el análisis de costo-efectividad es el “Ratio incremental de costo-efectividad” (*ICER*),

$$ICER = \frac{\text{Diferencia de costos entre las estrategias } x \text{ y } y}{\text{Diferencia de efecto entre las estrategias } x \text{ y } y},$$

recomendado para comparar estrategias mutuamente excluyentes [75], donde la pregunta clave es ¿cuál es el costo por unidad de beneficio adicional ganados con la nueva estrategia?

Para realizar el cálculo del *ICER*, ordenamos las estrategias de menor a mayor efecto, y después descartamos aquellas estrategias que tienen un mayor costo que la estrategia que le sigue, teniendo así, las estrategias a ser comparadas mediante el *ICER*. Así por ejemplo, cuando el efecto se define como la cantidad de mosquitos eliminados, quedarían las estrategias dadas en la Tabla 4.5, (donde cada columna contiene en su orden: código de la estrategia, cantidades de estadios inmaduros y maduros, costo de la estrategia,

Estrategia	$\tilde{m}_q$	$\tilde{m}_a$	J_c	E_{mosquito}	Dif. Costo	Dif. Efecto	$ICER$
111	0.0283	7.0762	37.6875	20.3943			1.8479
112	0.0266	7.0315	50.9633	20.4408	13.2758	0.0464	285.9940
211	0.0041	4.906	56.6615	22.5888	5.6981	2.1480	2.6528
121	0.0266	4.3439	91.5190	23.1284	34.8575	0.5396	64.5992
221	0.0646	2.338	93.0972	25.1583	1.5783	2.0299	0.7775
231	0.0021	1.8178	113.6751	25.6790	20.5779	0.5207	39.5181
331	0.0004	1.6461	161.9541	25.8523	48.2791	0.1733	278.5242

Tabla 4.5: Estrategias para comparar según el $ICER$, cuando el efecto está dado según la cantidad de mosquitos eliminados.

efecto según la cantidad de mosquitos eliminados, diferencias de costos y beneficios entre las estrategias consecutivas y el valor del $ICER$).

Nuevamente, descartamos las estrategias con mayor $ICER$ que la siguiente; por ejemplo, en la Tabla 4.5 se descartan las estrategias 112 y 121 pues su $ICER$ es mayor que el de la estrategia 211 y 221, respectivamente; volvemos a hacer los cálculos y se lleva a cabo el mismo procedimiento hasta obtener un listado de estrategias con $ICER$ crecientes (véase Tabla 4.6); con estos resultados, concluimos que la mejor estrategia según costo-efectividad, cuando el efecto está dado por la cantidad de mosquitos eliminados, es la 111, (sin depredador, insecticida y larvicida baratos, véase Figure 4.2) y, por ejemplo, comparándola con la estrategia 211 (véase Figura 4.5), el costo por unidad adicional de efecto es 8.6465.

Estrategia	$\tilde{m}_q$	$\tilde{m}_a$	J_c	E_{mosquito}	Dif. Costo	Dif. Efecto	$ICER$
111	0.0283	7.0762	37.6875	20.3943			1.8479
211	0.0041	4.906	56.6615	22.5888	18.9740	2.1944	8.6465
221	0.0646	2.338	93.0972	25.1583	36.4358	2.5695	14.1801
231	0.0021	1.8178	113.6751	25.6790	20.5779	0.5207	39.5181
331	0.0004	1.6461	161.9541	25.8523	48.2791	0.1733	278.5242

Tabla 4.6: $ICER$ para el efecto determinado por la cantidad de mosquitos eliminados.

Similarmente, organizando las estrategias para el efecto dado por la cantidad de insecticida y larvicida no usados, entonces aquellas estrategias a comparar son las dadas en la Tabla 4.7, realizando el cálculo para el $ICER$, y haciendo las eliminaciones correspondientes, obtenemos las estrategias con $ICER$ crecientes dadas en la Tabla 4.8. Según esta tabla, resulta que la mejor estrategia según costo-efectividad, cuando el efecto es el impacto ambiental, también es la 111, (sin depredador, insecticida y lar-

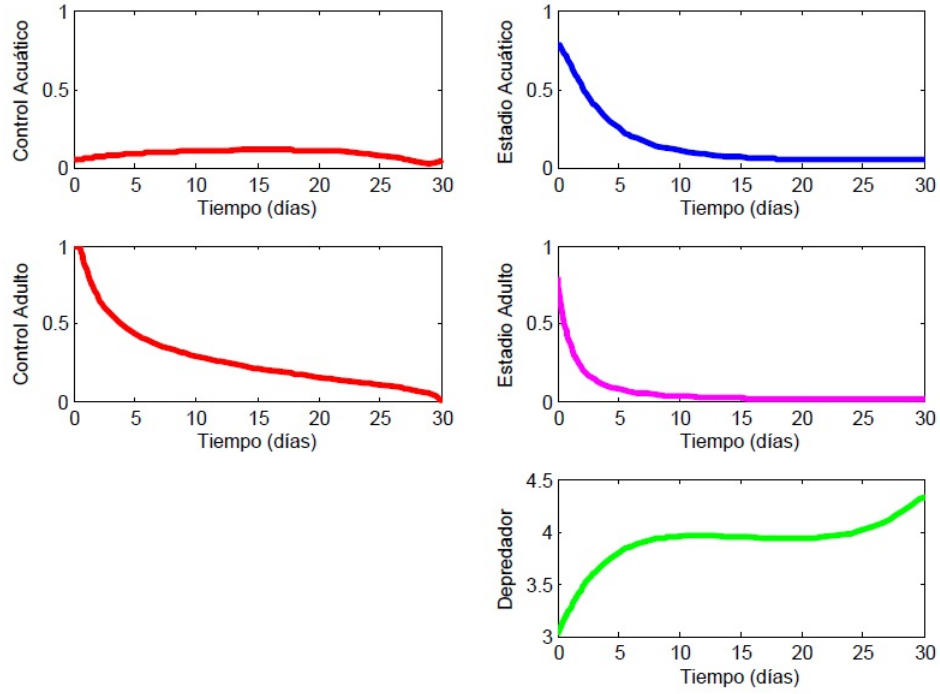


Figura 4.6: Estrategia 233: depredador ineficiente, insecticida y larvicida costosos.

vicida baratos), estrategia presentada en la Figura 4.2, comparándola con la estrategia 212, el costo por unidad adicional de efecto es 2.7751.

Estrat.	$\int_0^T u_q(t)dt$	$\int_0^T u_a(t)dt$	J_c	$E_{\text{ambiental}}$	Dif. Costo	Dif. Efecto	$ICER$
111	8.8754	28.812	37.6875	22.3126			1.6891
112	4.4304	28.8109	50.9633	26.7587	13.2758	4.4461	2.9860
113	3.4795	28.8165	63.6118	27.704	12.6485	0.9453	13.3804
212	2.9715	24.9128	64.8920	32.1157	1.2801	4.4117	0.2902
213	2.2324	24.9943	71.8713	32.7733	6.9793	0.6576	10.6133
121	10.8665	16.1305	91.5190	33.003	19.6477	0.2297	85.5364
221	7.126	12.2052	93.0972	40.6688	1.5783	7.6658	0.2059
222	3.3859	12.2587	102.6265	44.3554	9.5292	3.6866	2.5848
223	2.5333	12.3258	110.6969	45.1409	8.0704	0.7855	10.2742
232	3.572	8.1851	123.8364	48.2429	13.1395	3.1020	4.2358
233	2.6733	8.2353	132.4952	49.0914	8.6588	0.8485	10.2048

Tabla 4.7: Estrategias para comparar según el $ICER$, efecto dado por la cantidad de insecticida y larvicida no usados.

Finalmente, siguiendo el procedimiento descrito, calculamos el *ICER* cuando el efecto está dado por la cantidad de mosquitos eliminados y la cantidad de controles químicos no usados, y obtenemos las estrategias con *ICER* creciente dadas en la Tabla 4.9 concluyendo que la mejor estrategia, según este costo-efectividad, es la 211, (depredador ineficiente, insecticida y larvicida baratos, véase Figura 4.5). Teniendo que el costo por unidad adicional de efecto dado por la estrategia 221 es de 69.5684.

Estrategia	$\int_0^T u_q(t)dt$	$\int_0^T u_a(t)dt$	J_c	$E_{\text{ambiental}}$	Dif. Costo	Dif. Efecto	<i>ICER</i>
111	8.8754	28.812	37.6875	22.3126			1.6891
212	2.9715	24.9128	64.8920	32.1157	27.2045	9.8031	2.7751
222	3.3859	12.2587	102.6265	44.3554	37.7345	12.2397	3.0830
232	3.572	8.1851	123.8364	48.2429	21.2099	3.8875	5.4559
233	2.6733	8.2353	132.4952	49.0914	8.6588	0.8485	10.2048

Tabla 4.8: *ICER* para el efecto determinado por la cantidad de controles químicos no usados.

En estas estrategias, hemos supuesto que tenemos recursos ilimitados y que podemos contar con los recursos suficientes para llegar al óptimo; nos preguntamos qué sucede en el caso que se tengan recursos limitados; es decir, cómo cambian los resultados de las estrategias cuando se tiene una restricción en los gastos de los controles. En la siguiente sección, analizamos esta situación.

Estrategia	J_c	E_{ambos}	Dif. Cost	Dif. Efe	<i>ICER</i>
211	56.6615	2.6802			21.1407
221	93.0972	3.2039	36.4358	0.5237	69.5684
222	102.6265	3.3250	9.5292	0.1211	78.7084
232	123.8364	3.4872	21.2099	0.1622	130.7965
233	132.4952	3.5134	8.6588	0.0262	330.7914

Tabla 4.9: *ICER* para la efectividad determinada por la cantidad de mosquitos eliminados y controles químicos no usados.

4.7. Control óptimo para el modelo con recursos limitados

En esta sección, nos planteamos la pregunta, cuál es la mejor estrategia en el caso que se tenga recursos limitados; es decir, en el caso que se tengan limitaciones en los gastos para los controles tanto químicos como biológicos. En ese sentido, denotamos por B a la cota que nos restringe los costos (4.11). El problema en términos matemáticos consiste en

Minimizar

$$J(u_q(\cdot), u_a(\cdot)) = c_1 m_q(T) + \frac{1}{2} \int_0^T \left(c_2 m_a(t) + c_q u_q^2(t) + c_a u_a^2(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right)^2 \right) dt \quad (4.17a)$$

sujeto a

$$\frac{dm_q}{dt} = k\varepsilon m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q} \right) - (\nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x) m_q, \quad (4.17b)$$

$$\frac{dm_a}{dt} = f\nu m_q - (\delta_a + \eta_a u_a) m_a, \quad (4.17c)$$

$$\frac{dx}{dt} = (\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x} \right) - \eta_x u_q x, \quad (4.17d)$$

$$\hat{J}_c = \int_0^T \left(c_q u_q(t) + c_a u_a(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right) \right) dt \leq B \quad (4.17e)$$

con condiciones iniciales y restricciones sobre los controles químicos

$$m_q(0) = m_{q0}, \quad m_a(0) = m_{a0}, \quad x(0) = x_0, \quad (4.17f)$$

$$0 \leq u_q \leq \beta_q \quad \text{y} \quad 0 \leq u_a \leq \beta_a. \quad (4.17g)$$

La restricción (4.17e) es conocida como una restricción isoperimétrica. Puesto que el Principio de Máximo de Pontryagin no puede ser usado para tratar este problema así establecido, una de las formas de reescribir este problema a uno donde lo podamos aplicar es introduciendo una nueva variable $z(t)$, definida como

$$z(t) = \int_0^t \left(c_q u_q(t) + c_a u_a(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right) \right) dt.$$

Entonces, se tiene que

$$\begin{aligned} z'(t) &= c_q u_q(t) + c_a u_a(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right), \\ z(0) &= 0, \\ z(T) &= B. \end{aligned}$$

Con ello, el problema (4.17) se convierte en

Minimizar

$$J(u_q(\cdot), u_a(\cdot)) = c_1 m_q(T) + \int_0^T \left(c_2 m_a(t) + c_q u_q^2(t) + c_a u_a^2(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right)^2 \right) dt \quad (4.18a)$$

sujeto a

$$\frac{dm_q}{dt} = k\varepsilon m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q} \right) - (\nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x) m_q, \quad (4.18b)$$

$$\frac{dm_a}{dt} = f\nu m_q - (\delta_a + \eta_a u_a) m_a, \quad (4.18c)$$

$$\frac{dx}{dt} = (\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x} \right) - \eta_x u_q x, \quad (4.18d)$$

$$\frac{dz}{dt} = c_q u_q(t) + c_a u_a(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right), \quad (4.18e)$$

con condiciones iniciales y restricciones sobre los controles químicos

$$m_q(0) = m_{q0}, \quad m_a(0) = m_{a0}, \quad x(0) = x_0, \quad z(0) = 0, \quad z(T) = B, \quad (4.18f)$$

$$0 \leq u_q(t) \leq \beta_q \quad \text{y} \quad 0 \leq u_a(t) \leq \beta_a. \quad (4.18g)$$

La existencia del control óptimo para el Problema (4.18) se demuestra de la misma forma que para el problema de control óptimo (4.5) (Teorema (4)).

Aplicando el Principio del Máximo de Pontryagin, tenemos la caracterización para el problema de control óptimo (4.17) dada en el siguiente teorema.

Teorema 6. *Dados los controles óptimos u_q^* , u_a^* y su correspondiente solución (m_q^*, m_a^*, x^*, z^*) del sistema de estado (4.18b)-(4.18f) que minimizan el funcional objetivo*

Estrategia	$m_q(T)$	$\int_0^T m_a(t)dt$	$\int_0^T u_q(t)dt$	$\int_0^T u_a(t)dt$	Costo Estrategia
111R	0.8476	7.6603	0.3043	24.8067	25.1250
112R	0.7242	7.2481	1.1250	28.3508	33.9756
113R	0.6827	7.1740	1.3861	28.5471	42.4079
121R	0.8130	5.7855	0.6288	12.0768	61.0126
122R	0.7513	5.1924	0.4556	13.9056	71.8073
123R	0.7027	4.9236	0.9035	14.6245	82.1580
131R	0.8009	5.2906	1.8809	8.0367	82.2477
132R	0.7486	4.8038	0.4904	9.0992	93.4435
133R	0.7010	4.5192	0.7612	9.6546	104.1577
211R	0.4855	8.4692	0.0000	9.7340	37.7743
212R	0.3268	6.0445	0.0000	14.9699	43.2613
213R	0.1836	5.1510	0.0000	19.8864	47.9142
221R	0.3070	4.0444	0.0000	6.8266	62.0648
222R	0.2224	3.2522	0.0000	8.1000	68.4176
223R	0.1596	2.8265	0.0000	9.1777	73.7979
231R	0.2599	3.2096	0.0000	4.7889	75.7834
232R	0.1930	2.6423	0.0000	5.4677	82.5576
233R	0.1437	2.3121	0.0000	6.0459	88.3301
331R	0.3531	17.0728	25.9686	0.4013	107.9694
333R	0.1826	9.6420	0.0000	1.1644	136.1563

Tabla 4.10: Resultados de las estrategias con recursos limitados.

(4.18a), existen las variables adjuntas λ_1 , λ_2 , λ_3 y λ_4 que satisfacen

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_1}{dt} &= \lambda_1 \left(\varepsilon k \frac{m_a}{K_q} + \nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x \right) - \lambda_2 f \nu - \lambda_3 \psi x \left(1 - \frac{x}{K_x} \right), \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -c_2 - \lambda_1 \varepsilon k \left(1 - \frac{m_q}{K_q} \right) + \lambda_2 (\delta_a + \eta_a u_a),\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_3}{dt} &= -\frac{2c_x x}{K_x^2} - \lambda_3 (\rho + \psi m_q) \left(1 - \frac{2x}{K_x} \right) + \lambda_1 \varphi m_q + \lambda_3 \eta_x u_q - \lambda_4 \frac{c_x}{K_x}, \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= 0\end{aligned}$$

con condiciones de transversalidad

$$\lambda_1(T) = c_1 \quad y \quad \lambda_2(T) = \lambda_3(T) = 0.$$

Además, caracterizamos u_q^* y u_a^* por

$$u_q^* = \min \left(\beta_q, \max \left(\frac{\lambda_1 \eta_q m_q + \lambda_3 \eta_x x - \lambda_4 c_q}{2c_q}, 0 \right) \right), \quad (4.19)$$

$$u_a^* = \min \left(\beta_a, \max \left(\frac{\lambda_2 \eta_a m_a - \lambda_4 c_a}{2c_a}, 0 \right) \right). \quad (4.20)$$

La demostración de este teorema es omitida puesto que es básicamente la misma demostración que la del Teorema 5, con el Hamiltoniano dado por

$$\begin{aligned} \mathcal{H} = & c_2 m_a(t) + c_q u_q^2(t) + c_a u_a^2(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right)^2 \\ & + \lambda_1 \left(k \varepsilon m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q} \right) - (\nu + \delta_q + \eta_q u_q + \varphi x) m_q \right) \\ & + \lambda_2 (f \nu m_q - (\delta_a + \eta_a u_a) m_a) \\ & + \lambda_3 \left((\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x} \right) - \eta_x u_q x \right) \\ & + \lambda_4 \left(c_q u_q(t) + c_a u_a(t) + c_x \left(\frac{x(t)}{K_x} \right) \right). \end{aligned}$$

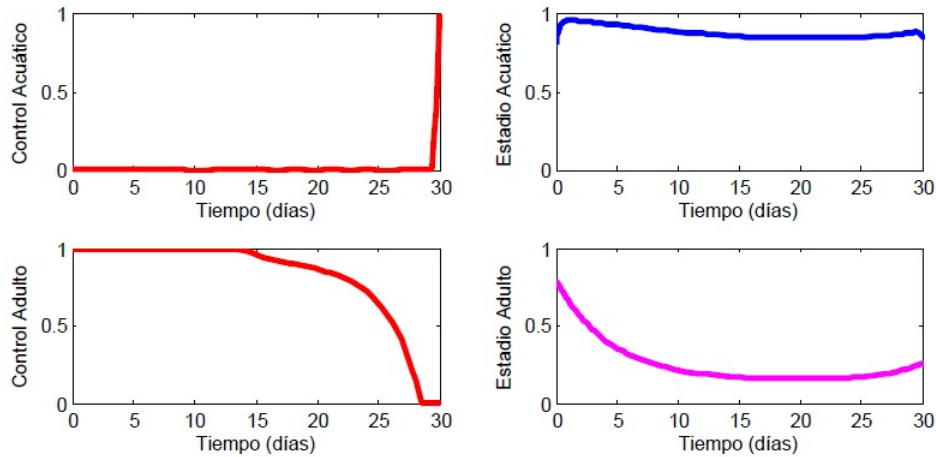


Figura 4.7: Estrategia 111R: sin depredador, larvicida e insecticida baratos con recursos limitados.

