



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO  
Y  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



POSGRADO CONJUNTO EN CIENCIAS  
MATEMÁTICAS UMSNH–UNAM

**Soluciones periódicas en modelos epidemiológicos  
con variación estacional**

---

T E S I S

Que para optar por el grado de  
*Doctor en Ciencias Matemáticas*  
Presenta:

SHADAY GUERRERO FLORES

Tutor:  
Dr. Osvaldo Osuna Castro  
Instituto de Física y Matemáticas, UMSNH

---

MORELIA, MICHOACÁN - JUNIO DEL 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>6</b>
1.1. Antecedentes y motivación . . . . .	6
1.2. Objetivos . . . . .	9
1.3. Organización . . . . .	10
<b>2. Modelo epidemiológico SIRQS con medidas de aislamiento y variación estacional</b>	<b>11</b>
2.1. Formulación del modelo . . . . .	11
2.2. Existencia de soluciones periódicas . . . . .	14
2.2.1. Modelo SIQR (Inmunidad permanente) . . . . .	15
2.2.2. Modelo SIQRS (Inmunidad temporal) . . . . .	21
2.3. Aplicaciones . . . . .	23
2.3.1. Modelo SIQRS con incidencia bilineal . . . . .	23
2.3.2. Modelo SIQRS con tasa de incidencia saturada . . . . .	25
<b>3. Modelo epidemiológico <i>SIR</i> con vacunación dependiente de la información</b>	<b>28</b>
3.1. Formulación del modelo . . . . .	29
3.2. Existencia de órbitas periódicas . . . . .	32
3.3. Simulaciones numéricas . . . . .	39

---

<b>4. Modelos epidemiológicos aplicados al Covid</b>	<b>41</b>
4.1. Modelo SIQR . . . . .	42
4.1.1. Simulaciones a inicios de la pandemia . . . . .	43
4.1.2. Simulaciones a tiempos actuales . . . . .	48
4.2. Modelo Logístico . . . . .	50
4.2.1. Simulaciones a inicios de la pandemia . . . . .	51
4.2.2. Simulaciones a tiempos actuales . . . . .	52
<b>Conclusiones</b>	<b>56</b>
<b>A. Preliminares</b>	<b>59</b>
A.1. Ecuaciones Diferenciales . . . . .	59
A.2. Polinomios Hurwitz . . . . .	60
A.3. Teoría de Grado . . . . .	61
A.4. Alternativa de Fredholm . . . . .	63
<b>Bibliografía</b>	<b>65</b>

---

# Resumen

En este trabajo, consideramos una familia de modelos epidemiológicos SIQRS (susceptibles, infectados, cuarentena, recuperados, susceptibles), que incorporan estrategias de control (aislamiento y/o cuarentena), así como también una familia de modelos SIR (susceptibles, infectados, recuperados) con coberturas de vacunación dependientes de la información. En estos modelos se considera una variación estacional en la tasa de contacto y además son aplicados a enfermedades infecciosas que pueden ser mortales.

Por otro lado, hacemos uso de la teoría del grado de Leray-Schauder para establecer la existencia de órbitas periódicas en modelos epidemiológicos estacionales SIQRS y SIR en los modelos mencionados anteriormente. Seguido, se incluyen ejemplos relacionados con variación estacional en la fuerza infección para el virus respiratorio sincicial utilizando el modelo SIQRS y se presentan algunas simulaciones numéricas para ilustrar el efecto de la cobertura de vacunación en el modelo SIR. Adicionalmente, presentamos algunos modelos epidemiológicos aplicados a la actual pandemia del COVID-19, que nos permitieron conocer la actualidad, así como proyecciones a mediano y corto plazo de la evolución de la epidemia en México y más específicamente en el estado de Michoacán.

**Palabras clave:** Modelos epidemiológicos · modelos estacionales · epidemiología del comportamiento · modelo SIR · solución periódica.

---

# Abstract

In the present work we considered, for a fatal disease, a family of SIRS models with seasonal variation in the contact rate and isolation control strategies, as well as a family of SIR models with seasonality, state-dependent vaccination coverage and delayed information. Using the Leray-Schauder degree theory we established the existence of periodic orbits in seasonal epidemiological SIQRS models with isolation control strategies and in SIR models with information-dependent vaccination. Examples related to the seasonal variation in respiratory syncytial virus infection for the SIQRS model are included as well as numerical simulations in order to illustrate the effect of the vaccination coverage in the SIR model. Additionally, we presented some epidemiological models applied to the current COVID-19 pandemic, which allows us to know the current situation, as well as medium and short-term projections of the evolution of the epidemic in Mexico and more specifically in the state of Michoacan.

---

# Lista de publicaciones

Como resultado de esta tesis, hemos realizado tres artículos, de los cuales dos han sido publicados y uno se encuentra en revisión, estos son

## **Publicados**

1. Guerrero-Flores, S., Osuna, O., Villavicencio-Pulido, G. (2018). Existence of periodic solutions for seasonal epidemic models with quarantine. *Revista Integración*, 36(1), 37-47. <http://dx.doi.org/10.18273/revint.v36n1-2018003>
2. Guerrero-Flores, S., Osuna, O., Vargas-DeLeon, C. (2019). Periodic solutions for seasonal SIQRS models with nonlinear infection terms. *Electronic Journal of Differential Equations*, 92, 1-13. <https://ejde.math.txstate.edu/Volumes/2019/92/guerrero.pdf>

## **En revisión**

1. Guerrero-Flores, S., Osuna, O., Vargas-DeLeon, C. (2021). Endemic periodic solutions of seasonal epidemiological models with information-dependent vaccination. Sometido a revisión en *Ricerche di Matematica* en marzo de 2021.

---

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Antecedentes y motivación

Las epidemias han acompañado y presentado retos formidables a la humanidad a lo largo de su historia. Estas han ocasionado daños enormes en aspectos humanos, económicos, sociales, entre otros, lo cual ha impulsado áreas del conocimiento para poder entender posibles causas, comprender la dinámica y difusión de las enfermedades infecciosas, así como también predecir la evolución de las epidemias y por supuesto crear efectivas estrategias de salud pública.

Uno de los grandes episodios para la humanidad ocurrió en 1854 cuando el médico Jhon Snow estudió una de las epidemias de Cólera en Londres [1, 2], él descubrió que esta enfermedad se transmitía por medio del agua contaminada, estudiando la extensión geográfica y la incidencia de la enfermedad entre la población que usaba bombas de agua públicas y privadas. Hizo un censo y creó un mapa con el que finalmente concluyó que la incidencia más alta estaba relacionada con una bomba pública que se surtía de un pozo de agua contaminada, esto marcó el surgimiento de la epidemiología moderna.

Los modelos matemáticos son una de las herramientas utilizadas hoy en día para el estudio de problemas en medicina, biología, epidemiología, entre otras áreas del conocimiento; el objetivo primordial es describir, explicar y predecir fenómenos y procesos en dichas áreas. El empleo de estos modelos en epidemiología se enmarca en el área denominada epidemiología matemática. Gran parte del interés de la epide-

miología se ha dirigido a comprender la dinámica de las enfermedades infecciosas (ver [3, 4]), es aquí donde el uso de modelos matemáticos puede ser determinante, pues nos ayudan a predecir las consecuencias de las estrategias de salud pública aplicadas a una población afectada por una enfermedad.

El uso de modelos matemáticos para estudiar enfermedades infecciosas se remonta desde hace varios siglos atrás. El matemático Daniel Bernoulli, fue quién en 1760 presentó ante la Academia Real de Ciencias de París, un trabajo donde se usó por primera vez un modelo matemático para estudiar la difusión de una enfermedad infecciosa en una población y las ventajas de un programa de vacunación [5]. Otros trabajos influyentes sobre modelos epidémicos son los de Kermack y McKendrick en 1927, quienes establecieron el tan aclamado teorema del umbral, el cual postula que la introducción de un individuo infectado en una población no generará un brote serio, a menos de que la cantidad de susceptibles en la población sobrepase cierta cantidad umbral [4].

Una estrategia fructífera para modelar epidemias consiste en dividir los individuos de la población en diferentes clases, por ejemplo: susceptibles, latentes, infecciosos, vacunados, recuperados, entre otros. Este tipo de modelos donde se hace una partición de la población se conoce como modelos compartimentales, los más simples son los tipos susceptibles - infectados - susceptibles (SIS) y susceptibles - infectados - recuperados (SIR), que son el marco de un gran número de generalizaciones.

Un modelo compartimental clásico es el tipo susceptibles - infectados - recuperados - susceptibles (SIRS), que es utilizado para modelar enfermedades infecciosas que proporcionan inmunidad temporal. Este modelo y sus extensiones relacionadas, se suelen usar para modelar varias enfermedades como la malaria [6], encefalitis japonesa [7], cólera [8], virus respiratorio sincicial [9], entre otros.

En el modelo clásico SIRS, la tasa de incidencia está dada por la acción de masa, la cual esta definida por la interacción bilineal  $\beta SI$ , donde  $S$  e  $I$  son los números de individuos susceptibles e infectados al tiempo  $t$ , respectivamente. El parámetro  $\beta$  es la tasa de transmisión. Sin embargo, existen diversas razones para usar una tasa de incidencia no lineal, pues la introducción de estas tasas nos permiten considerar algunos efectos psicológicos: para un gran número de infectados, la fuerza de infección puede disminuir a medida que aumentan los infectados, ya que bajo estas circunstan-

cias, la población tiende a reducir el número de contactos por unidad de tiempo. Un ejemplo es la función saturada  $\beta SI/(1 + kI)$  que fue propuesta por primera vez por Capasso y Serio [10]. Modelos SIRS con tasas de incidencia no lineal son numerosos en la literatura [11–16].