Según las estrategias planteadas en la Sección 4.5, tomaremos como cota de restricción para cada estrategia las dos terceras partes del costo total de la estrategia dado en la Ec. (4.11); es decir que

$$B = \frac{2}{3} J_c. \quad (4.21)$$

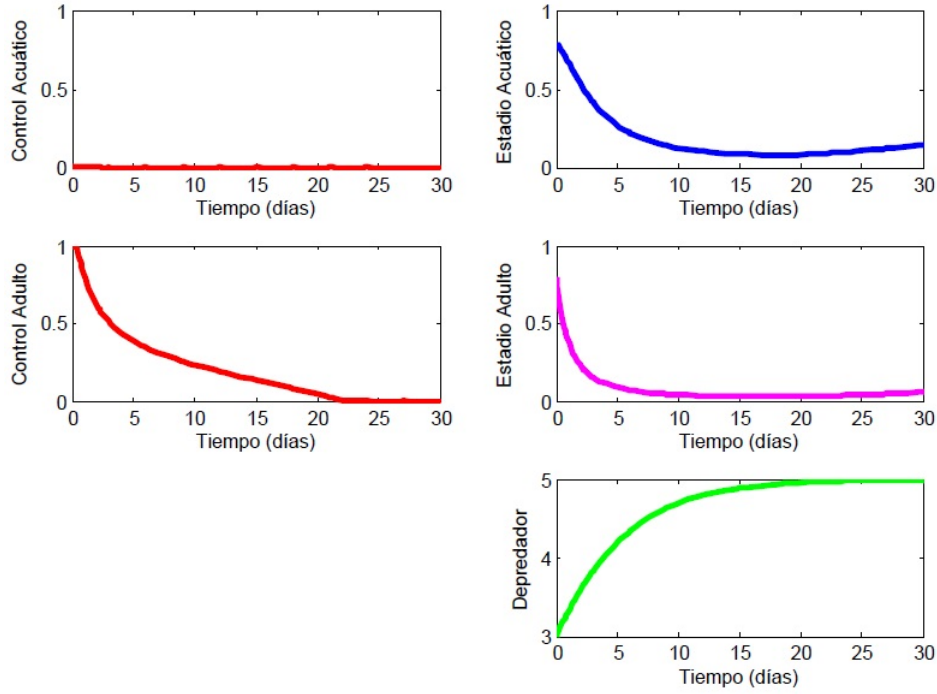


Figura 4.8: Estrategia 233R: depredador ineficiente, larvicida e insecticida costosos con recursos limitados.

Calculamos las soluciones para el problema de control óptimo con recursos limitados utilizando GPOPS II, obteniendo los resultados dados en la Tabla 4.10 (similar a la Tabla 4.3). Nótese que en la Tabla 4.10, no aparecen los registros de las estrategias 311 a la 323 y de la 332 puesto que, dada la cota de restricción sobre los gastos, Ec. (4.21), estas estrategias resultan siendo no factibles, ya que el presupuesto disponible no es suficiente para el sostenimiento de los depredadores del sistema con dichas condiciones.

La estrategia 111R es la de menor costo (véase Figura 4.7), la estrategia que garantiza la menor cantidad de estadios acuáticos y estadios adultos es la 233R, las estrategias que no emplean larvicida son de la 211R a la 233R y la 333R y la estrategia que usa la menor cantidad de insecticida es la 331R.

Para las estrategias dadas, llevamos a cabo el análisis costo-efectividad igual al realizado para el Problema 4.5, teniendo las mismas definiciones para los efectos. Los resultados son consignados en la Tabla 4.11 (con información definida en la Tabla 4.4). Estos resultados reflejan la flexibilidad de la mayoría de las estrategias (excepto estrategias de la 311R a la 323R y la 332R) para ser ajustadas a presupuestos menores. A partir de estos, concluimos que la estrategia 233R resulta siendo la de mayor beneficio para los efectos dados por la cantidad de mosquitos eliminados y la cantidad de con-

Estrat.	Costo	E_{mosquito}	$ACER_{\text{mosq}}$	$E_{\text{ambiental}}$	$ACER_{\text{amb}}$	E_{ambos}	$ACER_{\text{ambos}}$
111R	25.1250	19.8046	1.2686	34.8890	0.7201	2.0110	12.4939
112R	33.9756	20.2217	1.6802	30.5242	1.1131	2.0076	16.9233
113R	42.4079	20.2976	2.0893	30.0668	1.4105	2.0378	20.8105
121R	61.0126	21.6808	2.8141	47.2945	1.2901	2.5284	24.1305
122R	71.8073	22.2763	3.2235	45.6388	1.5734	2.5583	28.0682
123R	82.1580	22.5472	3.6438	44.4719	1.8474	2.5794	31.8520
131R	82.2477	22.1762	3.7088	50.0825	1.6422	2.6518	31.0156
132R	93.4435	22.6651	4.1228	50.4105	1.8537	2.7344	34.1734
133R	104.1577	22.9516	4.5381	49.5842	2.1006	2.7662	37.6538
211R	37.7743	19.0102	1.9871	50.2660	0.7515	2.8670	13.1753
212R	43.2613	21.4413	2.0177	45.0301	0.9607	2.9443	14.6933
213R	47.9142	22.3405	2.1447	40.1136	1.1945	2.9604	16.1849
221R	62.0648	23.4422	2.6476	53.1734	1.1672	3.3089	18.7569
222R	68.4176	24.2377	2.8228	51.9000	1.3183	3.3825	20.2270
223R	73.7979	24.6659	2.9919	50.8223	1.4521	3.4268	21.5357
231R	75.7834	24.2789	3.1214	55.2111	1.3726	3.4558	21.9293
232R	82.5576	24.8489	3.3224	54.5323	1.5139	3.5227	23.4356
233R	88.3301	25.1810	3.5078	53.9542	1.6371	3.5663	24.7679
331R	107.9694	10.4119	10.3698	33.6301	3.2105	2.1356	50.5573
333R	136.1563	17.8495	7.6280	58.8356	2.3142	3.4219	39.7891

Tabla 4.11: $ACER$ obtenido para la efectividad dada por la cantidad de mosquitos eliminados cuando se tienen recursos limitados.

troles químicos no usados (véase Figura 4.8); mientras que la estrategia 333R es la de mayor beneficio cuando el efecto está dado por la cantidad de insecticida y larvicida no usados (véase Figura 4.9). Finalmente, la mejor estrategia según el $ACER$ y el $ICER$, independientemente de como sea medido el efecto (véanse Tablas 4.12, 4.13 y 4.14), es la estrategia 111R, (sin depredador, insecticida y larvicida baratos, véase Figura 4.7).

Estrategia	$\tilde{m}_q$	$\tilde{m}_a$	J_c	E_{mosquito}	Dif. Costo	Dif. Efecto	$ICER$
111R	0.0339	7.6603	25.1250	19.8046			1.2686
213R	0.0073	5.1510	47.9142	22.3405	22.7892	2.5359	8.9867
222R	0.0089	3.2522	68.4176	24.2377	20.5035	1.8972	10.8071
223R	0.0064	2.8265	73.7979	24.6659	5.3803	0.4282	12.5647
233R	0.0057	2.3121	88.3301	25.1810	14.5322	0.5151	28.2126

Tabla 4.12: $ICER$ para el efecto determinado por la cantidad de mosquitos eliminados.

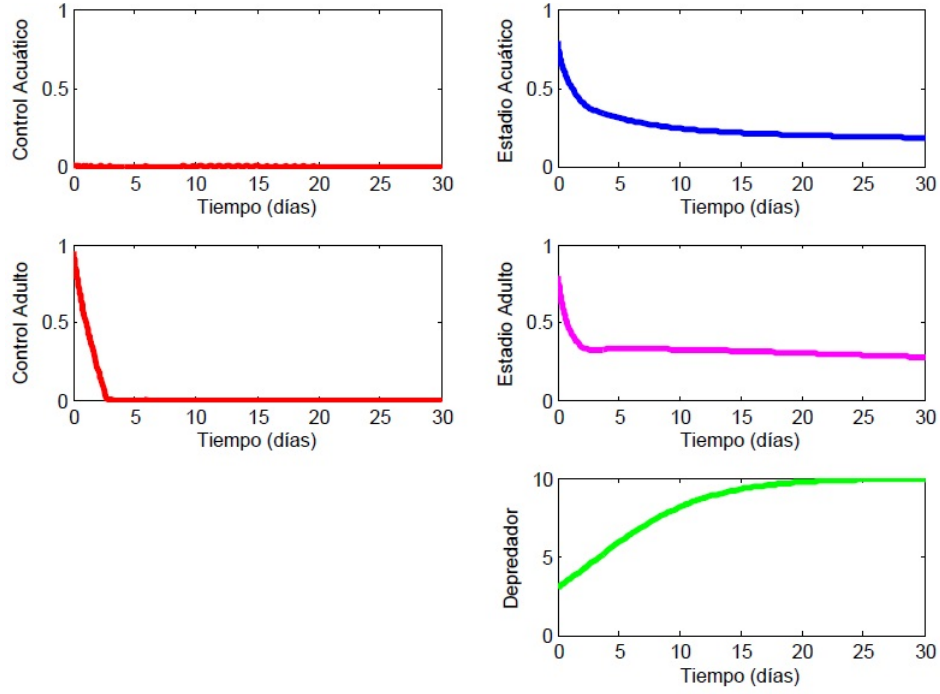


Figura 4.9: Estrategia 333R: depredador eficiente, larvicida e insecticida costosos con recursos limitados.

Estrat.	$\int_0^T u_q(t)dt$	$\int_0^T u_a(t)dt$	J_c	$E_{\text{ambiental}}$	Dif. Costo	Dif. Efecto	$ICER$
111R	0.3043	24.8067	25.1250	34.8890			0.7201
211R	0.0000	9.7340	37.7743	50.2660	12.6493	15.3770	0.8226
231R	0.0000	4.7889	75.7834	55.2111	38.0091	4.9451	7.6862
333R	0.0000	1.1644	136.1563	58.8356	60.3729	3.6245	16.6569

Tabla 4.13: $ICER$ para el efecto determinado por la cantidad de controles químicos no usados.

4.8. Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo, plantemos y resolvemos un problema de control óptimo donde se tiene como objetivo minimizar la cantidad de mosquitos hembra adultos del *Aedes aegypti*, la cantidad de estadios inmaduros del mosquito al final del periodo, buscando que el impacto seguido a los controles sea mínimo, todo ello al menor costo posible de los controles a usar. Después, desarrollamos una metodología para evaluar el uso de los diferentes tipos de controles (químicos y/o biológicos) sobre la población del mosquito; logrando, de acuerdo a un análisis de costo-efectividad, determinar cuál es la mejor estrategia a aplicar en la reducción de la población del mosquito, y/o el impacto

Estrategia	J_c	E_{ambos}	Dif. Cost	Dif. Efe	$ICER$
111R	25.1250	2.0110			12.4939
211R	37.7743	2.8670	12.6493	0.8561	14.7762
221R	62.0648	3.3089	24.2905	0.4419	54.9723
222R	68.4176	3.3825	6.3528	0.0736	86.3402
231R	75.7834	3.4558	7.3657	0.0733	100.4616
232R	82.5576	3.5227	6.7742	0.0669	101.2158
233R	88.3301	3.5663	5.7725	0.0436	132.4755

Tabla 4.14: $ICER$ para la efectividad determinada por la cantidad de mosquitos eliminados y controles químicos no usados.

ambiental dado por la solución óptima. Por último, plantemos y resolvemos un problema de control óptimo similar al anterior, pero con recursos limitados y volvemos a aplicar la metodología anterior para determinar la mejor estrategia a seguir en el control de la población del mosquito bajo esta nueva situación.

Dada la solución del problema de control óptimo, de acuerdo a los costos y el efecto de los controles sobre los estadios del mosquito, obtenemos la mejor forma de usarlos y esta no es obvia, pues como vemos en las gráficas no todos los días hay que hacer lo mismo. Concluimos que las características de los controles químicos y/o biológicos, sus costos y el efecto de cada uno sobre los estadios del mosquito y del depredador, son las que finalmente deciden cómo usarlos y cuáles usar. Luego, las características de estos parámetros son importantes en determinar la mejor estrategia.

Por lo tanto, precisando las características de los controles químicos y biológicos para Cali, podemos aplicar la metodología desarrollada en este capítulo para un control real sobre el mosquito en Cali.

Como trabajo futuro, podríamos considerar los niveles iniciales del depredador como una variable de control en el problema de control óptimo.

Capítulo 5

Dinámica del Dengue en una Población Conectada Heterogéneamente

En este capítulo, combinamos la teoría de redes y el enfoque de metapoblaciones para modelar la interacción no homogénea que existe entre humanos y vectores, incorporando la estructura de los flujos individuales entre diferentes áreas y el contacto entre los seres humanos y los vectores dentro de ellas. Primero, hacemos la deducción de un modelo para enfermedades transmitidas por un vector, planteándolo para un solo parche (nodo) y luego, para N parches. Segundo, deducimos una expresión para el umbral epidémico. Después, caracterizamos la red de movilidad para la ciudad de Cali. Posteriormente, con los parámetros del modelo para la ciudad de Cali dados en [9], realizamos simulaciones numéricas para analizar la influencia de la movilidad de las personas en la incidencia del dengue en Cali. Luego, analizamos el efecto de ir aumentando gradualmente la mortalidad de los mosquitos en forma homogénea sobre todos los parches y el desplazamiento solo de los humanos sanos en la propagación del dengue; por último, analizamos la “inmunización” en uno de los parches; es decir, estudiamos el efecto del control sobre la población de mosquitos en un solo parche en la dinámica del dengue. Finalmente, presentamos las conclusiones sobre los anteriores análisis.

5.1. Introducción

Una alternativa para mejorar el modelado y la determinación de las estrategias de control y vigilancia para el dengue es abandonar parcialmente la hipótesis de población bien mezclada, asumida implícitamente en los modelos expuestos en la Sección 2.2 (página 9) al considerar que la interacción entre vectores e individuos es homogénea.

En las últimas décadas, debido al cambio en la movilidad de las personas, especialmente, en lo que concierne a la reducción en la duración del viaje junto con el incremento en su longitud hace que la caracterización de la red de movilidad de las personas juegue un papel importante para muchas disciplinas. Para el caso de la propagación de enfermedades, ha sido relevante la inclusión de la movilidad de las personas en el modelamiento pues ha permitido el desarrollo de marcos teóricos destinados a la predicción de umbrales epidémicos y la duración de pandemias [10, 27, 36, 55, 76, 91].

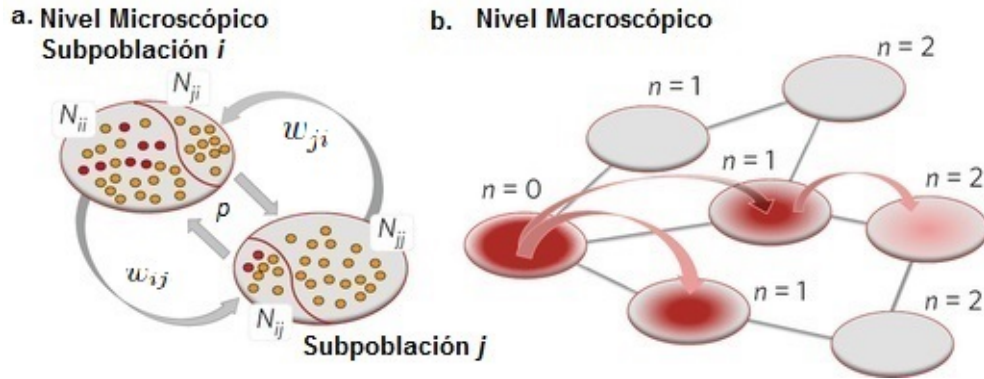


Figura 5.1: Representación esquemática de un modelo metapoblacional con dos escalas: (a) la interacción entre agentes en el interior de cada nodo (parche), donde se encuentran los N_{ii} agentes de un nodo *i* que permanecieron en él y aquellos N_{ji} agentes del nodo vecino *j* que han viajado a *i*, y (b) la propagación a escala global de los agentes en la red de movilidad [11].

En el caso que nos atañe, la propagación de enfermedades transmitidas por vectores, en particular el dengue, es difícil caracterizar los patrones de contacto entre todas las personas y todos los mosquitos de un área extensa, pero sí podemos hacer uso de la teoría de redes para incorporar la estructura de los flujos de personas entre las diferentes áreas (sean sectores de ciudades, ciudades, estados o países). Esto es similar a un enfoque metapoblacional [28, 29], donde los nodos de la red denotarían áreas urbanas y las conexiones (pesadas) describirían los flujos de personas entre las zonas.

De esta manera, los contactos tendrían un carácter “bien mezclado” para cada una de las áreas (dinámica dentro de los nodos) y los flujos de personas entre nodos permiten simular la heterogeneidad espacial de dichos contactos (ver Figura 5.1).

Estos modelos, siendo analizables desde el punto de vista teórico y computacional, permiten evaluar los riesgos de una pandemia originada en un foco localizado y ponen de manifiesto cómo el aumento de la movilidad humana afectan la generación de pandemias. De esta forma, los datos sobre el flujo de personas y la incidencia de la enfermedad en las diferentes áreas nos permite determinar las estrategias de control que consideren las diferencias espaciales, más allá de los límites de los modelos clásicos de control.

5.2. Modelo del dengue con parches conectados heterogéneamente

En esta sección, presentamos la deducción de un modelo metapoblacional para enfermedades transmitidas por un vector donde los parches se conectan entre sí mediante una red de movilidad según el flujo de viajes de los humanos. Hacemos la deducción del modelo estudiando la interacción entre la población de humanos y vectores, primero en un solo parche, obteniendo el modelo Ross-Macdonald [86, 58, 82, 88]; luego, basados en la deducción anterior, realizamos el análisis del modelo para N parches, donde se supone que una proporción de humanos de cada parche se desplaza a aquellos parches con los que está conectado, mientras que los mosquitos se mantienen fijos en cada parche, debido a que las áreas que estamos suponiendo son suficientemente extensas como para despreciar el desplazamiento del mosquito entre parches.

5.2.1. Modelo del dengue en un sólo parche

Dadas las poblaciones de humanos y mosquitos infectadas en un tiempo t , denotadas por

$$\begin{aligned}\rho^H(t) &: \text{fracción de humanos infectados en el tiempo } t, \\ \rho^M(t) &: \text{fracción de mosquitos infectados en el tiempo } t,\end{aligned}$$

la fracción de humanos infectados en el tiempo $t + 1$ está dado por los humanos infectados que no se recuperaron y por aquellos humanos susceptibles que se infectan por la picadura efectiva de algún mosquito infectado (Ec.(5.1)), mientras que la fracción de

mosquitos infectados en el tiempo $t + 1$ está dado por los mosquitos infectados que no murieron y por aquellos mosquitos sanos que se infectan al picar a un humano infectado (Ec. 5.2).

$$\rho^H(t+1) = \rho^H(t)(1-\mu) + (1-\rho^H(t)) \left(1 - \left(1 - \lambda^{MH} \frac{N_{\text{inf}}^M(t)}{N^M} \right)^{\beta \frac{N^M}{N^H}} \right), \quad (5.1)$$

$$\rho^M(t+1) = \rho^M(t)(1-\alpha\mu) + (1-\rho^M(t)) \left(1 - \left(1 - \lambda^{HM} \frac{N_{\text{inf}}^H(t)}{N^H} \right)^{\beta} \right), \quad (5.2)$$

donde los parámetros están descritos en la Tabla 5.1 .

Parámetro	Descripción
μ :	Tasa de recuperación en la población humana,
$\alpha\mu$:	Tasa de mortalidad del mosquito,
β :	Tasa de picadura por mosquito,
λ^{MH} :	Probabilidad que un humano sea infectado por un mosquito infectado,
λ^{HM} :	Probabilidad que un mosquito sea infectado por un humano infectado,
N^H :	Población total de humanos,
N^M :	Población total de mosquitos,
$N_{\text{inf}}^H(t)$:	Número de humanos infectados en el tiempo t ,
$N_{\text{inf}}^M(t)$:	Número de mosquitos infectados en el tiempo t .

Tabla 5.1: Parámetros del modelo metapoblacional con redes.

Al considerar $\lambda \ll 1$, podemos escribir

$$1 - (1 - \lambda)^x \approx x\lambda, \quad (5.3)$$

y, siendo así, las ecuaciones dinámicas (5.1)-(5.2) se convierten en

$$\begin{aligned} \rho^H(t+1) &= \rho^H(t)(1-\mu) + (1-\rho^H(t))\beta\lambda^{MH}\rho^M\frac{N^M}{N^H}, \\ \rho^M(t+1) &= \rho^M(t)(1-\alpha\mu) + (1-\rho^M(t))\beta\lambda^{HM}\rho^H, \end{aligned}$$

lo cual puede ser expresado (en la aproximación de tiempo continuo) como

$$\frac{d\rho^H(t)}{dt} = -\mu\rho^H(t) + \beta\lambda^{MH}\gamma(1-\rho^H(t))\rho^M, \quad (5.4a)$$

$$\frac{d\rho^M(t)}{dt} = -\alpha\mu\rho^M(t) + \beta\lambda^{HM}(1-\rho^M(t))\rho^H, \quad (5.4b)$$

donde γ es la proporción de mosquitos por humano, $\gamma = \frac{N^M}{N^H}$. De acuerdo a lo que presentamos en la Sección 2.2.1, los puntos de equilibrio de este sistema son

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0), \\ E_1 &= \left(\frac{\mathcal{R}_0^2 - 1}{\mathcal{R}_0^2 \left(\frac{\mu}{\beta \lambda^{HM} \gamma} + 1 \right)}, \frac{\mathcal{R}_0^2 - 1}{\mathcal{R}_0^2 \left(\frac{\alpha \mu}{\beta \lambda^{MH}} + 1 \right)} \right), \end{aligned}$$

donde el número reproductivo básico, $\mathcal{R}_0$, está dado por

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\mu} \sqrt{\frac{\lambda^{MH} \lambda^{HM} \gamma}{\alpha}}.$$

En redes, se acostumbra a analizar la fuerza de la infección en la transmisión de epidemias, al valor crítico para el cual el sistema tiene un cambio en el comportamiento cualitativo se denomina umbral epidémico, λ_c (ver Figura 2.6) [73]. Para el Modelo Ross-Macdonald (5.4), se tienen dos fuerzas de infección, λ^{MH} y λ^{HM} , por simplificación y para efectos de comparación, hacemos $\lambda^2 = \lambda^{MH} \cdot \lambda^{HM}$, entonces si tomamos $\mathcal{R}_0 = 1$, valor de bifurcación del sistema, tenemos que el umbral epidémico para el Modelo (5.4) está dado por

$$\lambda_c = \frac{\mu}{\beta} \sqrt{\frac{\alpha}{\gamma}}. \quad (5.5)$$

Por el Teorema 1, tenemos que si $\lambda > \lambda_c$ ($\mathcal{R}_0 > 1$), entonces el sistema es endémico, y E_1 es local asintóticamente estable, mientras que si $\lambda < \lambda_c$ ($\mathcal{R}_0 < 1$), el sistema es libre de la enfermedad, y E_0 es global asintóticamente estable.

5.2.2. Modelo del dengue con N parches

Ahora, consideremos un sistema compuesto por N parches de modo que en el parche i ($i = 1, \dots, N$) residen N_i^H humanos. Estos parches están conectados por medio de una red descrita por la matriz de adyacencia A , definida como $A_{ij} = 1$, cuando los parches i y j están conectados y $A_{ij} = 0$, en caso contrario. De esta manera, los humanos susceptibles en el parche i pueden desplazarse a otro parche j , con probabilidad p . Y los humanos infectados puede desplazarse con probabilidad p_{inf} .

Dinámica humana

En este caso, la probabilidad que un humano viviendo en un parche i esté infectado en el tiempo $t + 1$ está dada por los humanos infectados que no se recuperaron y las nuevas infecciones; estas últimas se podrían dar por aquellos humanos susceptibles del parche i que no se desplazan y tienen contacto con algún mosquito infectado del parche i y/o los que se desplazan al parche j (con el cual están conectados, $A_{ij} = 1$) y tienen contacto con algún mosquito infectado del parche j . Matemáticamente, lo podemos expresar como

$$\rho_i^H(t+1) = \rho_i^H(t)(1-\mu) + (1-\rho_i^H(t))(1-p)q_{i,i}^H(t) + (1-\rho_i^H(t))p \left[\sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} q_{i,j}^H(t) \right],$$

donde $k_i = \sum_j A_{ij}$ y

$$q_{i,j}^H(t) = 1 - \left(1 - \lambda^{MH} \frac{N_{inf,j}^M(t)}{N_j^M} \right)^{\beta \frac{N_j^M}{N_j^{eff,H}(p, p_{inf})}},$$

donde $N_j^{eff,H}(p, p_{inf})$ denota la población total de humanos en el parche j para valores de p y p_{inf} dados, mientras N_j^M ($N_{inf,j}^M(t)$) denota la población total de mosquitos (mosquitos infectados) en el parche j .

La población de humanos en cada parche, según las probabilidades de desplazamiento p y p_{inf} , está dada por

$$\begin{aligned} N_i^{eff,H}(p, p_{inf}, t) &= N_i^H[\rho_i^H(t)(1-p_{inf}) + (1-\rho_i^H(t))(1-p)] \\ &+ \sum_{j=1}^n \frac{A_{ij}}{k_j} N_j^H[\rho_j^H(t)p_{inf} + (1-\rho_j^H(t))p]. \end{aligned} \quad (5.6)$$

De este modo, suponiendo que la población en cada uno de los parches (nodos) es idéntica, $N_i^H = N^H$, entonces podemos reescribir la expresión (5.6) como

$$N_i^{eff,H}(p, p_{inf}, t) = N^H \left[1 + \sum_{j=1}^n A_{ij} \left(\frac{\rho_j^H(t)}{k_j} - \frac{\rho_i^H(t)}{k_i} \right) p_{inf} + \sum_{j=1}^n A_{ij} \left(\frac{(1-\rho_j^H(t))}{k_j} - \frac{(1-\rho_i^H(t))}{k_i} \right) p \right]. \quad (5.7)$$

Dinámica del vector

Finalmente, la probabilidad que un mosquito, viviendo en el parche i , esté infectado

en el tiempo $t+1$ está dada por los mosquitos infectados que no se mueren, debido a que estos duran infectados por el resto de su vida, y las nuevas infecciones de los mosquitos sanos está dada por el contacto con la población efectiva de humanos infectados en el parche i , lo cual, matemáticamente se expresa como

$$\rho_i^M(t+1) = \rho_i^M(t)(1 - \alpha\mu) + (1 - \rho_i^M(t)) q_i^M(t),$$

donde $q_i^M(t)$, la probabilidad que un mosquito sano, en el tiempo t , en el parche i , sea infectado por un humano infectado, está dada por

$$q_i^M(t) = 1 - \left(1 - \lambda^{HM} \frac{N_{inf,i}^{eff,H}(p_{inf}, t)}{N_i^{eff,H}(p, p_{inf}, t)} \right)^\beta,$$

donde la cantidad de humanos infectados efectivos en el parche i , $N_{inf,i}^{eff,H}$, para un valor de probabilidad de desplazamiento de infectados, p_{inf} , está dado por

$$\begin{aligned} N_{inf,i}^{eff,H}(p_{inf}, t) &= (1 - p_{inf})N_i^H \rho_i^H(t) + p_{inf} \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_j} N_j^H \rho_j^H(t) \\ &= N^H \left[\rho_i^H(t) + p_{inf} \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{\rho_j^H}{k_j} - \frac{\rho_i^H}{k_i} \right) \right], \end{aligned} \quad (5.8)$$

donde, de nuevo, hemos supuesto que la población de humanos en cada parche es la misma, $N_i^H = N^H$.

Ecuaciones dinámicas

Dado que hemos determinado las poblaciones efectivas de humanos y de humanos infectados en cada parche, ecuaciones (5.7) y (5.8), respectivamente, como λ^{MH} , λ^{HM} son pequeños (véase Ec. 5.3), las ecuaciones para ρ_i^H y ρ_i^M , en la aproximación de

tiempo continuo, pueden ser escritas de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^H}{dt} &= -\mu\rho_i^H(t) \\ &+ p \cdot (1 - \rho_i^H(t)) \left(\sum_{j=1}^n \frac{A_{ij}}{k_i} \beta \lambda^{MH} \frac{N_{inf,j}^M(t)}{N_j^M} \frac{N_j^M}{N_j^{eff,H}(p, p_{inf}, t)} \right) \\ &+ (1 - p) \cdot (1 - \rho_i^H(t)) \beta \lambda^{MH} \frac{N_{inf,i}^M(t)}{N_i^M} \frac{N_i^M}{N_i^{eff,H}(p, p_{inf}, t)}, \end{aligned} \quad (5.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^M}{dt} &= -\alpha\mu\rho_i^M(t) \\ &+ (1 - \rho_i^M(t)) \beta \lambda^{HM} \frac{N_{inf,i}^{eff,H}(p_{inf}, t)}{N_i^{eff,H}(p, p_{inf}, t)}. \end{aligned} \quad (5.10)$$

Finalmente, considerando las expresiones dadas en (5.7) y (5.8), podemos expresar las ecuaciones (5.9) y (5.10) como:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^H}{dt} &= -\mu\rho_i^H(t) \\ &+ p \cdot (1 - \rho_i^H(t)) \left(\sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \frac{\beta \lambda^{MH} \rho_j^M(t) \gamma_j}{1 + \sum_{l=1}^N A_{jl} \left(\frac{\rho_l^H(t)}{k_l} - \frac{\rho_j^H(t)}{k_j} \right) p_{inf} + \sum_{l=1}^N A_{jl} \left(\frac{(1-\rho_l^H(t))}{k_l} - \frac{(1-\rho_j^H(t))}{k_j} \right) p} \right) \\ &+ (1 - p) \cdot (1 - \rho_i^H(t)) \frac{\beta \lambda^{MH} \rho_i^M(t) \gamma_i}{1 + \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{\rho_j^H(t)}{k_j} - \frac{\rho_i^H(t)}{k_i} \right) p_{inf} + \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{(1-\rho_j^H(t))}{k_j} - \frac{(1-\rho_i^H(t))}{k_i} \right) p} \end{aligned} \quad (5.11a)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^M}{dt} &= -\alpha\mu\rho_i^M(t) \\ &+ (1 - \rho_i^M(t)) \beta \lambda^{HM} \frac{\rho_i^H(t) + \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{\rho_j^H(t)}{k_j} - \frac{\rho_i^H(t)}{k_i} \right) p_{inf}}{1 + \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{\rho_j^H(t)}{k_j} - \frac{\rho_i^H(t)}{k_i} \right) p_{inf} + \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{(1-\rho_j^H(t))}{k_j} - \frac{(1-\rho_i^H(t))}{k_i} \right) p}. \end{aligned} \quad (5.11b)$$

Denominamos al sistema de ecuaciones (5.11) como Modelo Metapoblacional con Diferente Movilidad para Humanos Sanos e Infectados, donde $\gamma_i = \frac{N_i^M}{N^H}$ es la proporción entre la población de mosquitos y la población de humanos del parche i . Además, las ecuaciones (5.11a) y (5.11b) pueden ser reescritas con la ayuda de las definiciones de

$$D_i(t) = \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{\rho_j^H(t)}{k_j} - \frac{\rho_i^H(t)}{k_i} \right) \quad \text{y} \quad C_i = \sum_{j=1}^N A_{ij} \left(\frac{1}{k_j} - \frac{1}{k_i} \right)$$

como:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^H}{dt} = & -\mu\rho_i^H(t) + (1-p) \cdot (1-\rho_i^H(t)) \frac{\beta\lambda^{MH}\rho_i^M(t)\gamma_i}{1+(p_{inf}-p) \cdot D_i(t) + p \cdot C_i} \\ & + p \cdot (1-\rho_i^H(t)) \cdot \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \frac{\beta\lambda^{MH}\rho_j^M(t)\gamma_j}{1+(p_{inf}-p) \cdot D_j(t) + p \cdot C_j}, \end{aligned} \quad (5.12a)$$

$$\frac{d\rho_i^M}{dt} = -\alpha\mu\rho_i^M(t) + (1-\rho_i^M(t))\beta\lambda^{HM} \frac{\rho_i^H(t) + p_{inf} D_i(t)}{1+(p_{inf}-p) \cdot D_i(t) + p \cdot C_i}. \quad (5.12b)$$

Por otro lado, en el caso que suponemos que los humanos infectados no se desplazan, es decir, $p_{inf} = 0$, las ecuaciones (5.12a) y (5.12b) se reducen a:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^H}{dt} = & -\mu\rho_i^H(t) + (1-p) \cdot (1-\rho_i^H(t)) \frac{\beta\lambda^{MH}\rho_i^M(t)\gamma_i}{1-p \cdot D_i(t) + p \cdot C_i} \\ & + p \cdot (1-\rho_i^H(t)) \cdot \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \frac{\beta\lambda^{MH}\rho_j^M(t)\gamma_j}{1-p \cdot D_j(t) + p \cdot C_j}, \end{aligned} \quad (5.13a)$$

$$\frac{d\rho_i^M}{dt} = -\alpha\mu\rho_i^M(t) + (1-\rho_i^M(t))\beta\lambda^{HM} \frac{\rho_i^H(t)}{1-p \cdot D_i(t) + p \cdot C_i}, \quad (5.13b)$$

obteniendo un Modelo Metapoblacional sin Desplazamiento de Humanos Infectados.

Mientras que si suponemos que los humanos susceptibles e infectados se desplazan con la misma probabilidad, es decir, $p_{inf} = p$, el sistema (5.12) se convierte en:

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^H}{dt} = & -\mu\rho_i^H(t) + (1-p) \cdot (1-\rho_i^H(t)) \frac{\beta\lambda^{MH}\rho_i^M(t)\gamma_i}{1+p \cdot C_i} \\ & + p \cdot (1-\rho_i^H(t)) \cdot \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \frac{\beta\lambda^{MH}\rho_j^M(t)\gamma_j}{1+p \cdot C_j}, \end{aligned} \quad (5.14a)$$

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_i^M}{dt} = & -\alpha\mu\rho_i^M(t) + (1-\rho_i^M(t))\beta\lambda^{HM} \frac{\rho_i^H(t)}{1+p \cdot C_i} \\ & + p \cdot \frac{\beta\lambda^{HM}(1-\rho_i^M)}{1+p \cdot C_i} \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_j} \rho_j^H, \end{aligned} \quad (5.14b)$$

obteniendo un Modelo Metapoblacional con la Misma Probabilidad de Desplazamiento de Humanos Infectados y Sanos.

5.3. Validación de los modelos

Una vez derivados los Modelos Metapoblacionales (5.12), (5.13) y (5.14), vamos a simularlos usando el método de Monte Carlo [83], explícitamente tanto los desplazamientos de los individuos a través de la red como los contactos entre ellos y los vectores de cada nodo de la red, las cuales denominaremos simulaciones de Monte Carlo.

Estas simulaciones de Monte Carlo modelan la propagación del dengue entre parches conectados tal cual se presentaría en la vida real. Para ello reproduciremos la dinámica de cada uno de los agentes (humanos y mosquitos), simulando los contactos entre humanos y mosquitos que dan lugar a infecciones entre ambos y también simulando los desplazamientos de cada individuo entre su nodo asignado y aquellos nodos vecinos. Este tipo de simulaciones es computacionalmente muy costoso; mientras que, las ecuaciones dinámicas dadas por los Modelos (5.12), (5.13) y (5.14), que son aproximaciones de dicha realidad, resultan siendo de fácil computo. En ese sentido, estamos interesados en comparar las simulaciones de Monte Carlo con los resultados de las Ecuaciones dinámicas.

Para comparar los dos modelos, Monte Carlo y ecuaciones dinámicas, suponemos que los humanos infectados se desplazan con una probabilidad diferente a la de los humanos sanos ($p_{inf} \neq p$), considerando dos situaciones en particular: que los humanos infectados no se muevan ($p_{inf} = 0$), y que se mueven con igual probabilidad que los humanos sanos ($p_{inf} = p$). Para las simulaciones, consideramos dos tipos de redes, una red Erdős-Rényi y una libre de escala (ver Sección 2.4, página 17) con $N = 50$ nodos y un conjunto de poblaciones de humanos y vectores de $N^H = N^M = 2 * 10^3$ en cada uno de los nodos ($\gamma_i = 1$), $\lambda^{HM} = \lambda^{MH}$, $\mu = 0.2$, $\beta = 1$ y $\alpha = 1$.