Los modelos SIRS también se han extendido para incorporar estrategias de control, como lo son la vacunación [17, 18], tratamiento [19], cuarentena o medidas de aislamiento [18, 20]. Sun and Yang [18] desarrollaron un modelo SIRS con control de vacunación y aislamiento. Estos sistemas pueden exhibir diferentes tipos de comportamientos cualitativos que dependen del valor del número reproductivo de la vacunación - aislamiento. Li and Cui [19] consideraron un modelo SIRS con tasa de incidencia y tratamiento no lineal. Este sistema puede presentar una bifurcación de Hopf en el punto de equilibrio endémico. Recientemente, Huang y colaboradores [20] analizaron un modelo epidémico SIRS con cuarentena y vacunación en redes complejas heterogéneas. En este trabajo se dieron algunas condiciones para garantizar la estabilidad global del punto de equilibrio endémico.

Debido al comportamiento periódico observado en la incidencia de diversas enfermedades infecciosas como la influenza, varicela, sarampión, entre otras, se han considerado parámetros variables en los modelos SIRS, para poder tener en cuenta dicho comportamiento. Greenhalgh y Moneim [21] analizaron la estabilidad global de un punto de equilibrio libre de enfermedades de un modelo con variación estacional en la tasa de contacto. Por su parte, algunos modelos estacionales se han centrado en la estimación de parámetros utilizando datos epidemiológicos. En particular, Weber y colaboradores [9] usaron un modelo SIRS para interpretar el patrón de epidemias estacionales de la enfermedad del virus respiratorio sincicial (VRS) observadas en Gambia, Florida, Finlandia y Singapur, y estimaron los parámetros de la infección por VRS.

En la presente tesis, discutimos sobre los modelos epidemiológicos SIRS con variación estacional y presentamos un modelo con medidas de control de aislamiento o cuarentena, el cual denominaremos modelo SIQRS (Q representa el compartimento de cuarentena o aislamiento). El compartimento de aislamiento o cuarentena nos permite modelar y ejemplificar la efectividad de estas medidas de control en una epidemia. Además, en dicho modelo se propone una función de incidencia general, esta

función de incidencia incluye una gran variedad de casos que no se han considerado en la literatura, como lo son  $\beta(t)f(I) = \beta(t)I/(1 + kI)$  y  $\beta(t)f(I) = \beta(t) \ln(1 + kI)$  con  $k > 0$ . El modelo también presenta una fuerza de infección variable y periódica, de manera que podemos modelar epidemias cuya fuerza de infección es afectada por las estaciones climáticas, temporalidades escolares, entre otras.

En este trabajo, extenderemos la estrategia utilizada por Katriel en [22], la cual consiste en el uso de la teoría de grado de Leray-Schauder para demostrar la existencia de soluciones periódicas. Además, Jódar y colaboradores [23] estudiaron la existencia y comportamiento de soluciones periódicas de un modelo SIR con coeficientes dependientes del tiempo y tasa de infección bilineal, usando teoremas de continuación basados en teoría de grado.

Por otro lado, recientemente [24–31] se ha incorporado un término para modelar la influencia de la información sobre el comportamiento humano ante una enfermedad infecciosa y por ende sobre su propagación. En este trabajo consideramos un modelo SIR saturado con transmisión estacional y vacunación dependiente de la información. A dicho modelo le analizamos la existencia de soluciones endémicas periódicas.

Finalmente, debido a la incidencia de la epidemia de COVID-19 en el mundo, aún en curso, los modelos matemáticos están jugando un papel significativo en el análisis del desarrollo de la pandemia. Estos modelos han permitido tener un panorama a corto y mediano plazo de dicha pandemia, y han sido decisivos en la toma de decisiones por parte de las autoridades competentes con respecto a las medidas para controlar la dispersión del virus en la población. En este sentido, desarrollamos modelos sencillos para la descripción y proyecciones de esta enfermedad en el estado de Michoacán y en el país.

## 1.2. Objetivos

De los antecedentes y motivación discutidos anteriormente, se han sentado algunas bases de partida para el estudio de diversos aspectos de modelos epidemiológicos, así la literatura existente sobre el tema brinda una información básica y deja abiertos un gran número de problemas que justifican la realización de este proyecto. Los objetivos que se pretenden iniciar y desarrollar con este trabajo son los siguientes

- I Estudiar analíticamente (usando métodos del análisis no lineal) la existencia de soluciones especiales en modelos epidemiológicos no autónomos.
- II Estudiar modelos compartimentales que involucren términos generales (por ejemplo: funciones de transmisión con propiedades generales o forzamientos oscilatorios generales).
- III Realizar el análisis dinámico de modelos compartimentales estacionales con términos que describan el impacto del comportamiento humano.

### 1.3. Organización

El trabajo está estructurado de la siguiente manera, en el capítulo 2 estudiaremos un modelo epidemiológico  $SIQRS$  con estrategia de control y variación estacional, estableceremos analíticamente la existencia de una órbita endémica periódica en dicho modelo y además daremos un ejemplo de un brote epidémico de la enfermedad del virus sincicial respiratorio (VRS) a través de evidencia numérica. En el capítulo 3, utilizaremos la epidemiología del comportamiento para estudiar un modelo  $SIR$  que incorpora conceptos conductuales como son la vacunación dependiente de la información, para este modelo estudiaremos la existencia de órbitas periódicas endémicas no triviales y daremos evidencia numérica de las mismas. En el capítulo 4, utilizaremos un modelo  $SIQR$  y un modelo logístico para modelar la pandemia actual del COVID-19 en el país y particularmente en el estado de Michoacán, además utilizamos las proyecciones de dichos modelos para conocer un panorama cercano del comportamiento de la pandemia en nuestro entorno. Finalmente, agregamos un apéndice con algunos resultados de la literatura que necesitaremos para demostrar los resultados de los siguientes capítulos.

---

## Capítulo 2

# Modelo epidemiológico SIRQS con medidas de aislamiento y variación estacional

En el presente capítulo, presentamos un modelo SIRQS con variación estacional, empleado para estudiar el comportamiento de epidemias que pueden ser mortales. Adicionalmente, establecemos la existencia de soluciones periódicas asociadas a dicho modelo bajo ciertas condiciones. Finalmente, ilustramos numéricamente la existencia de estas soluciones periódicas considerando un brote epidémico del virus respiratorio sincicial. Los resultados presentados en este capítulo fueron publicados en [2](#) y son una generalización de los resultados publicados en [1](#).

### 2.1. Formulación del modelo

En los modelos clásicos de transmisión de enfermedades, la población total suele ser constante. Anderson y May [[32](#)] formularon un modelo epidemiológico donde la población total es no constante. También consideraron una tasa de reclutamiento de individuos susceptibles en la comunidad y asumieron que la enfermedad produce una

muerte no despreciable en la clase infecciosa, esto es

$$\begin{aligned} S' &= \Lambda - \beta SI - dS + \xi R, \\ I' &= \beta SI - (\gamma + d + \alpha)I, \\ R' &= \gamma I - (d + \xi)R, \end{aligned} \tag{2.1}$$

donde  $S$  denota los individuos susceptibles al tiempo  $t$ ,  $I$  representa los individuos infectados al tiempo  $t$  y  $R$  figura los individuos recuperados al tiempo  $t$ , es importante señalar, que estos últimos individuos pueden tener inmunidad temporal y regresar al compartimento de individuos susceptibles.  $\Lambda$  es la tasa de reclutamiento de susceptibles,  $d$  es la tasa de muerte natural,  $\alpha$  es la tasa de mortalidad inducida por la enfermedad, el parámetro  $\beta$  es el coeficiente de la transmisión de la enfermedad,  $\gamma$  describe la tasa de recuperación de la población infectada y  $\xi$  denota la tasa en la que los individuos recuperados pierden inmunidad y pasan al estado susceptible. Todos estos parámetros son positivos.