En la Figura 5.2, mostramos que tanto el Modelo (5.14) como el Modelo (5.13) predicen correctamente el comportamiento de las simulaciones de Monte Carlo en los casos donde suponemos que los humanos infectados se mueven con la misma probabilidad que los humanos sanos y cuando los humanos infectados no se mueven, respectivamente, con lo cual validamos nuestros Modelos (5.12), (5.13) y (5.14).

5.4. Umbral epidémico

En esta sección, calculamos una expresión para el número reproductivo básico $\mathcal{R}_0$, primero para el caso en que consideramos diferentes probabilidades de movilidad para los humanos susceptibles e infectados, p y p_{inf} , respectivamente. Luego, para el caso

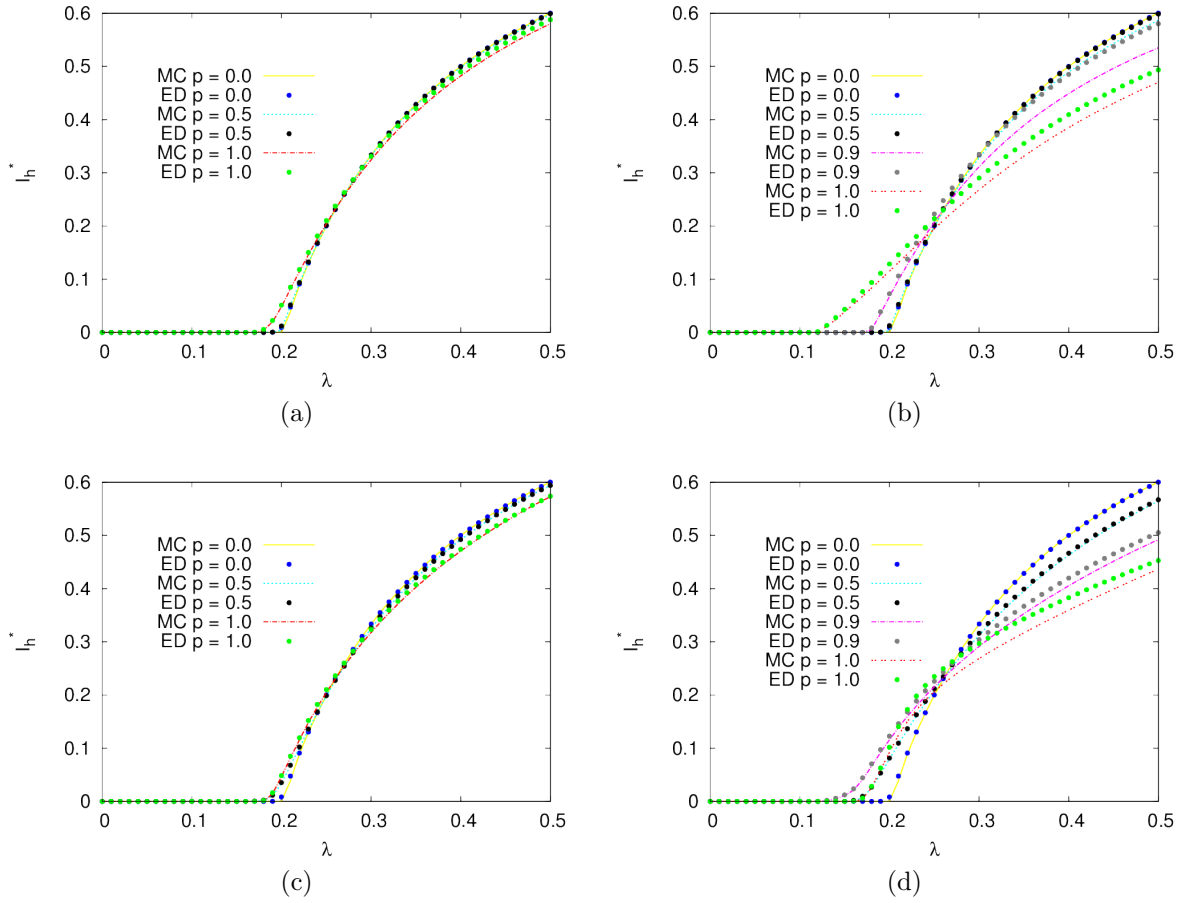


Figura 5.2: Fracción de humanos infectados en redes Erdős Renyi ((a) y (c)) y libre de escala ((b) y (d)) con $N = 50$ nodos, para diferentes valores de movilidad p , considerando que los humanos infectados se mueven con la misma probabilidad que los humanos sanos ((a) y (b)) y que no se mueven, $p_{inf} = 0$ ((c) y (d)). Los resultados de las simulaciones de Monte Carlo (MC) están representados por líneas, mientras que los puntos representan la solución de las Ecuaciones Dinámicas (ED). Los parámetros usados son $\gamma_i = 1$, $\mu = 0.2$, $\beta = 1$ y $\alpha = 1$.

en que consideremos que los humanos infectados no se desplazan, $p_{inf} = 0$. Por último, el caso en que los humanos susceptibles e infectados tengan la misma probabilidad de movilidad $p_{inf} = p$.

Con el siguiente procedimiento, desarrollamos una metodología para obtener una expresión para el número reproductivo básico, $\mathcal{R}_0$, de cada uno de los modelos dados en la Sección 5.2.

Sean $\rho_i^H = \varepsilon_i$ y $\rho_i^M = \eta_i$; reemplazando en el Modelo (5.12), tenemos:

$$\begin{aligned}\dot{\varepsilon}_i &= -\mu\varepsilon_i + (1-p) \cdot (1-\varepsilon_i) \frac{\beta\lambda^{MH}\eta_i\gamma_i}{1+p \cdot C_i + (p_{inf}-p) \cdot D_i(t)} \\ &\quad + p \cdot (1-\varepsilon_i) \cdot \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \frac{\beta\lambda^{MH}\eta_j\gamma_j}{1+p \cdot C_j + (p_{inf}-p) \cdot D_j(t)},\end{aligned}\quad (5.15a)$$

$$\dot{\eta}_i = -\alpha\mu\eta_i + (1-\eta_i)\beta\lambda^{HM} \frac{\varepsilon_i + p_{inf}D_i(t)}{1+p \cdot C_i + (p_{inf}-p) \cdot D_i(t)}.\quad (5.15b)$$

Ahora, suponemos que los niveles de infección son bajos ($\varepsilon_i \approx 0$ y $\eta_i \approx 0$), entonces los términos $\varepsilon_i\eta_j$ son despreciables, y el sistema (5.15) se reduce a

$$\begin{aligned}\frac{\mu}{\beta\lambda^{MH}}\varepsilon_i &= (1-p) \cdot \frac{\eta_i\gamma_i}{1-(p_{inf}-p) \cdot D_i(t) + p \cdot C_i} \\ &\quad + p \cdot \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \frac{\eta_j\gamma_j}{1-(p_{inf}-p) \cdot D_j(t) + p \cdot C_j},\end{aligned}\quad (5.16)$$

$$\frac{\mu}{\beta\lambda^{HM}}\eta_i = \alpha^{-1} \frac{\varepsilon_i + p_{inf}D_i(t)}{1-(p_{inf}-p) \cdot D_i(t) + p \cdot C_i}.\quad (5.17)$$

Puesto que $D_i(t)$ depende de ε_i , tomamos la expansión de Taylor de la función

$$f(\vec{\varepsilon}) = \frac{1}{(1+p \cdot C_i) + (p_{inf}-p) \cdot D_i(t)}$$

alrededor de $\vec{\varepsilon} = 0$, y obtenemos que

$$\begin{aligned}f(\vec{\varepsilon}) &= f(\vec{0}) + \nabla f(\vec{0}) \cdot \vec{\varepsilon} + \mathcal{O}(\|\vec{\varepsilon}\|^2) \\ &= \frac{1}{1+p \cdot C_i} + \sum_{j=1}^N \frac{\partial f}{\partial \varepsilon_j}(\vec{0})\varepsilon_j + \mathcal{O}(\|\vec{\varepsilon}\|^2),\end{aligned}$$

donde

$$\frac{\partial f}{\partial \varepsilon_j} = \begin{cases} -\frac{p_{inf}-p}{(1+p \cdot C_i + (p_{inf}-p) \cdot D_i(t))^2}, & \text{si } i = j \\ \frac{(p_{inf}-p) \frac{A_{ij}}{k_j}}{(1+p \cdot C_i + (p_{inf}-p) \cdot D_i(t))^2}, & \text{si } i \neq j. \end{cases}$$

Reemplazamos la serie de Taylor de f en (5.16) y (5.17), obteniendo

$$\begin{aligned}\frac{\mu}{\beta\lambda^{MH}}\varepsilon_i &= (1-p)\eta_i\gamma_i \left(\frac{1}{1+p\cdot C_i} + \sum_{j=1}^N \frac{\partial f}{\partial \varepsilon_j}(\vec{0})\varepsilon_j + \mathcal{O}(\|\vec{\varepsilon}\|^2) \right) \\ &\quad + p \cdot \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \eta_j \gamma_j \left(\frac{1}{1+p\cdot C_j} + \sum_{l=1}^N \frac{\partial f}{\partial \varepsilon_l}(\vec{0})\varepsilon_l + \mathcal{O}(\|\vec{\varepsilon}\|^2) \right), \\ \frac{\mu}{\beta\lambda^{HM}}\eta_i &= \alpha^{-1}(\varepsilon_i + p_{inf}D_i(t)) \left(\frac{1}{1+p\cdot C_i} + \sum_{j=1}^N \frac{\partial f}{\partial \varepsilon_j}(\vec{0})\varepsilon_j + \mathcal{O}(\|\vec{\varepsilon}\|^2) \right).\end{aligned}$$

Ahora, despreciamos los términos de segundo orden o más, es decir, los términos de tipo $\varepsilon_i\eta_j$, y ε_i^n para todo i, j y $n > 1$; luego, el sistema se reduce a

$$\begin{aligned}\frac{\mu}{\beta\lambda^{MH}}\varepsilon_i &= (1-p)\frac{\eta_i\gamma_i}{1+p\cdot C_i} + p \cdot \sum_{j=1}^N \frac{A_{ij}}{k_i} \frac{\eta_j\gamma_j}{1+p\cdot C_j}, \\ \frac{\mu}{\beta\lambda^{HM}}\eta_i &= \frac{\alpha^{-1}}{1+p\cdot C_i} (\varepsilon_i + p_{inf}D_i(t)).\end{aligned}$$

Por último, al expresar el sistema anterior de forma compacta como

$$\begin{pmatrix} \frac{\mu}{\beta\lambda^{MH}}\varepsilon_i \\ \frac{\mu}{\beta\lambda^{HM}}\eta_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & M \\ \frac{1}{\alpha}\widetilde{M} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_i \\ \eta_i \end{pmatrix},$$

con

$$\begin{aligned}M_{ij} &= \sum_{j=1}^N \frac{\gamma_j}{1+p\cdot C_j} \left(\frac{A_{ij}}{k_i} p + (1-p)\delta_{ij} \right), \\ \widetilde{M}_{ij} &= \frac{1}{1+p\cdot C_i} \sum_{j=1}^N \left(A_{ij}p_{inf} \left(\frac{1}{k_j} - \frac{\delta_{ij}}{k_i} \right) + \delta_{ij} \right)\end{aligned}\tag{5.18}$$

obtenemos que

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\Lambda_{\max} \left[\begin{pmatrix} 0 & \lambda^{HM}M \\ \frac{\lambda^{MH}}{\alpha}\widetilde{M} & 0 \end{pmatrix} \right]}{\mu},\tag{5.19}$$

donde $\Lambda_{\max}(A)$ denota el máximo valor propio de la matriz A .

Para el caso particular en que los humanos infectados no se desplazan, $p_{inf} = 0$, la forma compacta está dada por:

$$\begin{pmatrix} \frac{\mu}{\beta\lambda^{MH}}\varepsilon_i \\ \frac{\mu}{\beta\lambda^{HM}}\eta_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & M \\ \frac{1}{\alpha}M_1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_i \\ \eta_i \end{pmatrix},$$

donde M está dado por la expresión (5.18) y $M_{1ij} = \frac{\delta_{ij}}{1 + p \cdot C_j}$. Con lo cual resulta que

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\Lambda_{\text{máx}} \left[\begin{pmatrix} 0 & \lambda^{HM}M \\ \frac{\lambda^{MH}}{\alpha}M_1 & 0 \end{pmatrix} \right]}{\mu}. \quad (5.20)$$

Finalmente, para el caso particular que los humanos sanos e infectados se desplazan con la misma probabilidad, $p_{inf} = p$, la forma compacta está dada por

$$\begin{pmatrix} \frac{\mu}{\beta\lambda^{MH}}\varepsilon_i \\ \frac{\mu}{\beta\lambda^{HM}}\eta_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & M \\ \frac{1}{\alpha}M_2 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_i \\ \eta_i \end{pmatrix},$$

donde M está dado por la expresión (5.18) y $M_{2ij} = \sum_{j=1}^N \left(\frac{A_{ij}}{k_j} \frac{p}{1 + p \cdot C_i} + \frac{(1-p)}{1 + p \cdot C_j} \delta_{ij} \right)$.

Con ello, tenemos que

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\Lambda_{\text{máx}} \left[\begin{pmatrix} 0 & \lambda^{HM}M \\ \frac{\lambda^{MH}}{\alpha}M_2 & 0 \end{pmatrix} \right]}{\mu}. \quad (5.21)$$

5.5. Red de movilidad de la ciudad de Cali

La red de movilidad de la ciudad de Cali considerada en esta tesis consiste de 23 nodos y 430 conexiones que resultaron del procesamiento de la encuesta Origen-Destino realizada en el año 2010, en la cual se entrevistaron 10.000 personas. En esta encuesta, a cada habitante encuestado se le preguntó sobre los viajes realizados el día anterior, quedando registro sobre el barrio de origen y de destino, modo de transporte usado y el propósito del viaje: compras, trabajo, regreso al hogar, estudio, negocios, recreación, salud, comer y otro.

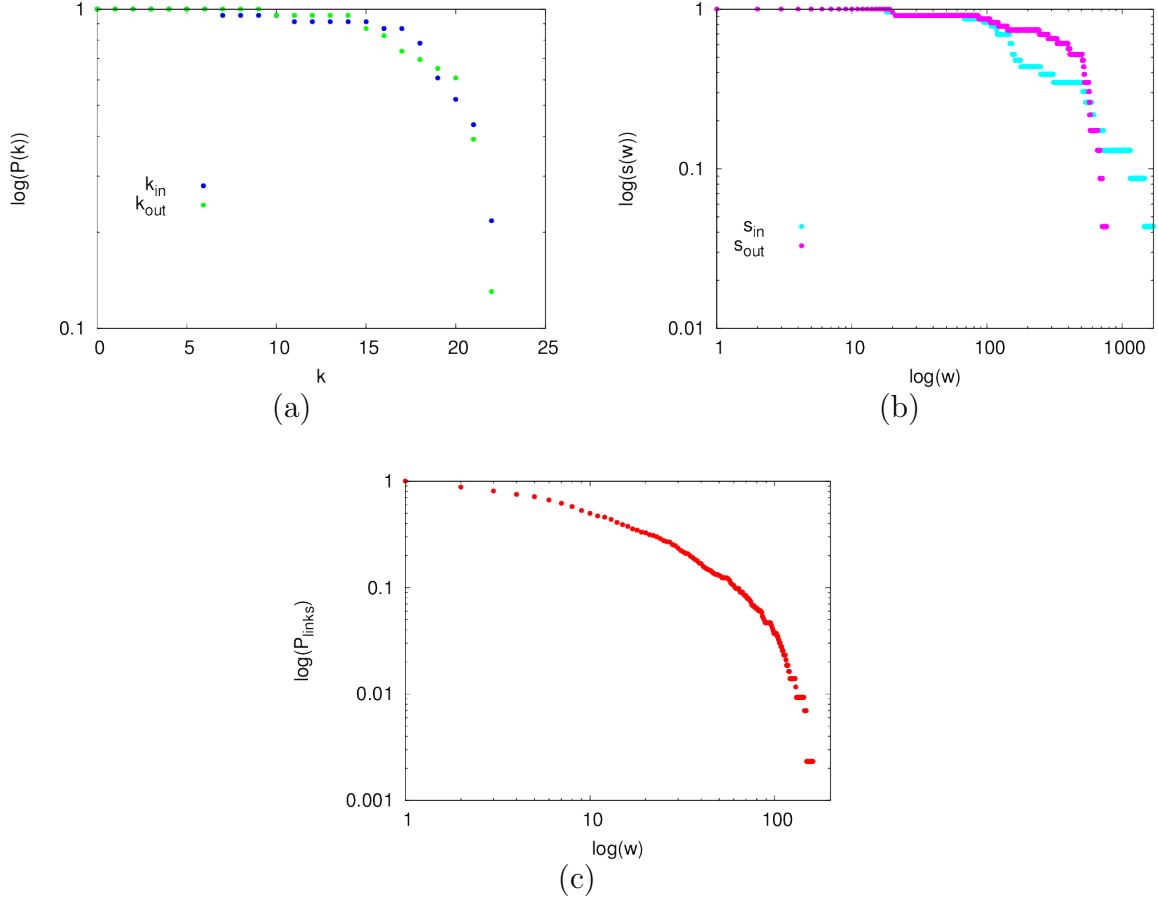


Figura 5.3: Medidas estadísticas y topológicas de la Red de Movilidad para Cali. (a) Las distribuciones acumuladas decrecientes de grado, $P_{k_{in}}$ y $P_{k_{out}}$. (b) Las distribuciones acumuladas decrecientes de fuerza de conectividad, $P_{s_{in}}$ y $P_{s_{out}}$. (c) La distribución acumulada decreciente de peso de las conexiones, $P_{links}(w)$.

Cali consta de una población aproximada de 2.369.829 habitantes, la zona urbana de Cali está conformada por 22 comunas, tiene 248 barrios aprobados y 88 urbanizaciones y/o sectores [34]. La encuesta tiene un tamaño de muestra de 10.000 personas, reportando 23.626 viajes; 9.937 de las personas encuestadas realizaron viajes de ida y regreso, resultando un total de 19.874 viajes con un promedio de 2 viajes por persona.