La cuarentena y el aislamiento son estrategias de control usadas para detener o limitar la propagación de enfermedades infecciosas. La idea básica del aislamiento consiste en separar personas contagiadas de otras que están sanas. Las enfermedades tipo SIRS son comúnmente recurrentes debido a factores sociales o relacionados con el clima, en general estas enfermedades varían según un ciclo anual [33], por esta razón tiene sentido incorporar estrategias de control de aislamiento y una tasa de contacto dependiente del tiempo en el modelo SIRS (2.1). Consideremos la siguiente familia

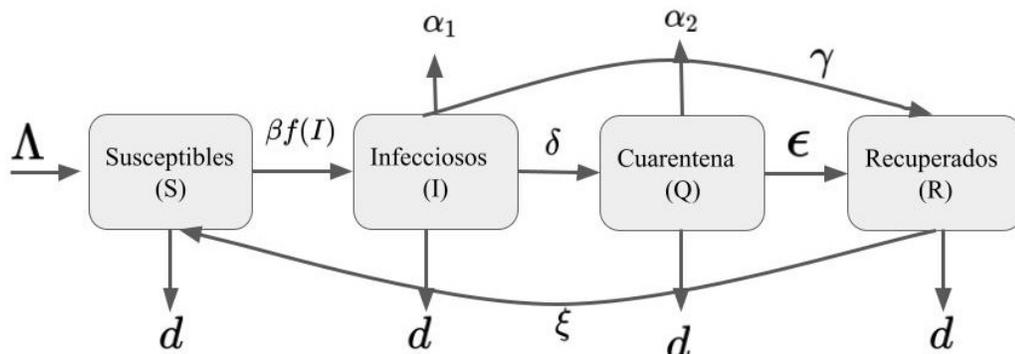


Figura 2.1: Diagrama del modelo SIQRS

de modelos SIRS para una enfermedad que puede ser mortal, con una variación estacional en la tasa de contacto y estrategia de control de aislamiento

$$\begin{aligned}
 S' &= \Lambda - \beta(t)Sf(I) - dS + \xi R \\
 I' &= \beta(t)Sf(I) - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, \\
 Q' &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha_2)Q, \\
 R' &= \gamma I + \epsilon Q - (d + \xi)R,
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

donde  $S$  es el número de individuos en la clase susceptibles,  $I$  es el número de individuos que están infectados pero no están aislados,  $Q$  es el número de individuos infectados que están aislados y  $R$  es el número de individuos recuperados. El parámetro  $\delta$  es la tasa con la que las personas dejan la clase infectados  $I$  y pasan a la clase de aislados  $Q$ ,  $\epsilon$  es la tasa de recuperación de la clase que está aislada e infectada, por último  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  representan tasas de muerte relacionadas con la enfermedad en las clases  $I$  y  $Q$  respectivamente. Los otros parámetros son como en el modelo previo (2.1). Los parámetros son constantes positivas. A este tipo de modelos se le conoce como modelos SIQRS estacionales.

La fuerza de infección estacional está dada por  $\beta(t)f(I)$ , donde

(A1)  $\beta(t)$  es una función continua  $T$  periódica, no constante.

(A2)  $f(0) = 0$ ,  $f(I) > 0$  y  $f'(I) > 0$  para todo  $I \geq 0$ .

(A3)  $f(I)$  es cóncava; esto es  $f''(I) \leq 0$ .

**Observación:** Como se notó en [34, 35], la condición (A3) implica que  $f$  es sublineal uniforme; es decir

$$If'(I) \leq f(I). \tag{2.3}$$

Un ejemplo de una función  $\beta(t)$  estacional está dada por

$$\beta(t) = b_0(1 + b_1 \cos(2\pi g(t + \phi))),$$

donde  $b_0 \geq 0$  es el parámetro de transmisión,  $b_1$  mide la amplitud de la variación estacional en la transmisión,  $g$  es la frecuencia de ciclos estacionales y  $\phi$  es el cambio de fase.

Un modelo SIRS con población constante, fuerza de infección  $\beta(t)f(I) = b_0(1 + b_1 \cos(2\pi t))I$  y sin aislamientos fue estudiada en [21]. El caso de un modelo SIQRS con  $\beta$ -constante y  $f(I) = I$  fue recientemente considerado en [20].

En este capítulo, estamos interesados en encontrar soluciones periódicas en el sistema (2.2), dichas soluciones representan brotes epidémicos de una enfermedad que aparece periódicamente. La prueba de la existencia de órbitas periódicas en el sistema (2.2) será desarrollada de la siguiente manera:

1. Considerar el caso  $\xi = 0$  para obtener el modelo (2.10).
2. Probar la existencia de soluciones periódicas en el sistema (2.10).
3. Construir una homotopía entre los sistemas (2.10) y (2.2).

Esto lo veremos en las siguientes secciones.

## 2.2. Existencia de soluciones periódicas

Comencemos definiendo la región de factibilidad biológica a donde pertenecen las soluciones que nos interesan. Para ello, establecemos el tamaño de la población total como

$$N(t) = S(t) + I(t) + Q(t) + R(t), \quad (2.4)$$

esto implica que

$$N'(t) = \Lambda - dN(t) - \alpha_1 I(t) - \alpha_2 Q(t). \quad (2.5)$$

En estas ecuaciones, podemos notar que en ausencia de la enfermedad, el tamaño de la población  $N$  converge a  $\Lambda/d$ , de manera que las soluciones de (2.2) comienzan en  $\mathbb{R}_+^4$  e ingresan o permanecen en el subconjunto de  $\mathbb{R}^4$  definido por

$$\Sigma := \{(S, I, Q, R) : S \geq 0, I \geq 0, Q \geq 0, R \geq 0, S + I + Q + R \leq \Lambda/d\}. \quad (2.6)$$

Por lo tanto, es suficiente considerar soluciones en la región  $\Sigma$ .

Por otro lado, el sistema (2.2) tiene el punto de equilibrio

$$(S_0, I_0, Q_0, R_0) = (\Lambda/d, 0, 0, 0), \quad (2.7)$$

conocido como el punto de equilibrio libre de enfermedades, y además se encuentra en la región (2.6).

En epidemiología, un término de suma importancia es el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  [3, 36], este determina el número promedio de casos secundarios producidos por un único agente infeccioso introducido en una población totalmente susceptible.

Cuando  $\beta$  es constante en el sistema (2.2), podemos utilizar la matriz de siguiente generación [37] para obtener el siguiente número reproductivo básico

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta(\Lambda/d)f'(0)}{\gamma + \delta + d + \alpha_1}.$$

Esto nos motiva a considerar  $\mathcal{R}_0$  para el sistema (2.2) como sigue

$$\mathcal{R}_0 := \frac{\bar{\beta}(\Lambda/d)f'(0)}{\gamma + \delta + d + \alpha_1}, \quad \text{con } \bar{\beta} := \frac{1}{T} \int_0^T \beta(t)dt, \quad (2.8)$$

y

$$\beta(t) = \bar{\beta} + \beta_0(t), \quad \text{donde } \int_0^T \beta_0(t)dt = 0. \quad (2.9)$$

De esta manera, tenemos un  $\mathcal{R}_0$  para el sistema (2.2) donde todos sus parámetros son constantes. Este número será de utilidad en las siguientes secciones.

### 2.2.1. Modelo SIQR (Inmunidad permanente)

Como mencionamos al final de la sección anterior, primero consideramos el caso  $\xi = 0$  lo cual conduce a

$$\begin{aligned} S' &= \Lambda - \beta(t)Sf(I) - dS, \\ I' &= \beta(t)Sf(I) - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, \\ Q' &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha_2)Q, \\ R' &= \gamma I + \epsilon Q - dR. \end{aligned} \quad (2.10)$$

En este caso, podemos interpretar que un individuo al recuperarse de la enfermedad adquiere inmunidad permanente.

Ahora, dado  $\lambda \in [0, 1]$  definamos la siguiente homotopía

$$\begin{aligned}
 S' &= \Lambda - \beta_\lambda S f(I) - dS, \\
 I' &= \beta_\lambda S f(I) - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, \\
 Q' &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha_2)Q, \\
 R' &= \gamma I + \epsilon Q - dR,
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

donde  $\beta_\lambda := \bar{\beta} + \lambda\beta_0(t)$ .

Para mostrar la existencia de una solución periódica positiva, usaremos la teoría del grado de Leray-Schauder. Así, necesitamos re-formular el problema en una configuración funcional de la siguiente manera

Dado  $l = 0, 1$  consideremos los espacios de Banach

$$\begin{aligned}
 \mathcal{C}_T^l := \{ &(S, I, Q, R) : S, I, Q, R \in C^l(\mathbb{R}, \mathbb{R}), S(t+T) = S(t), I(t+T) = I(t), \\
 &Q(t+T) = Q(t), R(t+T) = R(t)\},
 \end{aligned}$$

para definir los siguientes operadores  $L : \mathcal{C}_T^1 \rightarrow \mathcal{C}_T^0$  y  $N_\lambda : \mathcal{C}_T^0 \rightarrow \mathcal{C}_T^0$  dados por

$$L(S, I, Q, R) := (S' + dS, I' + (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, Q' + (\epsilon + d + \alpha_2)Q, R' + dR), \tag{2.12}$$

y

$$N_\lambda(S, I, Q, R) := (\Lambda - \beta_\lambda S f(I), \beta_\lambda S f(I), \delta I, \gamma I + \epsilon Q). \tag{2.13}$$

Aquí  $L$  y  $N_\lambda$  representan la parte lineal y no lineal del sistema (2.11), respectivamente.

De (2.12), podemos notar que  $L$  es un operador invertible, de esta manera definimos el siguiente operador

$$F_\lambda(S, I, Q, R) := (S, I, Q, R) - L^{-1} \circ N_\lambda(S, I, Q, R). \tag{2.14}$$

Debido al Teorema de Arzelá-Ascoli se tiene que  $\mathcal{C}_T^1$  está compactamente encajado en  $\mathcal{C}_T^0$ , así, podemos pensar que  $L^{-1}$  está definido de  $\mathcal{C}_T^0$  a  $\mathcal{C}_T^0$  y por lo tanto  $F_\lambda = I - L^{-1} \circ N_\lambda : \mathcal{C}_T^0 \rightarrow \mathcal{C}_T^0$  es un operador compacto.

En consecuencia, (2.14) es una reformulación funcional del problema (2.11). En

particular, soluciones periódicas de (2.11) corresponden a ceros de  $F_\lambda$ .

Ahora, dado  $r \in (0, 1)$  consideremos los siguientes conjuntos abiertos

$$D := \{(S, I, Q, R) \in C_T^0 : S > 0, I > 0, Q > 0, R > 0, S + I + Q + R < \Lambda/d\}$$

y

$$G := \{(S, I, Q, R) \in D : \min_{[0, T]} S(t) < r(\Lambda/d)\}.$$

Para nuestro resultado principal, asumiremos que  $\frac{1}{\mathcal{R}_0} < \frac{f'(\frac{\Lambda}{d})}{f'(0)}$  podemos seleccionar  $r \in (0, 1)$  tal que

$$\frac{1}{\mathcal{R}_0} < r \frac{f'(\frac{\Lambda}{d})}{f'(0)} \quad \text{y} \quad \frac{\Lambda}{d + \bar{\beta}f(I_1)} < r \left(\frac{\Lambda}{d}\right). \quad (2.15)$$

Queremos demostrar la existencia de una solución para  $F_1$  en  $G$ . Esto lo haremos utilizando la teoría de grado de Leray-Schauder (Ver (A.3)), por lo tanto necesitaremos que

- $F_\lambda$  sea una homotopía admisible, es decir,  $0 \notin F_\lambda(\partial G), \forall \lambda \in [0, 1]$ .
- $\deg(F_0, G) \neq 0$ .

El siguiente lema establece que  $F_\lambda$  es una homotopía admisible.

**Lema 2.2.1.** *Si  $\mathcal{R}_0 > \frac{f'(0)}{f'(\frac{\Lambda}{d})}$  entonces para cualquier  $\lambda \in [0, 1]$  no existen soluciones  $(S, I, Q, R)$  de (2.11) en  $\partial G$ .*

*Demostración.* Primero, notemos que los argumentos en [22, Lema 1] prueban que  $(S_0, I_0, Q_0, R_0)$  es la única solución de (2.11) enteramente contenida en  $\partial D$  para cualquier  $\lambda \in [0, 1]$ .

Supongamos que existe un  $(S, I, Q, R) \in \partial G$ , por lo anterior  $(S, I, Q, R) \notin \partial D$  así tenemos que

$$(S, I, Q, R) \in D \quad \text{y} \quad S(t) \geq r(\Lambda/d), \quad \forall t. \quad (2.16)$$

Integrando la segunda ecuación de (2.11) en el intervalo  $[0, T]$ , tenemos que

$$\int_0^T \frac{I'}{I} dt + (\gamma + \delta + d + \alpha_1)T = \int_0^T \beta_\lambda S \frac{f(I)}{I} dt, \quad (2.17)$$

pero  $\int_0^T \frac{I'}{I} dt = 0$  ya que  $I$  es  $T$ -periódica y utilizando (2.3) obtenemos que

$$\gamma + \delta + d + \alpha_1 \geq \frac{1}{T} \int_0^T \beta_\lambda S f'(I) dt. \quad (2.18)$$

Ahora bien, de (A3) tenemos que

$$f' \left( \frac{\Lambda}{d} \right) \leq f'(I) \leq f'(0). \quad (2.19)$$

Utilizando (2.19) y (2.16) en (2.18) se tiene que

$$\gamma + \delta + d + \alpha_1 \geq \frac{1}{T} \int_0^T \beta_\lambda S f' \left( \frac{\Lambda}{d} \right) dt \geq r(\Lambda/d) \bar{\beta} \frac{f'(\frac{\Lambda}{d})}{f'(0)} f'(0).$$

Finalmente, obtenemos que

$$\gamma + \delta + d + \alpha_1 > \bar{\beta}(\Lambda/d) f'(0) \frac{1}{\mathcal{R}_0} = \gamma + \delta + d + \alpha_1, \quad (2.20)$$

lo que es una contradicción. □

El próximo lema, provee soluciones estacionarias del sistema (2.11).

**Lema 2.2.2.** *Cuando  $\lambda = 0$  y  $\mathcal{R}_0 > 1$ , el sistema (2.11) tiene exactamente 2 soluciones periódicas en  $\mathcal{C}^1$ , siendo estas*

$$(S_0, I_0, Q_0, R_0) = (\Lambda/d, 0, 0, 0),$$

y

$$S_1 = \frac{\Lambda}{d + \bar{\beta} f(I_1)}, \quad Q_1 = \frac{\delta I_1}{\epsilon + d + \alpha_2}, \quad R_1 = \left( \gamma + \frac{\delta \epsilon}{\epsilon + d + \alpha_2} \right) \frac{I_1}{d}$$

donde  $I_1$  que es la única solución de

$$\frac{\bar{\beta} \Lambda f(I)}{d + \bar{\beta} f(I)} - (\gamma + \delta + d + \alpha_1) I = 0. \quad (2.21)$$

*Demostración.* Es claro que el sistema (2.11) admite un punto de equilibrio libre de infección ( $S_0 = \Lambda/d, I_0 = 0, Q_0 = 0, R_0 = 0$ ).

Además, como  $f$  satisface (2.3), podemos probar la existencia y unicidad de un punto de equilibrio endémico siguiendo la misma línea que Dénes y Röst en [34, Lema 2.3]. □

El siguiente resultado determina que el grado de  $F$  en  $G$  es distinto de cero.

**Proposición 2.2.3.** *Si  $\mathcal{R}_0 > 1$  entonces  $\deg(F_0, G) \neq 0$  en el conjunto abierto  $G$ .*

*Demostración.* Como  $\mathcal{R}_0 > 1$ , entonces por el Lema 2.2.2  $(S_1, I_1, Q_1, R_1)$  es la única solución periódica de  $F_0(S, I, Q, R) = 0$  en  $G$ . Ahora bien, para establecer que  $\deg(F_0, G) \neq 0$  solo debemos probar que  $DF_0(S_1, I_1, Q_1, R_1)$  es invertible.

Como  $F_0$  es una perturbación compacta de la identidad y tomando en cuenta el teorema de la alternativa de Fredholm (ver A.4) es suficiente demostrar que

$$\ker(DF_0(S_1, I_1, Q_1, R_1)) = \{0\}.$$

Para ello, tomemos  $(U, V, W, Z) \in \mathcal{C}^0$  tal que  $(U, V, W, Z) \in \ker(DF_0(S_1, I_1, Q_1, R_1))$ . Por definición de  $F_0$ , se tiene que

$$L(U, V, W, Z) = DN_0(S_1, I_1, Q_1, R_1)(U, V, W, Z). \quad (2.22)$$

Por otro lado, usando la definición del operador  $L$  dado en (2.12) se tiene que

$$L(U, V, W, Z) = (U' + dU, V' + (\gamma + \delta + d + \alpha_1)V, W' + (\epsilon + d + \alpha_2)W, Z' + dZ), \quad (2.23)$$

y de la definición del operador  $N$  dada en (2.13) obtenemos que

$$N_0(S, I, Q, R) = (\Lambda - \bar{\beta}Sf(I), \bar{\beta}Sf(I)S, \delta I, \gamma I + \epsilon Q), \quad (2.24)$$

con su respectiva derivada

$$\begin{aligned} & DN_0(S_1, I_1, Q_1, R_1)(U, V, W, Z) \\ &= (-\bar{\beta}(Uf(I_1) + S_1f'(I_1)V), \bar{\beta}(Uf(I_1) + S_1f'(I_1)V), \delta V, \gamma V + \epsilon W). \end{aligned} \quad (2.25)$$

Sustituyendo (2.23) y (2.25) en (2.22) tenemos que

$$\begin{aligned} (U', V', W', Z') = & (-dU + \bar{\beta}Uf(I_1) + \bar{\beta}S_1f'(I_1)V), \bar{\beta}Uf(I_1) - (\bar{\beta}S_1f'(I_1) \\ & + (\gamma + \delta + d + \alpha_1))V, -(\epsilon + d + \alpha_2)W + \delta V, -dZ + \gamma V + \epsilon W). \end{aligned}$$

Este último sistema de ecuaciones lo podemos escribir de forma matricial como sigue

$$\begin{pmatrix} U' \\ V' \\ W' \\ Z' \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} U \\ V \\ W \\ Z \end{pmatrix}. \quad (2.26)$$

donde

$$A = \begin{pmatrix} -(d + \bar{\beta}f(I_1)) & -\bar{\beta}S_1f'(I_1) & 0 & 0 \\ \bar{\beta}f(I_1) & \bar{\beta}S_1f'(I_1) - (\delta + \gamma + d + \alpha_1) & 0 & 0 \\ 0 & \delta & -(\epsilon + d + \alpha_2) & 0 \\ 0 & \gamma & \epsilon & -d \end{pmatrix}$$

y el polinomio característico de la matriz  $A$  es

$$p(\lambda) = (\lambda + d)(\lambda + \epsilon + d\alpha_2)(\lambda^2 - \text{Tr}(B)\lambda + \det(B)), \quad (2.27)$$

con

$$B = \begin{pmatrix} -(d + \bar{\beta}f(I_1)) & -\bar{\beta}S_1f'(I_1) \\ \bar{\beta}f(I_1) & \bar{\beta}S_1f'(I_1) - (\delta + \gamma + d + \alpha_1) \end{pmatrix}. \quad (2.28)$$

Queremos probar que el sistema (2.26) no posee órbitas periódicas distintas de la trivial, por ello debemos mostrar que el polinomio característico de la matriz  $A$  (2.27) es Hurwitz, basta ver que  $\text{Tr}(B) < 0$  y  $\det(B) > 0$  (Ver (A.2.3)). En este sentido,

$$\begin{aligned} \text{Tr}(B) &= \bar{\beta}S_1f'(I_1) - \bar{\beta}f(I_1) - (\delta + \gamma + 2d + \alpha_1), \quad f(I_1) \geq I_1f'(I_1) \\ &\leq \bar{\beta}S_1 \frac{f(I_1)}{I_1} - \bar{\beta}f(I_1) - (\delta + \gamma + 2d + \alpha_1), \quad \text{sustituyendo } S_1 \text{ y (2.21)} \\ &\leq (\delta + \gamma + d + \alpha_1) - \bar{\beta}f(I_1) - (\delta + \gamma + 2d + \alpha_1), < 0. \end{aligned}$$

Ahora en (2.28), sumamos la primera y segunda fila y se obtiene

$$\begin{aligned} \det(B) &= (d + \bar{\beta}f(I_1))(\delta + \gamma + d + \alpha_1) - \bar{\beta}dS_1f'(I_1), \quad f(I_1) \geq I_1f'(I_1) \\ &\geq (d + \bar{\beta}f(I_1))(\delta + \gamma + d + \alpha_1) - \bar{\beta}dS_1\frac{f(I_1)}{I_1} \\ &= (d + \bar{\beta}f(I_1))(\delta + \gamma + d + \alpha_1) - d(\delta + \gamma + d + \alpha_1) > 0. \end{aligned}$$

Esta última desigualdad se obtuvo sustituyendo  $S_1$  y usando (2.21).