En el contexto de redes, el grafo de movilidad obtenido de esta encuesta contiene $N = 23$ nodos, las 22 comunas de Cali y un parche adicional el cual contiene los viajes realizados a los municipios cercanos a Cali (Candelaria, Jamundi, Palmira, Pradera, Puerto Tejada, Santander, Villa Rica, Yumbo y otros). De esta forma, dos parches están conectados siempre que la encuesta reporte la existencia de al menos un viaje entre los

dos parches. En total, la red tiene 430 conexiones unidireccionales y ponderadas, cuyos pesos están dados por la cantidad de personas que se desplazan del nodo i al nodo j , w_{ij} . La cantidad que integra la información acerca de su grado y la importancia de los pesos de sus conexiones es denotada por la fuerza de conectividad de entrada y de salida de cada nodo y está dada por

$$\begin{aligned} s_{i_{in}} &= \sum_{j \in \mathcal{V}(i)} w_{ji}, \\ s_{i_{out}} &= \sum_{j \in \mathcal{V}(i)} w_{ij}, \end{aligned}$$

donde $\mathcal{V}(i)$ es el conjunto de vecinos del nodo i ¹.

En la Figura 5.3, presentamos algunas medidas estadísticas y topológicas de la red de Movilidad de Cali. La Figura 5.3 (a) muestra las distribuciones acumuladas decrecientes de grado de entrada y de salida, $P_{k_{in}}$ y $P_{k_{out}}$, proporcionando la probabilidad que un nodo escogido aleatoriamente tenga grado de entrada k_{in} y grado de salida k_{out} , respectivamente, donde tenemos un grado mínimo bastante alto tanto para el grado de salida, $k_{out} = 9$, como para el grado de entrada, $k_{in} = 6$ y resultan siendo muy parecidas las distribuciones de grado. La Figura 5.3 (b) presenta las distribuciones acumuladas de fuerza de conectividad, $P_{s_{in}}$ y $P_{s_{out}}$, proporcionando la probabilidad que un nodo tenga una fuerza de conectividad de entrada s_{in} y fuerza de conectividad de salida s_{out} respectivamente. Notamos que, los pesos de salida tienen una distribución más o menos homogénea lo cual indica que las salidas desde los nodos son bastantes similares para todos. En cambio, los pesos de entrada varían mucho, mostrando que hay zonas de interés común a todas las comunas (centros comerciales, universidades, etc), mientras que otras no presentan un flujo de visitas grande al ser zonas residenciales. Por último, la Figura 5.3 (c) presenta la distribución de peso de las conexiones, $P_{links}(w)$, proporcionando la probabilidad que una conexión escogida al azar tenga peso w .

Finalmente, la red de Movilidad de Cali es bastante homogénea como se ve en la distribución acumulada de grado (ver Figura 5.3 (a)), es decir, se acerca más a una red aleatoria que a una red libre de escala pero con la peculiaridad de ser pesada y dirigida. En la Figura 5.4, presentamos la Red de Movilidad de Cali donde el grosor de las líneas representa el peso de las conexiones, el flujo de personas de una comuna a otra, las líneas delgadas representan un peso bajo, mientras que las líneas gruesas un peso alto.

¹En los modelos se reemplaza el término $\frac{A_{ij}}{k_i}$ por $\frac{w_{ij}}{s_{i_{out}}}$.

Notamos que hay poco flujo de individuos en las comunas 1, 16, 21 y 23, las comunas 2, 4, 5, 6, 11 y 15 son las más fuertemente conectadas, y observamos que las conexiones más pesadas son entre las comunas $2 \rightarrow 6$, $4 \rightarrow 6$, $11 \rightarrow 4$, $15 \rightarrow 5$, $12 \rightarrow 6$, $15 \rightarrow 6$ y $17 \rightarrow 4$.

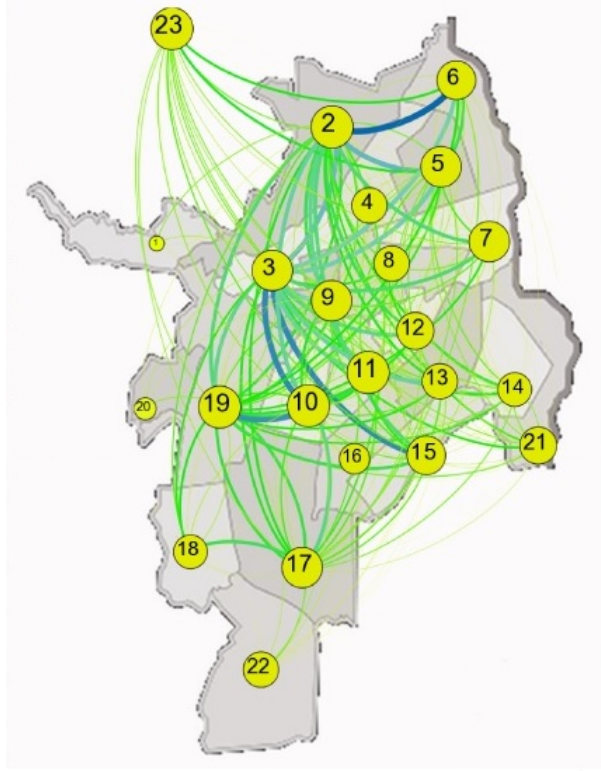


Figura 5.4: Red de movilidad para Cali, con 23 nodos y 430 conexiones unidireccionales pesadas.

5.6. Simulaciones numéricas

Para realizar el análisis de la influencia de la movilidad de las personas en la propagación del dengue en la ciudad de Cali, ajustamos los parámetros de la Tabla 5.1 a la situación de Cali. Se supone que dichos parámetros son homogéneos en todos los parches de Cali, de tal forma que las diferencias que resulten entre el Modelo Metapoblacional (5.12) y el Modelo de Ross Macdonald [86] son debidas a la movilidad de las personas. Cabe anotar que la tasa de picadura, la probabilidad de transmisión de humanos infectados a mosquitos sanos y de mosquitos infectados a humanos sanos son

claramente iguales para todos los parches, mientras que, la tasa de mortalidad de los mosquitos podría variar entre parches debido a los controles sobre la población de mosquitos (uso de insecticidas y larvicidas, controles de los criaderos de los mosquitos, etc.) y a las diferencias del hábitat para estos. A su vez, las picaduras efectivas en la transmisión podrían variar entre parches como consecuencia de la presencia no homogénea de población de humanos infecciosos asintomáticos, y, por último, la proporción de mosquitos por persona podría variar como consecuencia de que las poblaciones tanto de humanos como mosquitos son diferentes en cada parche.

Parámetros	β	λ^{MH}	λ^{HM}	μ	$\alpha\mu$	γ
Valor	0.3352	0.0834	0.2499	0.1	0.0333	1.47

Tabla 5.2: Parámetros del Modelo (5.12) para la Ciudad de Cali.

Para realizar las simulaciones numéricas del Modelo (5.12) para la ciudad de Cali, utilizamos la red pesada de movilidad para Cali representada en la Figura 5.4 y los parámetros del Modelo Ross-Macdonald (5.4) estimados en [9] para la ciudad de Cali y dados en la Tabla 5.2.

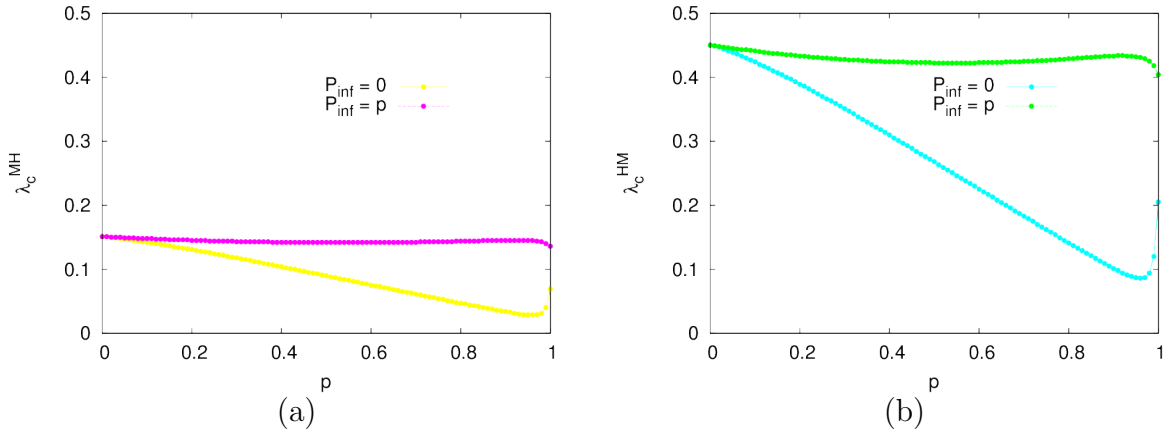


Figura 5.5: Umbrales epidémicos de los Modelo (5.13) y (5.14) para Cali. (a) $\lambda^{HM} = 0,2499$ y λ_c^{MH} en función de la probabilidad de movilidad de los humanos sanos, p . (b) $\lambda^{MH} = 0,0834$ y λ_c^{HM} en función de la probabilidad de movilidad de los humanos sanos, p .

Debido a que en nuestro modelo contamos con dos fuerzas de infección, para analizar el umbral epidémico para los Modelos (5.13) y (5.14), hacemos las siguientes consideraciones:

- Fijamos $\lambda^{HM} = 0.2499$ y calculamos λ_c^{MH} en función de las probabilidades de desplazamiento de humanos sanos e infectados,
- Fijamos $\lambda^{MH} = 0.0834$ y calculamos λ_c^{HM} en función de las probabilidades de desplazamiento de humanos sanos e infectados.

En la Figura 5.5, observamos una fuerte influencia de la movilidad de las personas en los umbrales epidémicos λ_c^{MH} y λ_c^{HM} cuando $p_{inf} = 0$, mientras que, cuando los humanos infectados se desplazan con la misma probabilidad que los sanos, la influencia de la movilidad de las personas, p , afecta solo levemente a las fuerzas de infección λ^{MH} y λ^{HM} . Además, hay una alta variabilidad en λ_c^{HM} cuando $p_{inf} = 0$ con respecto a p comparado con la variabilidad de λ_c^{MH} con respecto a p cuando $p_{inf} = 0$.

En la Figura 5.6, presentamos la fracción de humanos infectados en función de la probabilidad de movilidad de la población de humanos sanos e infectados, observando que, cuando los humanos infectados se desplazan poco comparado con el desplazamiento de los humanos sanos, la fracción de humanos infectados aumenta; es decir, que hay una alta influencia en la movilidad de las personas sanas sobre la transmisión del dengue, consiguiendo los niveles más altos de infección cuando los humanos infectados no se desplazan pero hay una alta movilidad de humanos sanos.

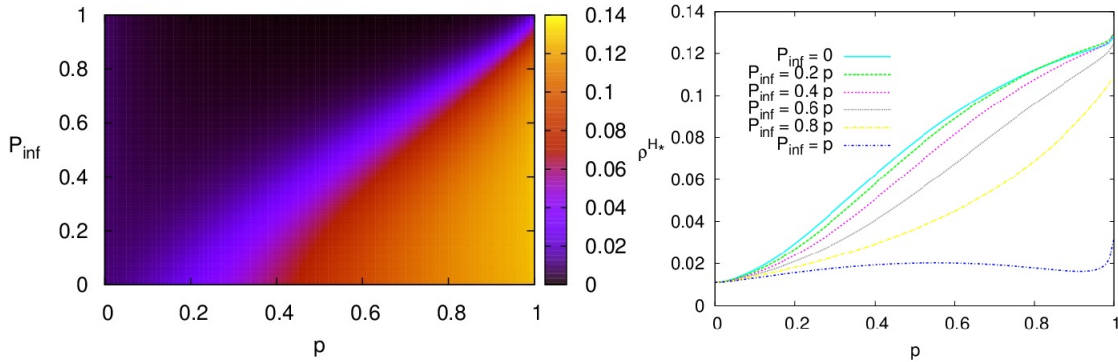


Figura 5.6: Fracción de humanos infectados en función de las probabilidades de desplazamiento de humanos sanos, p , y de infectados, p_{inf} .

5.7. Efecto del control parcial del vector en las comunas de Cali

Para reducir la incidencia del Dengue, una de las opciones es controlar la población del mosquito mediante el uso de controles químicos y biológicos, en los Capítulos 3 y 4, presentamos un modelo, y mediante el análisis de estabilidad y la teoría de control óptimo, dimos condiciones para reducir la población del mosquito, aumentando la tasa de mortalidad de sus diferentes estadios.

Dado que hemos establecido la red de movilidad para la ciudad de Santiago de Cali, tenemos el flujo de personas entre los diferentes parches, lo cual nos permite, en esta sección, determinar estrategias de control sobre la población del mosquito que consideren las diferencias espaciales. Primero, analizamos el efecto sobre la propagación del Dengue al aplicar un mismo control sobre cada uno de los parches simultáneamente. Dicho control consiste en el aumento de la tasa de mortalidad de los mosquitos, $\alpha\mu$, y luego, comparamos el efecto de dicho control en un solo parche de Cali.

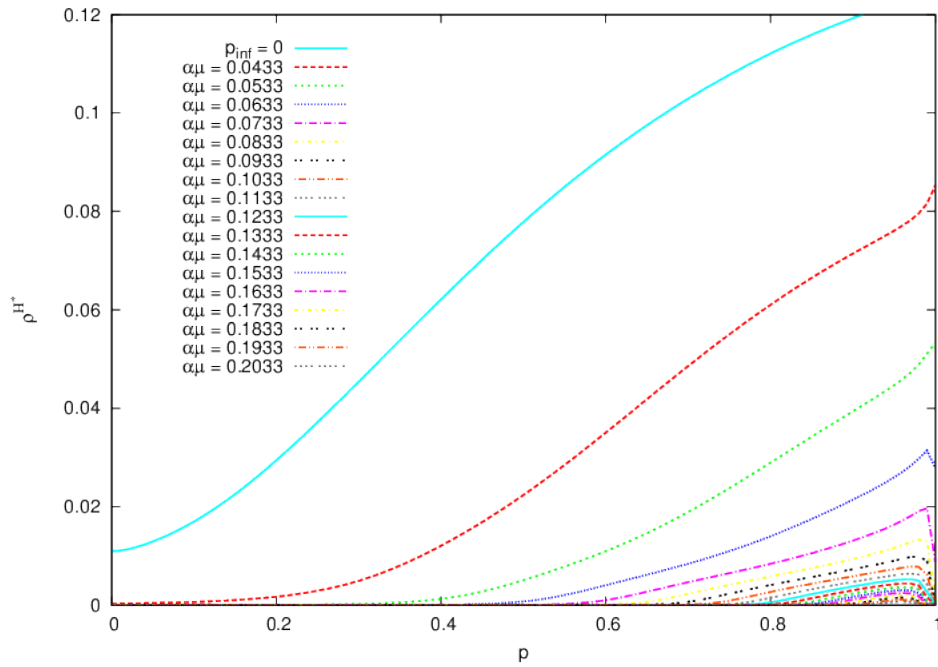


Figura 5.7: “Inmunización” homogénea de la población de mosquitos de las comunas de la ciudad de Cali.

Partimos de la situación para Cali con $p_{inf} = 0$ y $\alpha\mu = 0,0333$ (ver Figura 5.6), y al ir “inmunizando” los mosquitos de forma homogénea en todas las comunas de Cali,

es decir, al aumentar la tasa de mortalidad de los mosquitos en todas las comunas de igual manera, con un aumento de 0.01, tenemos que, para una expectativa de vida del mosquito de aproximadamente 12 días, $\alpha\mu = 0,0833$, para desplazamientos de personas sanas menores al 60 %, no habrá presencia de infecciones de Dengue y para desplazamientos mayores al 60 %, la fracción de infectados no supera al 1.5 % de la población (ver Figura 5.7).

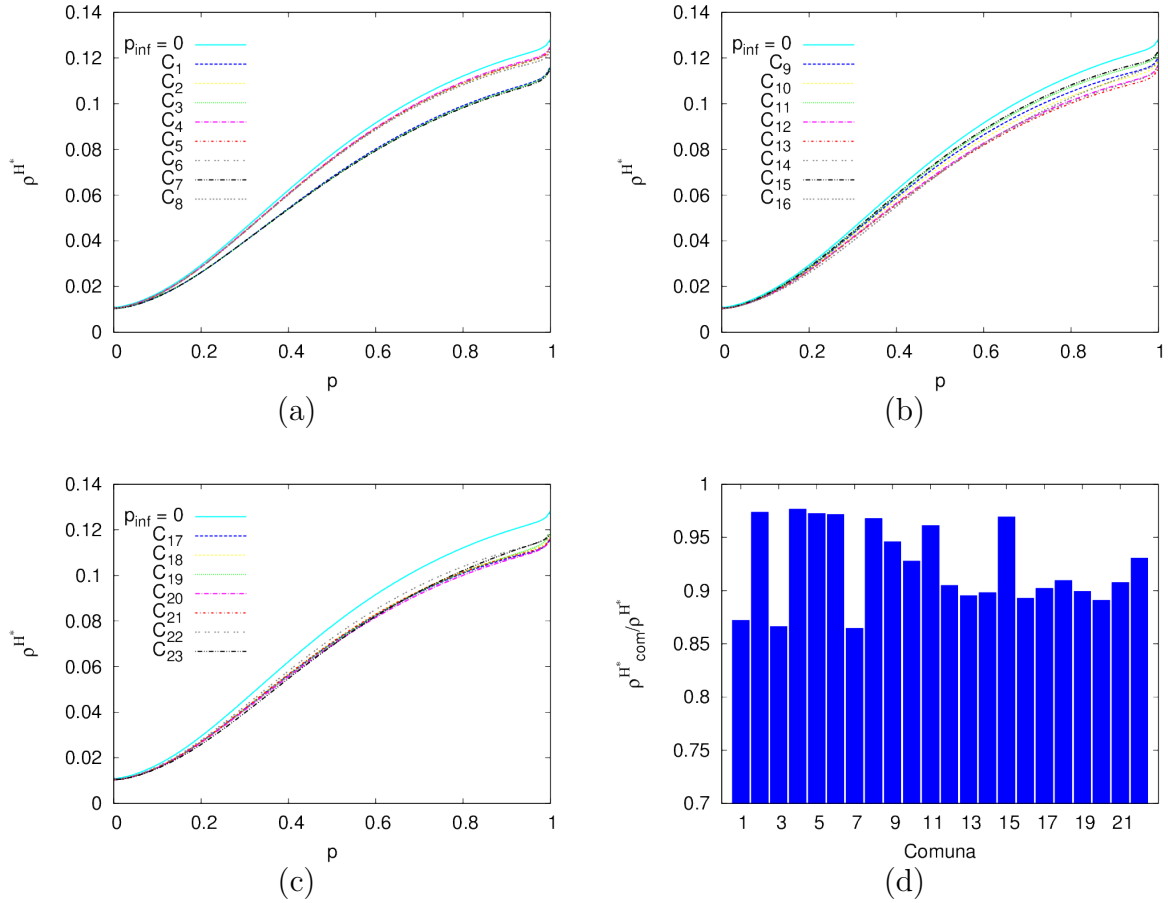


Figura 5.8: “Inmunización” por comuna con una efectividad del 100 % sobre la población del mosquito. (a) Inmunización de las comunas 1 a 8. (b) Inmunización de comunas 9 a 16. (c) Inmunización de comunas 17 a 22. (d) Fracción de humanos infectados dados por la inmunización de cada comuna sobre la fracción de humanos infectados sin inmunización con $p = 0.5$ y $p_{inf} = 0$.