Por lo tanto, el polinomio característico (2.27) es Hurwitz. De esta manera, (2.26) no tiene órbitas periódicas diferentes a la trivial y finalmente  $\deg(F_0, G) \neq 0$ .  $\square$

A partir de los resultados previamente expuestos, estamos preparados para demostrar la existencia de una solución periódica del sistema (2.10).

**Teorema 2.2.4.** *Si  $\mathcal{R}_0 > \frac{f'(0)}{f'(\frac{\Lambda}{d})}$  entonces el sistema (2.10) admite una solución periódica no trivial.*

*Demostración.* Del Lema 2.2.1, tenemos que  $F_\lambda$  es un homotopía admisible y de la Proposición 2.2.3 tenemos que  $\deg(F_0, G) \neq 0$ , entonces la invarianza del grado de Leray-Schauder bajo homotopía nos garantiza que  $\deg(F_1, G) \neq 0$ , de esta manera, el sistema (2.10) admite una solución periódica no trivial, lo cual prueba este teorema.  $\square$

## 2.2.2. Modelo SIQRS (Inmunidad temporal)

En esta subsección establecemos la existencia de soluciones periódicas concernientes al sistema (2.2), lo cual es equivalente a considerar el caso  $\xi \neq 0$ , bajo este supuesto los recuperados tienen inmunidad temporal a la enfermedad.

Dado  $\tau \in [0, 1]$ , definimos la homotopía

$$\begin{aligned} S' &= \Lambda - \beta(t)Sf(I) + \xi\tau R \\ I' &= \beta(t)Sf(I) - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, \\ Q' &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha_2)Q, \\ R' &= \gamma I + \epsilon Q - (d + \xi\tau)R. \end{aligned} \tag{2.29}$$

De manera similar a lo realizado en la sección anterior, definimos los siguientes operadores funcionales  $M_\tau : \mathcal{C}^0 \rightarrow \mathcal{C}^0$  y  $L_\tau : \mathcal{C}^1 \rightarrow \mathcal{C}^0$  dados por

$$\begin{aligned} M_\tau(S, I, Q, R) &:= (\Lambda + \xi\tau R - \beta(t)Sf(I), \beta(t)Sf(I)), \delta I, \gamma I + \epsilon Q), \\ L_\tau(S, I, Q, R) &:= \\ &(S' + dS, I' + (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, Q' + (\epsilon + d + \alpha_2)Q, R' + (d + \xi\tau)R). \end{aligned}$$

A partir de estos operadores definimos

$$H_\tau(S, I, Q, R) := (S, I, Q, R) - L_\tau^{-1} \circ M_\tau(S, I, Q, R). \quad (2.30)$$

De esta manera, (2.30) representa una reformulación funcional del sistema (2.2). En particular, soluciones periódicas de (2.2) corresponden a ceros de  $H_\tau$ .

Además, como  $H_0 = F_1$ , entonces tenemos que

$$\deg(H_0, G) \neq 0. \quad (2.31)$$

Recordemos que la existencia de un cero de  $H_1$  en  $G$  está garantizada por el grado de Leray-Schauder siempre que  $\deg(H_0, G) \neq 0$  y  $H_\tau$  sea una homotopía admisible. Por lo tanto, basta establecer que  $H_\tau$  es una homotopía admisible, este hecho se deriva como consecuencia del lema presentado a continuación.

**Lema 2.2.5.** *Si  $\mathcal{R}_0 > \frac{f'(0)}{f'(\frac{\Lambda}{d})}$  entonces para cada  $\tau \in [0, 1]$  no existen soluciones  $(S, I, Q, R)$  de (2.29) en  $\partial G$ .*

*Demostración.* Notemos que podemos replicar la prueba del Lema 2.2.1 para obtener este resultado. □

Usando el hecho de que  $H_\tau$  es una homotopía admisible y que el grado de  $H_0$  en  $G$  es distinto de cero entonces queda demostrado nuestro resultado principal.

**Teorema 2.2.6.** *Si  $\mathcal{R}_0 > \frac{f'(0)}{f'(\frac{\Lambda}{d})}$  entonces existe al menos una solución  $T$ -periódica de (2.2) cuyas componentes son positivas.*

## 2.3. Aplicaciones

En la sección previa, analizamos la existencia de soluciones periódicas de un modelo epidemiológico SIQRS con fuerza de infección estacional y medida de control de aislamiento. Mientras que en esta sección veremos evidencia numérica de la existencia de estas soluciones periódicas.

Un ejemplo representativo de una enfermedad tipo SIRS es la infección por virus respiratorio sincicial (VRS). Este virus, es el principal causante de infecciones en los pulmones y en las vías respiratorias, afectando principalmente a infantes y adultos mayores [38]. Esta enfermedad infecciosa, se presenta a finales de otoño y principios de primavera, pero puede variar dependiendo del lugar, además el VRS causa epidemias estacionales con un patrón cíclico anual. Para realizar nuestras simulaciones usaremos parámetros estimados en [9] para un brote epidémico del VRS registrado en Finlandia.

A continuación, consideramos dos tipos de tasa de incidencia (bilineal y saturada) en el modelo (2.2), para evidenciar la existencia de soluciones periódicas.

### 2.3.1. Modelo SIQRS con incidencia bilineal

En el modelo (2.2), consideramos una tasa de incidencia bilineal, para ello proponemos  $f(I) = I$  y obtenemos el siguiente sistema

$$\begin{aligned}
 S' &= \Lambda - \beta(t)SI - dS + \xi R, \\
 I' &= \beta(t)SI - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, \\
 Q' &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha_2)Q, \\
 R' &= \gamma I + \epsilon Q - (d + \xi)R.
 \end{aligned}
 \tag{2.32}$$

La fuerza de infección estacional está determinada por  $\beta(t) = b_0(1 + b_1 \cos(2\pi t + \phi))$ .

Los valores de  $d, \gamma, \xi, b_1$  y  $\phi$  son tomados como en [9] para un brote epidémico en Finlandia. Con el objetivo de realizar las simulaciones numéricas, en el cuadro 2.1 proponemos valores para el resto de parámetros. Notemos que con estos parámetros  $\mathcal{R}_0 = 1.023$ , por lo tanto, el Teorema 2.2.6 garantiza la existencia de una solución periódica.

Parámetros	Valores
$d$	0.0013/año
$\gamma$	36/año
$\xi$	1.8/año
$b_1$	0.36
$\phi$	0.60 año
$\Lambda$	3.3852 personas/año
$\delta$	7/año
$\epsilon$	54/año
$b_0$	0.0169año/personas
$\alpha_1$	0/año
$\alpha_2$	0/año

Cuadro 2.1: Valores de los parámetros para el sistema (2.32).

Con el objetivo de evidenciar el efecto de la presencia o ausencia del aislamiento en el brote epidémico de VRS, consideramos  $\delta = \epsilon = 0$ , así, el modelo (2.32) se reduce a un modelo SIRS, en este caso el número reproductivo básico es  $\mathcal{R}_0^{SIRS} = 1.222$ .

La figura 2.2, muestra las gráficas de cada componente de la solución del sistema (2.32) con la condición inicial  $(2554, 50, 0, 0)$ , en color azul para el modelo SIQRS y en rojo para el modelo SIRS ( $\delta = \epsilon = 0$ ).

Lo primero que podemos notar en estas gráficas es que las soluciones de los modelos SIQRS y SIRS son periódicas, además el hecho de poder evidenciarlas nos sugiere que son estables.

También observamos que la presencia de estrategias de control de aislamiento hace disminuir el número reproductivo básico de  $\mathcal{R}_0^{SIRS} = 1.222$  a  $\mathcal{R}_0^{SIQRS} = 1.023$  y por ende tenemos una disminución considerable en el número de casos infectados.

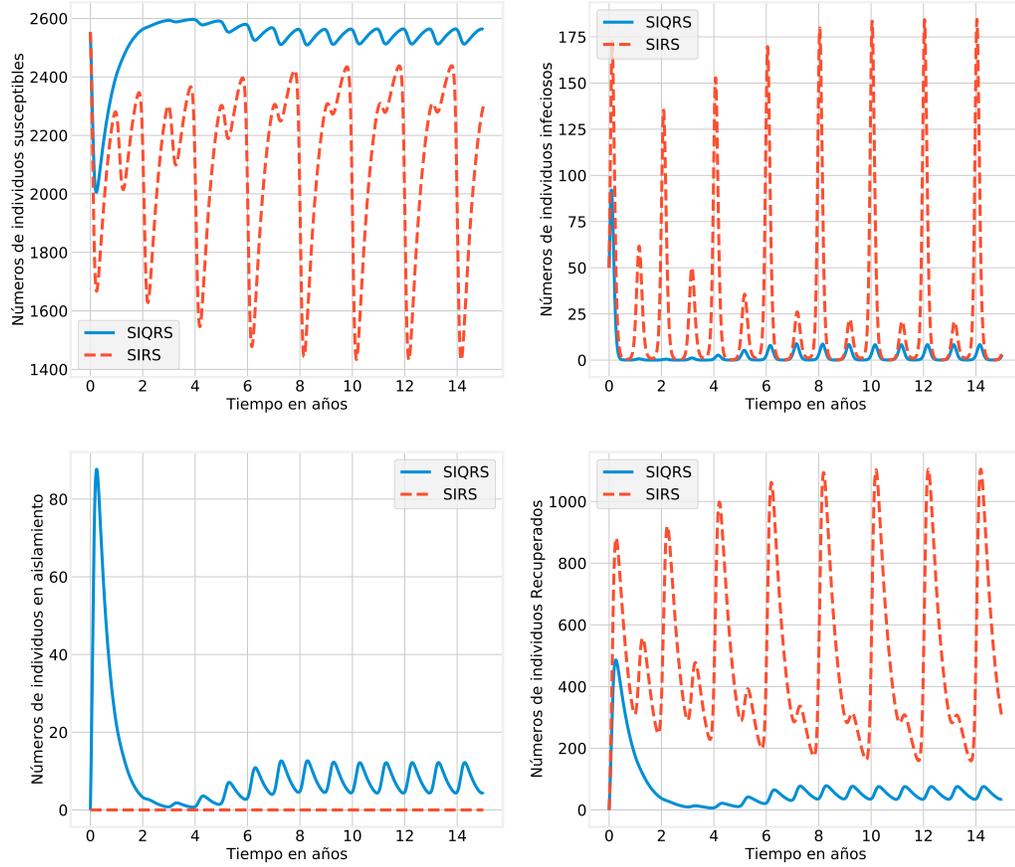


Figura 2.2: Gráficas para el modelo SIRS con variación estacional (2.32) con presencia (línea continua) o ausencia (línea punteada) de estrategias de control.

### 2.3.2. Modelo SIQRS con tasa de incidencia saturada

Ahora, proponemos una tasa de incidencia saturada, para ello consideramos  $f(I) = 1/(1 + kI)$  y obtenemos el siguiente sistema

$$\begin{aligned}
 S' &= \Lambda - \beta(t) \frac{IS}{1 + kI} - dS + \xi R, \\
 I' &= \beta(t) \frac{IS}{1 + kI} - (\gamma + \delta + d + \alpha_1)I, \\
 Q' &= \delta I - (\epsilon + d + \alpha_2)Q, \\
 R' &= \gamma I + \epsilon Q - (d + \xi)R.
 \end{aligned} \tag{2.33}$$

Esta función de incidencia, pretende modelar el comportamiento de los individuos susceptibles cuando el número de los individuos infectados aumenta, en general se espera que los individuos susceptibles comiencen a tomar cuidados a cuando noten que el número de individuos infectados crece.

Consideramos los valores de los parámetros  $\Lambda = 0$ ,  $\delta = 4/\text{año}$  y  $k = 0.048$  año/persona, mientras que los otros valores son como en el cuadro 2.1. Por su parte, la fuerza de infección estacional está determinada por  $\beta(t) = 44(1+0.36 \cos(2\pi t+0.60))$ .

Además, anulamos los parámetros  $\delta$  y  $\epsilon$ , parámetros asociados al compartimento de cuarenta, para realizar una simulación de un modelo  $SIRS$  y comparar la con la solución del modelo  $SIQRS$ . Con esta elección tenemos que los números reproductivo básico están dados por  $\mathcal{R}_0^{SIQRS} = 1.099$  y  $\mathcal{R}_0^{SIRS} = 1.222$ , en ambos casos cumplimos las hipótesis del Teorema 2.2.6 lo que nos garantiza la existencia de soluciones periódicas.

La figura 2.3, presenta las soluciones para los sistemas  $SIQRS$  ( líneas continuas azules) y  $SIRS$  (líneas punteadas rojas) con la condición inicial  $S(0) = 0.9808$ ,  $I(0) = 0.0192$ ,  $Q(0) = 0$  y  $R(0) = 0$ . En esta figura, podemos notar que dichas soluciones son soluciones periódicas, lo que es consecuente con el resultado obtenido en la sección anterior.

Además, tenemos una reducción del número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0^{SIRS} = 1.222$  a  $\mathcal{R}_0^{SIQRS} = 1.099$ , lo que indica que en cada brote epidémico (cada año) el número de infectados es menor si aplicamos estrategias de control de aislamiento, esto último también lo podemos constatar en la gráfica superior derecha de la figura 2.3, donde vemos que la curva de infectados del modelo  $SIQRS$  presenta máximos (picos) muy por debajo de los máximos de la curva de infectados del modelo  $SIRS$ .

Para cerrar el capítulo, es importante destacar la importancia de las medidas de control y aislamiento en el control de enfermedades infecciosas.

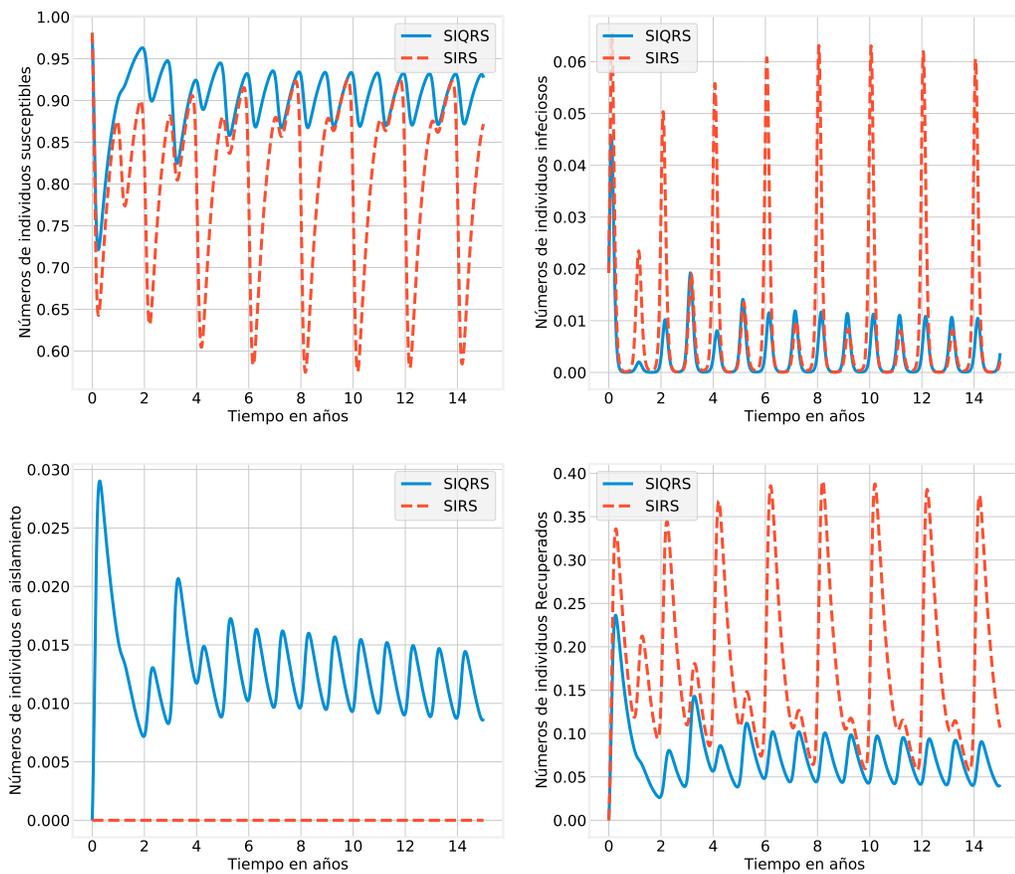


Figura 2.3: Gráficas para el modelo SIRS (2.33) con presencia (línea continua) o ausencia (línea punteada) de estrategias de control de aislamiento.

---

## Capítulo 3

# Modelo epidemiológico *SIR* con vacunación dependiente de la información

En el presente capítulo, presentamos un modelo SIR con variación estacional, donde incluimos el término de vacunación dependiente de la información. Además, damos las condiciones necesarias para la existencia de soluciones periódicas en este modelo. Finalmente, mostramos evidencia numérica de la existencia de dicha solución periódica. Los resultados de este capítulo fueron condensados en un artículo que se encuentra en revisión 1.