Por último, dado que los nodos de la red de movilidad de Santiago de Cali no son homogéneos (no presentan los mismos grados ni fuerzas de conectividad), podemos preguntarnos qué tan eficiente es la inmunización de un parche comparada con la in-

munización en otro parche. Contestamos esta pregunta, calculando el efecto en toda la ciudad de la inmunización del 100 % de los mosquitos de un solo parche ($\alpha\mu = 1$). Aplicamos esta inmunización sobre el Modelo (5.13) donde la movilidad de los humanos sanos con los humanos infectados sin desplazarse, $p_{inf} = 0$, tiene una fuerte influencia en la propagación del Dengue. Dicha inmunización la llevamos a cabo sobre cada una de las 22 comunas de Cali por separado, y analizamos la influencia de la inmunización de cada parche sobre la propagación del dengue.

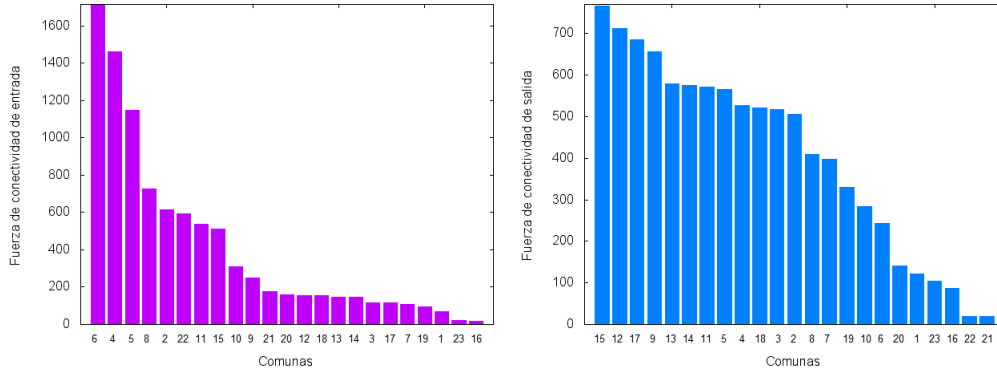


Figura 5.9: Fuerza de conectividad de entrada y de salida de las comunas de Cali.

En la Figura 5.8 (paneles (a), (b) y (c)) representamos cómo varía el número de humanos infectados en función de p cuando inmunizamos cada una de las comunas por separado tomando como referencia el caso sin inmunizar (línea azul claro). De los tres paneles se observan dos tipos de comunas: aquellas donde la incidencia del dengue apenas se ve afectada y aquellas cuya inmunización acarrea un decrecimiento significativo del número de infecciones.

Para averiguar cuáles son las comunas donde focalizar el control, calculamos la fracción de humanos infectados inmunizada una comuna, $I_{h_{comuna}}^*$, sobre la fracción de infectados, I_h^* dada para $p_{inf} = 0$ y $\alpha\mu_i = 0.0333$, con la probabilidad de desplazamiento de humanos susceptibles al 50 %, es decir, $p = 0.5$.

En la Figura 5.8 (d) observamos que los esfuerzos de control deberían focalizarse en las comunas 1, 3 y 7 dado que su inmunización acarrea una disminución de cerca del 13 % de las infecciones en el sistema. Asimismo, es notable el casi nulo efecto que produce la inmunización de las comunas 2, 4, 5, 6, 8, 11 y 15 donde sólo se logra disminuir en menos de un 2.5 % la propagación de la enfermedad. Con ello tenemos que, claramente los esfuerzos de control deben estar sobre las comunas 1, 3 o 7, donde la inmunización de alguna de esas comunas disminuye más la propagación de la enfermedad (ver Figura 5.8

(d)). Es de anotar que estas comunas no tienen una característica especial en cuanto a conectividad, es decir, no están en los extremos de la fuerza de conectividad de entrada ni de salida como se puede apreciar en las gráficas 5.9

5.8. Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo, hemos deducido un modelo de la dinámica de enfermedades transmitidas por vectores con un enfoque metapoblacional, donde se tienen N parches que están conectados heterogéneamente. Una vez deducidas las ecuaciones dinámicas de los Modelos (5.12), (5.13) y (5.14), las comparamos con un modelo que considera las interacciones agente por agente, denotado Modelo de Monte Carlo, el cual simula la dinámica de transmisión de la enfermedad, simulaciones por agentes son muy costosas computacionalmente. Esta comparación nos ha servido para validar las ecuaciones obtenidas en redes sintéticas tanto de Erdős-Rényi como en redes libres de escala, las cuales tienen características topológicas muy diferentes. Por lo tanto, nos quedamos con las ecuaciones dinámicas que nos permiten hacer un análisis matemático y son computacionalmente menos costosas.

Una vez validados, usamos de nuestros modelos para analizar la propagación de Dengue en la ciudad de Cali, empleando la red de movilidad urbana entre las comunas que la componen. En particular, hemos analizado la influencia de la movilidad de las personas sobre la propagación del dengue. Como resultado principal observamos que cuando las personas infectadas y susceptibles se mueven con la misma probabilidad, el efecto de la movilidad sobre la propagación del Dengue es muy pequeño. En cambio, cuando la población de humanos infectados no se mueve, la probabilidad de desplazamiento de los humanos sanos aumenta la propagación de la enfermedad, mientras que cuando fijamos la movilidad de los humanos sanos a medida que los humanos infectados se desplaza la propagación de la enfermedad disminuye (véase Figura 5.6).

Finalmente, analizamos cuál es el efecto de la inmunización parcial y total sobre la propagación del Dengue en la ciudad de Cali. Como resultados más importantes hemos calculado cómo diferentes grados de inmunización afectan la propagación de la enfermedad y, asimismo, hemos identificado aquellas comunas cuya inmunización contribuye significativamente a disminuir el número de infecciones.

Como trabajo futuro, podríamos precisar o mejorar las estimaciones de las diferentes probabilidades de desplazamiento correspondientes a cada comuna en la ciudad de Cali,

poder tener un estudio que estime la distribución espacial de la población del mosquito en Cali y, así, incorporar datos más específicos de cada comuna (las poblaciones de humanos, de mosquitos, etc.) para Cali, logrando tener una mejor aproximación de la dinámica de transmisión del Dengue en Cali.

Capítulo 6

Conclusiones y Trabajo Futuro

En esta tesis, presentamos unos análisis que contribuyen al control y a la vigilancia del dengue a partir de tres enfoques diferentes: epidemiológico, teoría de control óptimo y teoría de redes.

En el primer enfoque, partimos de un modelo presa-depredador donde describimos la dinámica poblacional del mosquito (estadio inmaduro y maduro) con la interacción de un depredador del estadio inmaduro. Determinamos los umbrales de supervivencia del mosquito con o sin depredación. Luego, ajustamos los parámetros entomológicos del mosquito para la ciudad de Cali y obtenemos que en Cali siempre habrá presencia del mosquito *Aedes aegypti* en ausencia de algún depredador de estadios inmaduros del mosquito. Posteriormente, mediante el umbral de supervivencia con depredación, damos condiciones sobre las características biológicas del depredador (capacidad de carga y tasa de depredación) de los estadios inmaduros del mosquito para controlar dicha población. Adicionalmente, presentamos una caracterización de algunos depredadores de la fase acuática del mosquito, deduciendo que los copépodos ciclopoideos cumplen plenamente dichas condiciones siendo esta especie un depredador eficiente para el control de la población del mosquito. Además, realizamos un análisis de sensibilidad al umbral de supervivencia del mosquito, con lo cual encontramos que, para disminuir dicho umbral, una buena opción es disminuir la tasa de ovoposición del mosquito, por ejemplo, usando controles biológicos, y/o aumentar la tasa de mortalidad del estadio maduro, convalidando el uso de insecticidas para ejercer control sobre este vector. También, encontramos que para valores pequeños del producto que mide la eficiencia del depredador (lo cual se da cuando el depredador no se usa como control del estadio inmaduro del mosquito), la incidencia de la tasa de transición sobre el umbral de crecimiento

de mosquito con depredación es poca, evidenciando el fracaso en el uso de mosquitos macho estériles para el control del *Aedes aegypti*.

En el segundo enfoque, dado que en algunas situaciones el control biológico no es suficiente para el control de la población de mosquitos, aplicamos la teoría de control óptimo donde buscamos los controles químicos que minimicen el estadio adulto del mosquito durante todo el periodo, el estadio inmaduro al final del periodo, como medida de precaución para el periodo siguiente al control, optimizando los recursos, es decir, minimizando el costo de los controles químicos y biológico. Obtenemos la mejor forma para controlar la población del mosquito al menor costo posible. Luego, a partir de un conjunto de estrategias o alternativas, dadas por los costos de los controles y el efecto de estos sobre los estadios del mosquito, desarrollamos una metodología que nos permite determinar la “mejor” estrategia según costo-efectividad, donde la efectividad la podemos determinar por la cantidad de mosquitos eliminados y/o la cantidad de controles químicos no usados por la estrategia, contemplando tanto la disminución del vector, lo cual a su vez se refleja en la reducción en la incidencia del dengue, como en el impacto de los controles químicos sobre el medio ambiente. Obtenemos que la estrategia a seguir no es obvia y que depende de las características de los costos y los efectos de los controles. Finalmente, planteamos y resolvemos el problema de control óptimo con recursos limitados, y le aplicamos la metodología desarrollada para determinar la “mejor” estrategia según costo-efectividad, observando que en algunas estrategias la cota impuesta sobre los recursos no es suficiente para el sostenimiento del depredador, lo cual hace no factible dichos problemas y, puesto que, parte de los recursos del problema de control óptimo está destinado al sostenimiento del depredador.

Por último, en el tercer enfoque, realizamos la deducción de un modelo de la dinámica del dengue desde un enfoque metapoblacional considerando N parches conectados heterogéneamente, con el cual analizamos la influencia de la movilidad de las personas en la propagación de la enfermedad. Una vez deducidas las ecuaciones dinámicas, las comparamos con un modelo que considera las interacciones agente por agente, denotado simulaciones de Monte Carlo, el cual modela la dinámica de transmisión de la enfermedad, dichas simulaciones por agentes son muy costosas computacionalmente. Esta comparación nos ha servido para validar las ecuaciones obtenidas en redes sintéticas tanto de Erdős-Rényi como redes libres de escala. Posteriormente, a partir de una encuesta origen-destino realizada para la ciudad de Cali, obtenemos la red de movilidad de Cali. Notando que, los pesos de salida tienen una distribución más o menos homogénea, lo cual indica que las salidas desde los parches son bastante similares entre

sí. En cambio, los pesos de entrada varían mucho, mostrando que hay zonas de interés común a todas las comunas (centros comerciales, universidades, etc), mientras que otras no presentan un flujo de visitas grande al ser zonas residenciales.

Realizamos las simulaciones numéricas para Cali, ajustando los parámetros del modelo de forma homogénea para todos los parches, analizando así la influencia de la movilidad de las personas en la propagación de la enfermedad, concluyendo que la probabilidad de desplazamiento de las personas afecta considerablemente la propagación de la enfermedad cuando la población de humanos infectados no se desplaza entre los parches, mientras que hay una leve influencia cuando los humanos infectados se desplazan con la misma probabilidad que los humanos sanos. Finalmente, hemos analizado cuál es el efecto de la inmunización parcial y total sobre la propagación del Dengue en la ciudad de Cali. Como resultados más importantes hemos calculado cómo diferentes grados de inmunización afectan la propagación de la enfermedad y, asimismo, hemos identificado aquellas comunas cuya inmunización contribuye significativamente a disminuir el número de infecciones.

Trabajo futuro

Según los enfoques de esta tesis, como trabajo futuro, nos proponemos analizar el modelo presa-depredador considerando la influencia de los cambios de temperaturas en Cali en los parámetros entomológicos del vector. En la parte de control óptimo, nos proponemos considerar los niveles iniciales del depredador como una variable de control. En redes, precisar o mejorar las estimaciones de las diferentes probabilidades de desplazamiento de las personas en Cali y determinar la proporción de mosquitos por persona en cada uno de los parches para introducir más heterogeneidad al modelo y lograr una mejor aproximación a la dinámica del dengue en Cali. Por último, a partir del modelo metapoblacional deducido y en conjunto con la metodología de control óptimo desarrollada, para el control de la población del mosquito, nos proponemos determinar estrategias de control que no sean homogéneas y así contribuir a un mejor control y vigilancia del dengue.

Apéndice A

Desarrollo Numérico

En el desarrollo de esta tesis doctoral, realizamos simulaciones numéricas, tanto para resolver un problema de control óptimo como para analizar la dinámica del dengue en una población heterogéneamente conectada. En el primero, usamos el software especializado para resolver problemas de control óptimo no lineal, GPOPS II - Next Generation Optimal Control Software Versión 2.0, año 2014, el cual es un software de plataforma MATLAB; Mientras que para el segundo, la validación del modelo matemático desarrollado se llevó a cabo mediante simulaciones de un modelo basado en agentes donde se tiene en cuenta uno a uno, tanto humanos como mosquitos. Estas simulaciones y las del modelo matemático fueron programadas en C y realizadas en un cluster de computación que permitió la exploración de los parámetros epidemiológicos del modelo. En este apéndice, damos una breve descripción del Software GPOPS II e incluimos uno de los programas del modelo metapoblacional (el que tiene la misma probabilidad de desplazamiento tanto de humanos sanos como de humanos infectados).

A.1. Paquete GPOPS II

Dado que las aplicaciones de control óptimo han aumentado en complejidad en los últimos años, el tema de control óptimo ha pasado de la teoría a la computación. En particular, el control óptimo computacional se ha convertido en una ciencia en sí misma, resultando en una variedad de métodos numéricos e implementaciones de software. La gran mayoría de las implementaciones de software de control óptimo involucran la transcripción directa de un problema de control óptimo de tiempo continuo a un problema de *programación no lineal* (PNL), y este tipo de problemas se resuelven

utilizando paquetes comerciales y de dominio libre (véase una descripción de dichos paquetes en [77] junto con las referencias exactas).

Desde la década 1980, los métodos de *colocación directa* se han hecho muy populares en la solución numérica de problemas de control óptimo no lineales. En un procedimiento de colocación directa, el estado y el coestado del sistema de optimalidad (2.4) se discretizan en un conjunto de puntos elegidos apropiadamente en el intervalo de tiempo. Dicho sistema, en tiempo continuo, luego se transforma en un problema PNL de dimension finita. El problema PNL resultante se resuelve utilizando las subrutinas destinadas para este fin (por ejemplo, las subrutinas SNOPT o IPOPT de MATLAB), iniciando en las condiciones de frontera y luego ajustando las trayectorias de estado y coestado (mediante aproximaciones polinomiales de un mismo grado máximo o splines) dentro de cada subintervalo de partición para que ellas satisfagan la dinámica del sistema. La convergencia de estos métodos se consigue mediante el aumento del número de puntos de colocación (afinamiento de la malla). Sin embargo, la convergencia no se logra siempre, ya que cuando la distancia entre los nodos vecinos tiende al “epsilon de la máquina”, el algoritmo numérico debe detenerse sin llegar aún a las trayectoria que satisfacen la dinámica del sistema.

Por otro lado, existen métodos directos de *colocación ortogonal* basada en la cuadratura Gaussiana. En estos métodos, las trayectorias se aproximan utilizando un polinomio de Lagrange, donde los puntos de colocación (o sea, los nodos de este polinomio) se eligen para ser puntos asociados con la cuadratura de Gauss. Originalmente, se implementaban métodos de colocación de cuadratura gaussiana en el intervalo entero de tiempo (el cual puede ser normalizado a $[-1, 1]$). Por lo tanto, la convergencia de estos métodos se lograba aumentando el número de nodos y el grado del polinomio de aproximación. Obviamente, la complejidad computacional crecía drásticamente con el aumento de grado del polinomio de aproximación. No obstante, para aquellos problemas con valores en la frontera cuyas soluciones son suaves y no tienen cambios abruptos, los métodos de colocación basados en la cuadratura gaussiana no requieren muchos punto de colocación (nodos) y tienen una estructura simple, lo cual hace que estos métodos convergen exponencialmente [20].

La combinación de los dos enfoques anteriores se conoce como *métodos de colocación ortogonal directa* y también suele llamarse *métodos pseudoespectrales de Gauss* [41, 77, 74]. La selección particular de puntos de colocación (nodos) da origen a diferentes métodos pseudoespectrales.

Según lo indicado en [41], existen tres tipos básicos de conjuntos de nodos para la

colocación ortogonal en un método pseudospectral:

- los puntos LG (de Legendre-Gauss),
- los puntos LGR (de Legendre-Gauss-Radau),
- los puntos LGL (de Legendre-Gauss-Lobatto).

Estos tres conjuntos de puntos se obtienen a partir de las raíces de un polinomio de Legendre y/o de las combinaciones lineales de un polinomio de Legendre con sus derivadas. Todos estos conjuntos de puntos están definidos en el dominio $[-1, 1]$, pero difieren significativamente entre sí. El conjunto de los puntos LG no incluye los puntos extremos, el conjunto de los puntos LGR incluye sólo uno de los puntos extremos y el conjunto de los puntos LGL incluye ambos puntos finales; además, los puntos LGR son asimétricos con respecto al origen.

Para cada tipo de conjuntos de colocación (LG, LGR, LGL) fueron elaborados los métodos pseudospectrales correspondientes, a saber:

- conjunto LG $\Rightarrow$ *método pseudospectral de Gauss* [13];
- conjunto LGR $\Rightarrow$ *método pseudospectral de Radau* [51];
- conjunto LGL $\Rightarrow$ *método pseudospectral de Legendre* [32].