En la última década, la incorporación del comportamiento humano en modelos matemáticos epidémicos ha aumentado significativamente. Esta aplicación de la epidemiología matemática se conoce como epidemiología del comportamiento. El primer artículo que incorpora conceptos conductuales se atribuye a Capasso y Serio [39] en los años setenta. Uno de los modelistas que ha cultivado el tema y se dedica asiduamente a su estudio es Alberto d'Onofrio [24–31]. Todos estos artículos incluyen explícitamente un término de retroalimentación de información acerca una enfermedad infecciosa y el efecto que tiene sobre el comportamiento de las personas y, por lo tanto, sobre la propagación de la enfermedad. D'Onofrio clasifica de la siguiente manera

- Un primer tipo de retroalimentación es la *exención pseudo-racional*, que se

define como la decisión de la familia de no vacunar a los niños debido a una comparación pseudo-racional entre el riesgo de infección percibido y el riesgo percibido de efectos secundarios causados por la vacuna [24, 25, 27–29]. Estos tipos de sistemas, que incluyen una retroalimentación de la información, se denominan modelos con vacunación dependiente de la información.

- Un segundo tipo de retroalimentación es el que da la influencia de la información sobre el comportamiento de sujetos sanos [26, 30, 31].

Las propiedades cualitativas de modelos epidémicos autónomos con estas retroalimentaciones se ha estudiado extensamente. Para el primer tipo de retroalimentación, se ha utilizado el enfoque geométrico de Li-Muldowney para demostrar la estabilidad global del equilibrio endémico [24, 25, 40]. Para el segundo tipo de retroalimentación, la estabilidad global del equilibrio endémico se ha analizado utilizando el método directo de Lyapunov [31], así como también el enfoque geométrico de Li-Muldowney [26]. Para los modelos con una retroalimentación tipo *exención pseudo-racional* a la vacunación, el estudio se ha dedicado al análisis de estabilidad global del equilibrio libre de enfermedad, y el problema de la existencia de soluciones periódicas endémicas es un *problema abierto*.

El objetivo de este capítulo, es estudiar la existencia de órbitas periódicas en dos modelos epidemiológicos con vacunación dependiente de la información utilizando la teoría de grado Leray-Schauder como lo hicimos en el capítulo anterior para el modelo SIRQS. A continuación discutiremos la organización del capítulo. En la sección 3.1, describimos los modelos epidemiológicos básicos con vacunación dependiente de la información. En la sección 3.2, discutimos y establecemos las condiciones para la existencia de órbitas periódicas. Por último, en la Sección 3.3, usamos un conjunto de valores de parámetros epidemiológicos para presentar simulaciones numéricas.

### 3.1. Formulación del modelo

La variable  $M$  está dirigida a ser la variable de información y resume información sobre los valores pasados de la enfermedad. Esta variable se describe mediante el retardo distribuido

$$M(t) = \int_{-\infty}^t g(I(\omega))K_a^\eta(t - \omega)d\omega,$$

donde  $g(I)$  describe el papel que juega el tamaño de la infección en la dinámica de la información,  $\omega$  se sigue una distribución de probabilidad  $K_a^\eta$ , conocida como kernel de retardo (o memoria). Por lo general,  $K_a^\eta$  es la función de densidad para una distribución gamma

$$K_a^\eta(u) = \frac{a^{\eta+1}u^\eta}{\eta!}e^{-au},$$

donde  $a$  es una constante positiva y  $\eta$ , conocido como orden del retraso, es un número entero no negativo. El retraso promedio se define como

$$\bar{\omega} = \int_0^\infty uK_a^\eta(u)du = \frac{\eta + 1}{a}.$$

Dos casos especiales de Kernel,

$$K_a^0(u) = ae^{-au} \quad (\eta = 0) \quad \text{y} \quad K_a^1(u) = a^2ue^{-au} \quad (\eta = 1),$$

se llaman *kernel de retraso débil* y *kernel de retraso fuerte*, respectivamente. D´Onofrio uso el kernel de retraso débil [24–26, 28, 29]. En este caso tenemos,

$$\frac{dM}{dt} = ag(I) - aM, \tag{3.1}$$

donde  $a$  es la inversa del retraso promedio de la información recopilada sobre la enfermedad, así como también la duración promedio de la memoria histórica sobre la enfermedad en estudio.

En [27], el siguiente modelo modelo SIR se ha introducido para enfermedades

infecciosas con inmunidad permanente

$$\begin{aligned} S' &= \mu(1 - \varphi_0) - \mu\varphi_1(M) - \kappa(t)SI - \mu S, \\ I' &= \kappa(t)SI - (\nu + \mu)I, \\ M' &= ag(I) - aM. \end{aligned} \tag{3.2}$$

Donde  $S$  e  $I$  denotan la fracción de susceptibles e infecciosos al tiempo  $t$ , respectivamente. El parámetro  $\mu$  es la tasa de natalidad y muerte natural,  $\nu$  es la tasa de recuperación con inmunidad permanente y  $\kappa(t)$  es la tasa de transmisión estacionalmente dependiente del tiempo  $t$ . Todos los parámetros son positivos.

Como la fracción de individuos recuperados no aparece en las ecuaciones del sistema (3.2), basta considerar solo las ecuaciones para  $S$  e  $I$ .

La novedad de esta familia de modelos radica en la cobertura de la vacunación

$$\varphi(M) = \varphi_0 + \varphi_1(M).$$

Donde  $\varphi_0$  es la fracción de susceptibles que son vacunados independientemente de la información actual e histórica disponible sobre el nivel de persistencia de la enfermedad en la población y la función  $\varphi_1(M)$  es la fracción susceptible que se vacuna en dependencia de la alarma social provocada por la enfermedad.

Las funciones  $\varphi_1(M)$  y  $\kappa(t)$  satisfacen los siguientes supuestos:

1.  $\kappa(t)$  es una función  $T$ -periódica continua, no negativa y no constante.
2.  $\varphi_1 : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$  es continuamente diferenciable.
3.  $\varphi_1(0) = 0$ ,  $0 \leq \varphi_1(M) \leq 1 - \varphi_0 < 1$  para todo  $M > 0$ ; y  $0 < \varphi_1'(M) < \theta$  para alguna constante  $\theta$ .

Existen dos ejemplos de funciones forzadas estacionalmente.

$$\kappa(t) = \beta_0(1 + \beta_1 \cos(2\pi h(t + \phi))) \quad \text{y} \quad \kappa(t) = \beta_0(1 + \beta_1 \sin(2\pi h(t + \phi))),$$

donde  $\beta_0 \geq 0$  es el parámetro de transmisión,  $\beta_1$  mide la amplitud de la variación estacional en la transmisión,  $h$  es la frecuencia de los ciclos estacionales y  $\phi$  es el cambio de fase.

Algunas de las formas de la función  $\varphi_1(M)$  propuestas en la literatura son la función tipo Michaelis-Menten  $f(M) = cM/(dM + 1)$  y la función en forma de S tipo Holling II  $f(M) = cM^2/(dM^2 + 1)$ , donde  $c$  y  $d$  son algunas constantes positivas adecuadas.

Consideremos la función de prevalencia de la infección  $g(I) = wI$  como una función lineal, con  $w$  una constante positiva.

En la siguiente sección, estudiaremos la existencia de una órbita periódica no trivial en el modelo SIR, con las diferentes formas funcionales  $\varphi_1(M)$  y  $g(I) = wI$  antes mencionadas.

## 3.2. Existencia de órbitas periódicas

El sistema dinámico (3.2) puede ser analizado en la siguiente región factible acotada

$$\Gamma = \{(S, I, M) \in \mathbb{R}_+^3 : S, I \geq 0, S + I \leq 1 - \varphi_0, 0 \leq M \leq w\}.$$

Además, la región  $\Gamma$  es positivamente invariante con respecto al modelo (3.2), ver [24], Prop. 3.1.

El sistema (3.2) siempre tiene el punto de equilibrio libre de enfermedad

$$(S_0, I_0, M_0) = (1 - \varphi_0, 0, 0). \quad (3.3)$$

Cuando  $\kappa$  es constante, el modelo (3.2) el tiene número reproductivo vacunado  $R_v$  dado por (ver [25, 27])

$$R_v = \frac{(1 - \varphi_0)\kappa}{\nu + \mu} = (1 - \varphi_0)R_0.$$

Para el caso de la forma sinusoidal  $\kappa(t)$ , el número reproductivo vacunado para el sistema (3.2) es (ver [25, 27])

$$R_v := \frac{(1 - \varphi_0)\bar{\kappa}}{\nu + \mu}, \text{ con } \bar{\kappa} := \frac{1}{T} \int_0^T \kappa(t) dt, \quad (3.4)$$

y

$$\kappa(t) = \bar{\kappa} + \kappa_0(t), \text{ donde } \int_0^T \kappa_0(t)dt = 0.$$

De esta forma, tenemos un  $R_v$  donde todos sus parámetros son contantes. Este número lo usaremos mas adelante.

Para la prueba de la existencia de órbitas periódicas del sistema epidémico  $SIR$  (3.2), consideramos  $g(I) = wI$  y obtenemos

$$\begin{aligned} S' &= \mu(1 - \varphi_0) - \mu\varphi_1(M) - \kappa(t)SI - \mu S, \\ I' &= \kappa(t)SI - (\nu + \mu)I, \\ M' &= awI - aM. \end{aligned} \tag{3.5}$$

Mostraremos la existencia de soluciones periódicas del sistema (3.5) siguiendo un proceso análogo al capítulo anterior, para ello, dado  $\lambda \in [0, 1]$  definimos la homotopía siguiente

$$\begin{aligned} S' &= \mu(1 - \varphi_0) - \mu\varphi_1(M) - \kappa_\lambda SI - \mu S, \\ I' &= \kappa_\lambda SI - (\nu + \mu)I, \\ M' &= awI - aM, \end{aligned} \tag{3.6}$$

donde  $\kappa_\lambda := \bar{\kappa} + \lambda\kappa_0(t)$ .