Estos tres métodos son métodos adaptativos tanto en el número de subintervalos de la malla como en el grado del polinomio de aproximación dentro de cada subintervalo. Por lo tanto, permiten tomar ventaja de la convergencia exponencial de un método global de cuadratura gaussiana en las regiones donde la solución es suave e introducir nodos adicionales solo en las regiones donde la solución cambia rápidamente.

El paquete computacional GPOPS-II implementa el método pseudospectral de Radau aplicando de manera interna y automática un escalamiento del intervalo $[0, T]$ a $[-1, 1]$ junto con un refinamiento adaptativo de su partición y permite variar el grado de los polinomios de aproximación, el número de subintervalos en la malla y el ancho de cada subintervalo durante el proceso de ejecución. También permite adicionar puntos de colocación en las regiones donde se necesita más información acerca de las trayectorias para así capturar las características claves de una solución optima.

La principal ventaja del método pseudospectral de Radau consiste en que este método (a diferencia de otros métodos pseudospectrales) permite utilizar las fórmulas exactas de las derivadas parciales de $f(t, x(t), u(t))$, $g(t, x(t), u(t))$ para calcular el

gradiente y el Hessiano del Lagrangiano, así como el Jacobiano de las restricciones, en el problema PNL resultante de discretización. Esto contribuye significativamente en la exactitud de los cálculos y favorece la convergencia del algoritmo numérico [74].

La principal limitación del paquete GPOPS-II consiste en que éste requiere la continuidad de las primeras y segundas derivadas del Hamiltoniano $\mathcal{H}(x(t), u(t), \lambda(t), t)$ con respecto a todas sus variables. En particular, el modelo que trabajamos en esta tesis cumple esta condición.

A.2. Códigos para la dinámica del degue en una población heterogéneamente conectada

En esta Sección, presentamos los códigos más importantes desarrollados y usados en el Capítulo 5, los cuales programamos en C. Primero, presentamos el código del modelo metapoblacional con la misma probabilidad de desplazamiento tanto de humanos sanos como de humanos infectados. Luego, el código desarrollado para la validación de este modelo, el cual denominamos simulación de Monte Carlo.

A.2.1. Método para resolver el modelo metapoblacional con la misma probabilidad de desplazamiento tanto de humanos sanos como de humanos infectados

Este programa resuelve las ecuaciones dinámicas del modelo metapoblacional. Las entradas son los parámetros del modelo, la proporción de humanos y mosquitos infectados inicialmente, la red de conexión de los parches, calcula para cada paso de tiempo dentro de un horizonte la cantidad de humanos y mosquitos infectados para cada parche, dando como salida la proporción de humanos y mosquitos infectados en la población.

```
#include <stdio.h>
#include <math.h>
#include <stdlib.h>
#define T 50000 // Tiempo total de iteraciones
#define N 23
#define kmax 23
/* Septiembre 2.015 este programa resuelve el problema metapoblacional
para diferentes valores de lambda con p variando y el mismo p para
```

los infectados/*

```
int I, J, Kin[N+1], Cin[N+1][kmax+1], Kout[N+1], Cout[N+1][kmax+1],
int nodos, links, g, gg, ggg, tiempo;
double Sin[N+1], Sout[N+1], Win[N+1][kmax+1], Wout[N+1][kmax+1];
double rhoH[N+1], rhoM[N+1], rhoHnext[N+1], rhoMnext[N+1], RhoH, RhoM;
double lambdaH, lambdaM, mu, p, alpha, beta, gama[N+1], c[N+1];
double derivadaH[N+1], derivadaM[N+1], deltat, cantidad;
double deltap, deltalambda;
int Np, Nl, Ip, Il;
main()
{
    //Valores de Parámetros para el modelo

    lambdaH = 0.2499; // Probabilidad de infección de un humano
    lambdaM = 0.0834; // Probabilidad de infección de un mosquito
    mu = 0.1; // Tasa de recuperación
    p = 0.0; // Proporción de movilidad
    deltat = 0.01;
    alpha = 0.300; // Factor de reescalamiento para mortalidad del vector
    beta = 1.; // Tasa de picadura
    deltap = 0.1;
    Np = 11;

    FILE *fich1,*fich2,*fich3, *Markov;
    char file1[40],file2[40],file3[40];

    for(I=0;I<=N;I++)
    {
        Kin[I] = 0;
        Kout[I] = 0;
        gama[I]=0.;
        c[I]=0.;
        Sin[I]=0;
        Sout[I]=0;
        for(J=1;J<=kmax;J++)
```

```

        {
            Cin[I][J]=0;
            Cout[I][J]=0;
            Win[I][J]=0.;
            Wout[I][J]=0.;
        }
    }

    fich1 = fopen("NetComunasCali.txt","r");
    fscanf(fich1,"%i %i \n",&nodos, &links);

    // Calculando la conectividad
    for(I=1;I<=links;I++)
    {
        fscanf(fich1,"%i %i %i\n", &g, &gg, &ggg);
        Kin[gg]++;
        Kout[g]++;
        Sin[gg] += ggg;
        Sout[g] += ggg;
        Cout[g][Kout[g]]=gg;
        Cin[gg][Kin[gg]]=g;
        Wout[g][Kout[g]] = ggg;
        Win[gg][Kin[gg]] = ggg;
    }
    fclose(fich1);

    Markov = fopen("MarkovCaliComunaVariandoP.txt","w");
    for(Ip=1;Ip<=Np;Ip++){
        for(I=0;I<=N;I++){
            gama[I]=0.;
            c[I]=0.;
        }
        for(I=1;I<=N;I++){
            gama[I]= 1.47; // Numero de mosquitos hembra por humanos
            c[I]=-1.;

```

```

    for(J=1;J<=Kin[I];J++){
        g=Cin[I][J];
        c[I]+=Win[I][J]/Sout[g];
    }
}
for(I=1;I<=N;I++){
    rhoH[I] = 0.10;
    rhoM[I] = 0.10;
}
for(tiempo=1;tiempo<=T;tiempo++){
    for(I=1; I<=N; I++){
        //HOMBRES:
        derivadaH[I] = lambdaH*beta*(1.-p)*(1.-rhoH[I])*gama[I]*rhoM[I];
        derivadaH[I]=derivadaH[I]/(1.+p*c[I]);
        derivadaH[I]=derivadaH[I]-mu*rhoH[I];

        for(J=1; J<=Kout[I]; J++){
            g = Cout[I][J];
            cantidad=p*Wout[I][J]*beta*lambdaH*(1.-rhoH[I])*rhoM[g]*gama[g];
            cantidad=cantidad/((double)Sout[I]);
            cantidad=cantidad/(1.+p*c[g]);
            derivadaH[I] +=cantidad;
        }
        //MOSQUITOS
        derivadaM[I] =lambdaM*beta*(1.-p)*(1.-rhoM[I])*rhoH[I];
        derivadaM[I]=derivadaM[I]/(1.+p*c[I]);
        derivadaM[I]=derivadaM[I]-alpha*mu*rhoM[I];

        for(J=1; J<=Kin[I]; J++){
            g = Cin[I][J];
            cantidad=p*(double)Win[I][J]*beta*lambdaM*(1.-rhoM[I])*rhoH[g];
            cantidad=cantidad/(double)Sout[g];
            cantidad=cantidad/(1.+p*c[I]);
            derivadaM[I] +=cantidad;
        }
    }
}

```

```

        rhoHnext[I] = rhoH[I] + deltat*derivadaH[I];
        rhoMnext[I] = rhoM[I] + deltat*derivadaM[I];
    }
    // Actualizacion
    for(I=1;I<=N;I++){
        rhoH[I] = rhoHnext[I];
        rhoM[I] = rhoMnext[I];
    }
}

RhoM=0.;
RhoH=0.;
for(I=1;I<=N;I++){
    RhoH+=rhoH[I];
    RhoM+=rhoM[I];
}

RhoM=RhoM/(double)N;
RhoH=RhoH/(double)N;

fprintf(Markov,"%lf %lf %lf\n", p, RhoH, RhoM);
p=p+deltap;
}
fclose(Markov);
}

```

A.2.2. Validación del Modelo usando el método de Monte Carlo

Este programa simula explícitamente tanto los desplazamientos de los individuos a través de la red como los contactos entre ellos y los vectores de cada parche de la red, en un horizonte de tiempo. Las entradas son los parámetros del modelo y la proporción de humanos y mosquitos infectados inicialmente. Las salidas son la proporción de humanos infectados y mosquitos infectados en toda la población. Para cada evento

del sistema (infectarse, recuperarse, desplazarse, etc), identificamos aquellas variables cuyo comportamiento aleatorio determina el comportamiento global del sistema. Una vez identificadas dichas variables aleatorias, usando el método de Monte Carlo generamos una muestra aleatoria (valores concretos) para dichas variables, y analizamos el comportamiento del sistema según los valores generados.

```
#include <stdio.h>
#include <math.h>
#include <stdlib.h>

#define T 2000
#define Tmed 1000
#define N 50 // Cantidad de parches
#define n 50000 // Cantidad de Humanos
#define B 1000 // Cantidad de bolitas en cada nodo
#define m 1000 // Cantidad de mosquitos en cada nodo
#define Nr 1 // Numero de realizaciones
#define kmax 100

#define NormRANu ((float) (0.5*4.656612595521636e-10))
#define NormRANu2 ((float) (0.5*4.656612595521636e-10))

unsigned int irr[256];
unsigned int ir1;
unsigned char ind_ran,ig1,ig2,ig3;

int I, J, i, j, k, l, g, gg,I1,Ir, links;
int K[N+1], C[N+1][kmax+1];
int nH[N+1], nM[N+1], vis[N+1];
int Tag[n+1], home[n+1];
int infH[n+1], infHnext[n+1];
int M[N+1][m+1], Mnext[N+1][m+1];
double InfmedH,InfmedM,infmedH,infmedM;
double tiempo;
double beta, lambdaH, lambdaM, mu, alfa, p, deltal;
double pinf, lambdaeff, probab, picaduras, r;
```

```

int  N1;

void  ini_ran(int  SEMILLA)
{
    int  INI,FACT,SUM,i;
    srand(SEMILLA);
    INI=SEMILLA;
    FACT=67397;
    SUM=7364893;

    for(i=0;i<256;i++)
    {
        INI=(INI*FACT+SUM);
        irr[i]=INI;
    }
    ind_ran=ig1=ig2=ig3=0;
}

/* Esta funcion produce un numero aleatorio entre 0 y 1 */
void  Random()
{
    //float r;
    ig1=ind_ran-24;
    ig2=ind_ran-55;
    ig3=ind_ran-61;
    irr[ind_ran]=irr[ig1]+irr[ig2];
    ir1=(irr[ind_ran]^irr[ig3]);
    ind_ran++;
    r=ir1*NormRANu;
}

int  main()
{
    ini_ran(1);
    char  file1[200],  file2[200];
    FILE  *fich1,  *fich2;
    lambdaH=0.1;

```

```

    lambdaM=lambdaH;
    deltal=0.02;
    Nl=20;
    beta=1.0;
    mu=0.2;
    alfa=1.;
    p  =0.50;  //Probabilidad de Salto
    pinf=0.3;

    sprintf(file2,"Montecarlo-%dSF-%.4lf.txt",N,p);
    fich2  =  fopen(file2,"w");

    for(I=0;I<=N;I++)
    {
        K[I]=0;
        for(J=0;J<=kmax;J++)
            {C[I][J]=0;}
    }
//Leyendo la red
    sprintf(file1,"SF%d.txt",N);
    fich1  =  fopen(file1,"r");
    fscanf(fich1,"%i %i \n",&g, &links);

    for(I=1;I<=links;I++)
    {
        fscanf(fich1,"%i %i\n", &g, &gg);
        K[g]++;
        K[gg]++;
        C[g][K[g]]=gg;
        C[gg][K[gg]]=g;
    }
    fclose(fich1);
//BUCLES
    for(Il=1;Il<=Nl;Il++)
    {

```

```

lambdaM=lambdaH;
InfmedH=0;
InfmedM=0;
for(Ir=1;Ir<=Nr;Ir++)
{
    //Infecto algunos individuos
    for(I=1;I<=N;I++)
    {
        for(J=1;J<=B;J++)
        {
            Random();
            if(r<=pinf)
            {
                infH[(I-1)*B+J]=1;
            }
            else
            {
                infH[(I-1)*B+J]=0;
            }
        }
        for(J=1;J<=m;J++)
        {M[I][J]=0;}
    }
    //Asigno la casa
    for(I=1;I<=N;I++)
    {
        for(J=1;J<=B;J++)
        {
            home[(I-1)*B+J]=I;
        }
    }
    //Dinamica
    infmedH=0;
    infmedM=0;
    for(tiempo=1;tiempo<=T;tiempo++)

```

```

{
    for(I=1;I<=N;I++)
    {
        nM[I]=0;
        nH[I]=0;
        vis[I]=0;
    }
    //Muevo a los individuos
    for(I=1;I<=N;I++)
    {
        for(J=1;J<=B;J++)
        {
            Random();
            if(r<p)
            {
                Random();
                r=r*(double)K[I];
                g=r;
                g++;
                gg=C[I][g];
                Tag[(I-1)*B+J]=gg;
                if(infH[(I-1)*B+J]==1)
                {nH[gg]++;}
                vis[gg]++;
            }
            else
            {
                Tag[(I-1)*B+J]=home[(I-1)*B+J];
                if(infH[(I-1)*B+J]==1)
                {nH[I]++;}
                vis[I]++;
            }
        }
    }
    //Infecto y recupero a los Mosquitos

```

```

for(I=1;I<=N;I++)
{
    lambdaeff=(double)nH[I]/(double)vis[I];
    lambdaeff=lambdaM*lambdaeff;
    prob=pow((1.-lambdaeff),beta);
    prob=1.-prob;

    //prob=beta*lambdaeff;

    for(J=1;J<=m;J++)
    {
        if(M[I][J]==0)
        {
            Random();
            if(r<prob)
            {Mnext[I][J]=1;}
            else
            {Mnext[I][J]=0;}
        }
        else
        {
            nM[I]++;
            Random();
            if(r<=(alfa*mu))
            {
                Mnext[I][J]=0;
            }
            else
            {Mnext[I][J]=1;}
        }
    }
}

//Infecto y recupero a los Humanos

for(I=1;I<=N;I++)

```

```

{
    for(J=1;J<=B;J++)
    {
        if(infH[(I-1)*B+J]==0)
        {
            g=Tag[(I-1)*B+J];
            lambdaeff=(double)nM[g]/(double)m;
            lambdaeff=lambdaH*lambdaeff;
            picaduras=beta*(double)m/(double)vis[g];
            prob=pow((1.-lambdaeff),picaduras);
            prob=1.-prob;
            //prob=picaduras*lambdaeff;
            Random();
            if(r<prob)
            {infHnext[(I-1)*B+J]=1;}
            else
            {infHnext[(I-1)*B+J]=0;}
        }
        else
        {
            Random();
            if(r<mu)
            {infHnext[(I-1)*B+J]=0;}
            else
            {infHnext[(I-1)*B+J]=1;}
        }
    }
}
//ACTUALIZO

for(I=1;I<=N;I++)
{
    for(J=1;J<=B;J++)
    {
        infH[(I-1)*B+J]=infHnext[(I-1)*B+J];
    }
}

```

```

    }
    for(J=1;J<=m;J++)
        {M[I][J]=Mnext[I][J];}
}
if(tiempo>Tmed)
{
    for(I=1;I<=N;I++)
    {
        for(J=1;J<=B;J++)
        {
            if(infH[(I-1)*B+J]==1)
            {
                infmedH++;
            }
        }
        for(J=1;J<=m;J++)
        {
            if(M[I][J]==1)
            {
                infmedM++;
            }
        }
    }
}
} //FIN PASO DE TIEMPO
infmedH=infmedH/((double)T-(double)Tmed);
infmedM=infmedM/((double)T-(double)Tmed);
InfmedH+=infmedH;
InfmedM+=infmedM;
} //FIN REALIZACIONES

InfmedH=InfmedH/(double)Nr;
InfmedM=InfmedM/(double)Nr;
fprintf(fich2,"%lf %lf %lf\n",lambdaH,InfmedH/(double)n,

```

```
        InfmedM/((double)m*(double)N));  
        lambdaH=  lambdaH  +deltal;  
    }//FIN LAMBDAS  
    fclose(fich2);  
}//FIN
```

Bibliografía

- [1] url <http://www.valledelcauca.gov.co/salud/publicaciones.php?id=13311>, Valle del Cauca. 2
- [2] url <http://institucional.ideam.gov.co/jsp/index.jsf>. 41
- [3] F. Agredo, J. Holguín, and J.H. and Rojas. Boletín epidemiológico semana 42. *Departamento del Valle del Cauca, Gobernación*, 2015. 7
- [4] P. C. Aldama and F. J. H. Garcia. Ciclo de vida del *Aedes aegypti* y manifestaciones clínicas del dengue. *Acta Pediátrica de México*, 22(2):114–117, 2001. 7
- [5] M.S.A. Alshehri. Dengue fever outburst and its relationship with climatic factors. *World Applied Sciences Journal*, 22(4):506–515, 2013. 5
- [6] B.W. Alto and S.A. Juliano. Temperature effects on the dynamics of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) populations in the laboratory. *Journal of Medical Entomology*, 38:548–556, 2001. 1, 8, 11
- [7] R.M Anderson and R.M. May. *Infectious diseases of humans. Dynamisc and Control -Parte I Microparasites*. Oxford Science Publications, New York, 1991. 12
- [8] A. Arenas, A. Díaz-Guilera, J. Kurths, Y. Moreno, and C. Zhou. Synchronization in complex networks. *Physics Reports*, 469(3):93–153, 2008. 21
- [9] J.H. Arias, H.J. Martínez, L.S. Sepulveda, and O. Vasilieva. Estimación de los parámetros de dos modelos para la dinámica del dengue. *Internal Research Report, Project C.I. 7900, 2014*. 81, 98

- [10] D. Balcan, V. Colizza, B. Gonçalves, H. Hu, J.J. Ramasco, and A. Vespignani. Multiscale mobility networks and the spatial spreading of infectious diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(51):21484–21489, 2009. 82
- [11] Duygu Balcan and Alessandro Vespignani. Phase transitions in contagion processes mediated by recurrent mobility patterns. *Nature physics*, 7(7):581–586, 2011. 6, 82
- [12] M.G. Basáñez and D.J. Rodríguez. Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores. *Entomotropica*, 19:113–134, 2004. 2, 9
- [13] David A. Benson, Geoffrey T. Huntington, Tom P. Thorvaldsen, and Anil V. Rao. Direct trajectory optimization and costate estimation via an orthogonal collocation method. *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, 29(6):1435–1440, 2006. 110
- [14] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez, and D. U. Hwang. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys. Rep.*, 424:175–308, 2006. 2, 21
- [15] G. Bowatte, P. Perera, G. Senevirathne, S. Meegaskumbura, and M. Meegaskumbura. Tadpoles as dengue mosquito (*Aedes aegypti*) egg predators. *Biological Control*, 67(3):469 – 474, 2013. 9
- [16] F. Brauer and C. Castillo-Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer-Verlag, New York, 2001. 1, 9, 10, 13
- [17] A. Bravo, S. Likitvivatanavong, S. S. Gill, and M. Soberón. *Bacillus thuringiensis*: a story of a successful bioinsecticide. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 41(7):423–431, 2011. Special Issue: Toxicology and Resistance. 23
- [18] J.E. Brown, C.S. McBride, P. Johnson, S. Ritchie, C. Paupy, H. Bossin, J. Lutomiah, I. Fernandez-Salas, A. Ponlawat, A.J. Cornel, W.C. Black, N. Gorrochotegui-Escalante, L. Urdaneta-Marquez, M. Sylla, M. Slotman, K.O. Murray, C. Walker, and J.R. Powell. Worldwide patterns of genetic differentiation imply multiple “domestications” of *Aedes aegypti*, a major vector of human diseases. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 278(1717):2446–2454, 2011. 4

- [19] M.A.L. Caetano and T. Yoneyama. Optimal and sub-optimal control in dengue epidemics. *Optimal Control Applications and Methods*, 22(2):63–73, 2001. 2
- [20] Claudio Canuto, M. Yousuff Hussaini, Alfio Quarteroni, and Thomas A. Zang. Spectral methods in fluid dynamics. Technical report, Springer, 1988. 109
- [21] C. Castillo-Chavez and S. Lee. Epidemiology modeling in the life and social sciences. *Epidemiology Modeling in the Life and Social Sciences*, pages 1–24, 2011. 1, 9
- [22] D.D. Chadee. Landing periodicity of the mosquito *Aedes aegypti* in Trinidad in relation to the timing of insecticidal space-spraying. *Medical and veterinary entomology*, 2(2):189–192, 1988. 8
- [23] N. Chitnis, J.M. Hyman, and J.M. Cushing. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(5):1272–1296, 2008. 37
- [24] G. Chowell and T. Burr. The reproduction number r_t in structured and non-structured populations. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 6(2):239–259, 2009. 1
- [25] G. Chowell, P. Diaz-Duenas, D. Chowell, S. Hews, G. Ceja-Espiritu, J.M. Hyman, and C. Castillo-Chavez. Clinical diagnosis delays and epidemiology of dengue fever during the 2002 outbreak in colima, mexico. 2007. 13
- [26] G. Chowell, P. Diaz-Duenas, J.C. Miller, A. Alcazar-Velazco, J.M. Hyman, P.W. Fenimore, and C. Castillo-Chavez. Estimation of the reproduction number of dengue fever from spatial epidemic data. *Mathematical Biosciences*, 208:571–589, 2007. 13
- [27] V. Colizza, A. Barrat, M. Barthélemy, and A. Vespignani. The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7):2015–2020, 2006. 82
- [28] V. Colizza, R. Pastor-Satorras, and A. Vespignani. Reaction-diffusion processes and metapopulation models in heterogeneous networks. *Nature Physics*, 3:276–282, 2007. 2, 82

- [29] V. Colizza and A. Vespignani. Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern: theory and simulations. *Journal of Theoretical Biology*, 251:450–467, 2008. 82
- [30] F.A. Díaz Quijano. Predictores de sangrado espontáneo en dengue: una revisión sistemática de la literatura. *Investigación clínica*, 49:111–122, 2008. 6
- [31] J.E. Duque, A. Muñoz, and M.A. Navarro-Silva. Modelo de simulación para el control del mosquito *Aedes aegypti*, transmisor del dengue y la fiebre amarilla, por el crustáceo *Mesocyclops* spp. *Revista de Salud Pública*, 6:87–99, 2004. 1, 11
- [32] Gamal Elnagar, Mohammad A. Kazemi, and Mohsen Razzaghi. The pseudospectral Legendre method for discretizing optimal control problems. *Automatic Control, IEEE Transactions on*, 40(10):1793–1796, 1995. 110
- [33] P. Erdős and A. Rényi. On the evolution of random graphs. *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci*, 5:17–61, 1960. 20
- [34] G. Escobar-Morales, editor. Cali en cifras 2013. Departamento Administrativo de Planeación. Alcaldía de Santiago de Cali, 2013. 42, 95
- [35] L. Esteva and H. Mo Yang. Mathematical model to assess the control of *Aedes aegypti* mosquitoes by the sterile insect technique. *Mathematical Biosciences*, 198(2):132–147, 2005. 23
- [36] S. Eubank, H. Guclu, VS A. Kumar, M.V. Marathe, A. Srinivasan, Z. Toroczkai, and N. Wang. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*, 429(6988):180–184, 2004. 82
- [37] J.A.M. Felipe de Souza and T. Yoneyama. Optimization of the investment in educational campaigns in the control of insect transmitted diseases. volume 3, pages 1689–1694, 1994. 2
- [38] W.H. Fleming and R.W. Rishel. *Deterministic and stochastic optimal control*. Applications of mathematics. Springer-Verlag, 1975. 16, 58
- [39] I. Fonseca-González, M.L. Quiñones, A. Lenhart, and W.G. Brogdon. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* (l.) from Colombia. *Pest Management Science*, 67(4):430–437, 2011. 5

- [40] H.D. Gaff, E. Schaefer, and S. Lenhart. Use of optimal control models to predict treatment time for managing tick-borne disease. *Journal of Biological Dynamics*, 5(5):517–530, 2011. 55
- [41] Divya Garg, Michael A. Patterson, William W. Hager, Anil V. Rao, David A. Benson, and Geoffrey T. Huntington. An overview of three pseudospectral methods for the numerical solution of optimal control problems. *Advances in the Astronautical Sciences*, 135(1):475–487, 2009. 109
- [42] G. Giraldo-Calderon, M. Pérez, C.A. Morales, and C.B Ocampo. Evaluación del triflumurón y la mezcla de *Bacillus thuringiensis* más *Bacillus sphaericus* para el control de las formas inmaduras de *Aedes aegypti* y *Culex quinquefasciatus* en sumideros de Cali, Colombia. *Biomédica*, 28(2):224–233, 2008. 9
- [43] E.E. Gómez Romero, C.Z. Hernández Rodríguez, and L.C. Corrales Ramírez. *Bacillus sphaericus*: biocontrolador de vectores que producen malaria, fiebre amarilla y dengue. *NOVA- Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*, 7:161–167, 2009. 11
- [44] R. González, F. Gamboa, O. Perafán, M.F. Suárez, and J. Montoya. Experience of an entomological analysis of the breeding sites of *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* in Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Entomología*, 33(2):148–156, 2007. 9
- [45] M. Hagenlocher, E. Delmelle, I. Casas, and S. Kienberger. Assessing socioeconomic vulnerability to dengue fever in Cali, Colombia: statistical vs expert-based modeling. *International Journal of Health Geographics*, 12(1):36, 2013. 42
- [46] S.B. Halstead. *Dengue*. Imperial College Press, London, 2008. 6, 8
- [47] S.B. Halstead. Identifying protective dengue vaccines: guide to mastering an empirical process. *Vaccine*, 31(41):4501–4507, 2013. 1, 5, 54
- [48] E. Hansen and T. Day. Optimal control of epidemics with limited resources. *Journal of Mathematical Biology*, 62:423–451, 2011. 2, 17
- [49] H. Hethcote and P. Driessche. Two SIS epidemiologic models with delays. *Journal of Mathematical Biology*, 40:3–26, 2000. 13

- [50] H.W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42(4):599–653, 2000. 9
- [51] Shivakumar Kameswaran and Lorenz T. Biegler. Convergence rates for direct transcription of optimal control problems using collocation at radau points. *Computational Optimization and Applications*, 41(1):81–126, 2008. 110
- [52] T.K. Kara and A. Batabyal. Stability analysis and optimal vaccination of an SIR epidemic model. *Biosystems*, 104:127–135, 2011. 17
- [53] B. Kay and V.S. Nam. New strategy against *Aedes aegypti* in Vietnam. *The Lancet*, 365(9459):613–617, 2005. 23
- [54] B.H. Kay, G.G. Marten, and J.W. Reid. Eradication of *Aedes aegypti* from a village in Vietnam, using copepods and community participation. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59:657–660, 1998. 9
- [55] J. Kleinberg. Computing: The wireless epidemic. *Nature*, 449(7160):287–288, September 2007. 82
- [56] S. Lenhart and J.T. Workman. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman and Hall/CRC, 2007. 2, 16, 58, 59
- [57] L.E. López. Modelos y control óptimo poblacional del *Aedes aegypti* con retardos de tiempo. Master’s thesis, UNAL, 2012. 13
- [58] G. Macdonald. *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University Press, Oxford, 1957. 12, 83
- [59] J.N. Malagon, J.C. Padilla, and D.P. Rojas-Alvarez. Guía de atención clínica integral del paciente con dengue. *Infectio*, 15(4):293–301, 2011. 5
- [60] C.V. Marín, A. Muñoz, H.D. Toro, and L.D. Restrepo. Modelado de estrategias para el control químico y biológico del *Aedes aegypti*. *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, XIX, 2011. 1, 2, 3, 11, 13, 22, 27, 55
- [61] G.G. Marten. *Human Ecology: Basic Concepts for Sustainable Development*. Earthscan, London, 2001. 51
- [62] G.G. Marten and J.W. Reid. Cyclopoid copepods. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 23(sp2):65–92, 2007. 51

- [63] F. Méndez, M. Barreto, J.F. Arias, G. Rengifo, J. Muñoz, M.E. Burbano, and B. Parra. Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue endemic region of Colombia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(4):678–683, 2006. 42
- [64] N.T. Nam, V.S. and Yen, M. Holynska, J.W. Reid, and B.H. Kay. National progress in dengue vector control in Vietnam: survey for *Mesocyclops* (Copepoda), *Micronecta* (Corixidae), and fish as biological control agents. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 62(1):5–10, 2000. 23
- [65] V.S. Nam, N.T. Yen, H.M. Duc, T.C. Tu, V.T. Thang, N.H. Le, L. Le Loan, V.T.Q. Huong, L.H.K. Khanh, H.T.T. Trang, et al. Community-based control of *Aedes aegypti* by using *Mesocyclops* in southern Vietnam. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(5):850–859, 2012. 23
- [66] V.S. Nam, N.T. Yen, T.V. Phong, T.U. Ninh, L.Q. Mai, L.V. Lo, L.T. Nghia, A. Bektas, A. Briscoombe, J.G. Aaskov, P.A. Ryan, and B.H. Kay. Elimination of dengue by community programs using *Mesocyclops* (Copepoda) against *Aedes aegypti* in central Vietnam. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(1):67–73, 2005. 9
- [67] C.B. Ocampo, M.J. Salazar-Terreros, N.J. Mina, J. McAllister, and W. Brogdon. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Tropica*, 118(1):37–44, 2011. 5
- [68] C.B. Ocampo and D.M. Wesson. Population dynamics of *Aedes aegypti* from a dengue hyperendemic urban setting in Colombia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(4):506–513, 2004. 42
- [69] K.O. Okosun, O. Rachid, and N. Marcus. Optimal control strategies and cost-effectiveness analysis of a malaria model. *Biosystems*, 111(2):83 – 101, 2013. 55, 65
- [70] J.G. Ordóñez-González, R. Mercado Hernández, A.E. Flores Suárez, and I. Fernández Salas. The use of sticky ovitraps to estimate dispersal of *Aedes aegypti* in northeastern Mexico. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 17(2):93–97, 2001. 27

- [71] World Health Organization. *WHO Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. Fundación CIDEIM, Regional Office for South-East Asia, 2011. 5
- [72] R. Pastor-Satorras, C. Castellano, P. Van Mieghem, and A. Vespignani. Epidemic processes in complex networks. *arXiv preprint arXiv:1408.2701*, 2014. 21
- [73] R. Pastor-Satorras and A. Vespignani. Epidemic spreading in scale-free networks. *Phys. Rev. Lett.*, 86:3200–3203, 2001. 2, 21, 85
- [74] Michael A. Patterson and Anil V. Rao. Gpops-ii: A matlab software for solving multiple-phase optimal control problems using hp-adaptive Gaussian quadrature collocation methods and sparse nonlinear programming. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, 41(1):1, 2014. 109, 111
- [75] C. Phillips. What is cost-effectiveness? *Health economics*, 2.009. 66, 69
- [76] C. Poletto, M. Tizzoni, and V. Colizza. Human mobility and time spent at destination: Impact on spatial epidemic spreading. *ArXiv e-prints*, September 2013. 82
- [77] Anil V. Rao, David A. Benson, Christopher Darby, Michael A. Patterson, Camila Francolin, Ilyssa Sanders, and Geoffrey T. Huntington. Algorithm 902: GPOPS, a MATLAB software for solving multiple-phase optimal control problems using the Gauss pseudospectral method. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, 37(2):22, 2010. 109
- [78] P. Rodrigues, J. Silva, Cristiana, and D.F.M. Torres. Cost-effectiveness analysis of optimal control measures for tuberculosis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 76(10):2627–2645, 2014. 65
- [79] A. Rodrigues de Paula, E. Souza-Brito, C.R. Pereira, M. Pinheiro-Carrera, and R.I. Samuels. Susceptibility of adult *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) to infection by *Metarhizium anisopliae* and *Beauveria bassiana*: prospects for dengue vector control. *Biocontrol Science and Technology*, 18(10):1017–1025, 2008. 23
- [80] M.H. Rodriguez, M.B. Da Costa, and G. Montero. Efectividad comparativa del *Bacillus Thuringiensis* var. *Israelensis* y *Temephos* contra larvas de *Aedes aegypti* en el municipio de Uberlândia. *Revista LABIOFAM*, 2010. 9, 11

- [81] C.C. Rojas-Sahagón and et al. Capacidad depredadora del langostino *Macrobrachium tenellum* sobre larvas de *Aedes aegypti* en condiciones de laboratorio. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 64(3):315–323, 2012. 9, 11
- [82] R. Ross. *The Prevention of Malaria*. John Murray, London, 1911. 12, 83
- [83] Reuven Y Rubinstein and Dirk P Kroese. *Simulation and the Monte Carlo method*, volume 707. John Wiley & Sons, 2011. 90
- [84] L.M. Rueda and et al. Temperature development and survival rates of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 27:892–898, 1990. 8
- [85] C.M. Seng, T. Setha, J. Nealon, D. Socheat, N. Chantha, and M.B. Nathan. Community-based use of the larvivorous fish *Poecilia reticulata* to control the dengue vector *Aedes aegypti* in domestic water storage containers in rural Cambodia. *Journal of Vector Ecology*, 33(1):139–144, 2008. 23
- [86] L.S. Sepúlveda, O. Vasilieva, H.J. Martínez, and J.H. Arias. Ross Macdonald: Un modelo para la dinámica del dengue en Cali. *Revista de Salud Pública*, 17(5), 2015. 14, 83, 97
- [87] R.M. Serrano. Susceptibility status of *Aedes aegypti* to insecticides in Colombia. In Farzana Perveen, editor, *Insecticides - Pest Engineering*, pages 241–270. InTech, 2012. 1, 5, 55
- [88] D.L. Smith, K.E. Battle, S.I. Hay, C.M. Barker, T.W. Scott, and F.E. McKenzie. Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathog*, 8(4):e1002588, 2012. 2, 83
- [89] M.F. Suarez, R. Gonzales, and C.A. Morales. Temephos resistance to *Aedes aegypti* in Cali, Colombia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 55(sSuppl):257, 1998. 5
- [90] G. Szabó and G. Fath. Evolutionary games on graphs. *Physics Reports*, 446(4):97–216, 2007. 21
- [91] M. Tizzoni, P. Bajardi, C. Poletto, J.J. Ramasco, D. Balcan, B. Gonçalves, N. Perra, V. Colizza, and A. Vespignani. Real-time numerical forecast of global epi-

demic spreading: case study of 2009 a/h1n1pdm. *BMC Medicine*, 10(1), 2012. 82

- [92] A. Tomasulo. Fifth dengue serotype discovered. Health Map. Global Health, Local Information, <http://healthmap.org/site/diseasedaily/article/fifth-dengue-serotype-discovered-102513>, 2013. 4
- [93] M.C. Tranchida, M.V. Micieli, A. Maciá, and J.J. García. Native argentinean *cyclopoids* (*Crustacea: Copepoda*) as predators of *Aedes aegypti* and *Culex pipiens* (*Diptera: Culicidae*) mosquitoes. *Revista de biología tropical*, 57(4):1059–1068, 2009. 9
- [94] B. Travi and J. Montoya-Lerma (Editores). *Manual de entomología médica para investigadores de América Latina*. Fundación CIDEIM, ISBN 958-95623-0-2, 1994. 1
- [95] W. Tun-Lin, T.R. Burkot, and B.H. Kay. Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in North Queensland, Australia. *Medical and Veterinary Entomology*, 14:31–37, 2000. 8
- [96] L. Urdaneta-Marquez and A. Failloux. Population genetic structure of *Aedes aegypti*, the principal vector of dengue viruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(2):253 – 261, 2011. 8
- [97] P. Van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1):29–48, 2002. 13
- [98] T. Walker, P.H. Johnson, L.A. Moreira, I. Iturbe-Ormaetxe, F.D. Frentiu, C.J. McMeniman, Y.S. Leong, Y. Dong, J. Axford, P. Kriesner, A.L. Lloyd, S.A. Ritchie, S.L. O’Neill, and A.A. Hoffmann. The *wMel* Wolbachia strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature*, 476(7361):450–453, 2011. 23
- [99] H. Wei, X. Li, and M. Martcheva. An epidemic model of a vector-borne disease with direct transmission and time delay. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 342(2):895 – 908, 2008. 13

- [100] S. Wiggins. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer-Verlag, New York, 1990. 13, 32
- [101] H.M. Yang and et al. Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. *Epidemiology and Infection*, 137:1179–1187, 2009. 8, 1, 5, 11, 13, 25, 26, 27, 30, 36, 38, 39, 40
- [102] H.M. Yang and et al. Follow up estimation of *Aedes aegypti* entomological parameters and mathematical modellings. *BioSystems*, 103:360–371, 2011. 8, 38, 39, 40