Ahora, necesitamos reformular el problema en un entorno funcional. Para ello, consideramos los siguientes espacios de Banach

$$\mathcal{C}_T^l := \{(S, I, M) : S, I, M \in C^l(\mathbb{R}, \mathbb{R}), S(t+T) = S(t), I(t+T) = I(t), M(t+T) = M(t)\},$$

para  $l = 0, 1$ .

Con esto establecemos los operadores  $L : \mathcal{C}_T^1 \rightarrow \mathcal{C}_T^0$  y  $N_\lambda : \mathcal{C}_T^0 \rightarrow \mathcal{C}_T^0$  dados por

$$L(S, I, M) := (S' + \mu S, I' + (\nu + \mu)I, M' + aM), \tag{3.7}$$

y

$$N_\lambda(S, I, M) := (\mu(1 - \varphi_0) - \mu\varphi_1(M) - \kappa_\lambda SI, \kappa_\lambda SI, awI). \tag{3.8}$$

Como  $L$  es invertible, definimos

$$P_\lambda(S, I, M) := (S, I, M) - L^{-1} \circ N_\lambda(S, I, M). \quad (3.9)$$

Como  $\mathcal{C}_T^1$  está compactamente encajado en  $\mathcal{C}_T^0$ , podemos pensar que  $L^{-1}$  está definido de  $\mathcal{C}_T^0$  a  $\mathcal{C}_T^0$ , por lo tanto,  $P_\lambda = I - L^{-1} \circ N_\lambda : \mathcal{C}_T^0 \rightarrow \mathcal{C}_T^0$  es un operador compacto. Por consiguiente, (3.9) es la reformulación funcional del problema (3.6); en particular, soluciones periódicas de (3.6) corresponden a ceros de  $P_\lambda$ .

Consideremos los siguientes conjuntos abiertos

$$D := \{(S, I, M) \in \mathcal{C}_T^0 : S > 0, I > 0, S + I < 1 - \varphi_0, 0 < M < w\}$$

y

$$Q := \{(S, I, M) \in D : \min_{[0, T]} S(t) < r(1 - \varphi_0)\},$$

para un  $r$  fijo.

Ahora bien, el siguiente resultado nos dice que  $P_\lambda$  es admisible.

**Lema 3.2.1.** *Si  $R_v > 1$  y  $r$  es tal que  $\frac{1}{R_v} < r < 1$  entonces para cualquier  $\lambda \in [0, 1]$  no existen soluciones periódicas  $(S, I, M)$  de (3.6) en  $\partial Q$ .*

*Demostración.* Notemos que los mismos argumentos en [22, Lema 1] prueban que  $(S_0, I_0, M_0)$  es la única solución de (3.6) enteramente contenida en  $\partial D$  para cualquier  $\lambda \in [0, 1]$ .

En efecto, consideremos una solución  $(S, I, M)$  en  $\partial D$ , los argumentos en [22] aplican directamente a las variables  $S, I$ . Para que  $(S, I, M)$  sea una solución que esté completamente contenida en  $\partial D$ , precisamos establecer que  $M(t) = w$  o  $M(t) = 0$  para todo  $t$ .

En el primer caso, si  $M(t) = w$  entonces de la tercera ecuación de (3.6) tenemos que  $I(t) = 1$ , lo cual contradice que  $I(t) \leq (1 - \varphi_0) < 1$ , por lo que  $M(t) \neq 0$ . En el otro caso,  $M(t) = 0$  la única posibilidad (por el Teorema de existencia y unicidad) es que  $(S, I, M)(t) = (1 - \varphi_0, 0, 0)$ , esto concluye lo supuesto.

Por otro lado, si existe  $(S, I, M) \in \partial Q$ , entonces  $(S, I, M) \notin \partial D$  así que

$$(S, I, M) \in D \text{ y } S(t) \geq r(1 - \varphi_0), \forall t. \quad (3.10)$$

Integrando la segunda ecuación en (3.6) en el intervalo  $[0, T]$ , tenemos que

$$\int_0^T \frac{I'}{I} dt + (\nu + \mu)T = \int_0^T \kappa_\lambda S dt,$$

pero  $\int_0^T \frac{I'}{I} dt = 0$  ya que  $I$  es  $T$ -periódica; y usando la desigualdad (3.10) obtenemos

$$\nu + \mu = \frac{1}{T} \int_0^T \kappa_\lambda S dt \geq r(1 - \varphi_0)\bar{\kappa}.$$

Además, de la hipótesis tenemos

$$\nu + \mu \geq r(1 - \varphi_0)\bar{\kappa} > \bar{\kappa}(1 - \varphi_0) \frac{1}{R_v} = \nu + \mu, \quad (3.11)$$

lo cual es una contradicción.  $\square$

El siguiente lema nos da condiciones para la existencia de un punto de equilibrio endémico del sistema (3.6).

**Lema 3.2.2.** *Cuando  $\lambda = 0$  y bajo las siguientes condiciones  $R_v > 1$ ,*

$$\nu + aw < a \text{ y } \beta(1 - \varphi_0) + \mu\theta < a, \quad (3.12)$$

*el sistema (3.6) tiene una única órbita periódica  $(S_1, I_1, M_1)$  en el interior de  $\Gamma$ , dada por*

$$S_1 = \frac{\nu + \mu}{\bar{\kappa}}, \quad M_1 = wI_1,$$

*donde  $I_1$  es la única solución positiva de*

$$\mu(1 - p_0) - \mu p_1(wI_1) - \frac{\mu + \nu}{\bar{\kappa}}(\mu + \bar{\kappa}I_1) = 0.$$

Esto fue demostrado en [24, Teorema 4.2].

El siguiente resultado nos determina que el grado de  $P_0$  en  $Q$  es distinto de cero.

**Lema 3.2.3.** *Bajos las condiciones (3.12) y  $R_v > 1$ , el  $\deg(P_0, Q) \neq 0$ .*

*Demostración.* Por el Lema 3.2.2,  $(S_1, I_1, M_1)$  es la única solución periódica de  $P_0(S, I, M) = 0$  en  $Q$ . Entonces, para establecer que  $\deg(P_0, Q) \neq 0$  solo precisamos probar que  $DP_0(S_1, I_1, M_1)$  es invertible.

Como  $P_0$  es una perturbación compacta de la identidad y considerando el Teorema de la alternativa Fredholm (ver A.4), es suficiente probar que

$$Ker(DP_0(S_1, I_1, M_1)) = \{0\}.$$

Para ello, tomemos  $(Z_1, Z_2, Z_3) \in \mathcal{C}_T^0$  tal que  $(Z_1, Z_2, Z_3) \in Ker(DP_0(S_1, I_1, M_1))$  y por definición de  $P_0$  tenemos que

$$L(Z_1, Z_2, Z_3) = DN_0(S_1, I_1, M_1)(Z_1, Z_2, Z_3). \quad (3.13)$$

Por otro lado, usando el operador  $L$  dado en (3.7) se tiene que

$$L(Z_1, Z_2, Z_3) = (Z'_1 + \mu Z_1, Z'_2 + (\nu + \mu)Z_2, Z'_3 + aZ_3), \quad (3.14)$$

y de la definición del operador  $N_\lambda$  dado en (3.8) con  $\lambda = 0$ , obtenemos que

$$N_0(S_1, I_1, M_1) = (\mu(1 - \varphi_0) - \mu\varphi_1(M) - \bar{\kappa}SI, \bar{\kappa}SI, awI),$$

con su respectiva derivada

$$DN_0(S_1, I_1, M_1)(Z_1, Z_2, Z_3) = (-\varphi'_1(M_1)Z_3 - \bar{\kappa}(S_1Z_2 + I_1Z_1), \bar{\kappa}(S_1Z_2 + I_1Z_1), awZ_2). \quad (3.15)$$

Al sustituir (3.14) y (3.15) en (3.13) obtenemos el sistema siguiente

$$\begin{aligned} (Z'_1, Z'_2, Z'_3) &= (-\mu Z_1 - \mu\varphi'_1(M_1)Z_3 - \bar{\kappa}(S_1Z_2 + I_1Z_1), -(\nu + \mu)Z_2 \\ &\quad + \bar{\kappa}(S_1Z_2 + I_1Z_1), -aZ_3 + awZ_2). \end{aligned}$$

Reescribiendo el sistema anterior en forma matricial y sustituyendo  $S_1$ , tenemos

$$\begin{pmatrix} Z'_1 \\ Z'_2 \\ Z'_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(\mu + \bar{\kappa}I_1) & -(\nu + \mu) & -\mu\varphi'_1(M_1) \\ \bar{\kappa}I_1 & 0 & 0 \\ 0 & aw & -a \end{pmatrix} \begin{pmatrix} Z_1 \\ Z_2 \\ Z_3 \end{pmatrix} \quad (3.16)$$

Denotando por  $A = (a_{ij})$  la matriz anterior, el polinomio característico esta dado

por

$$p(\lambda) = -\lambda^3 + tr(A)\lambda^2 - m\lambda + \det(A), \quad (3.17)$$

donde  $m := M_{11} + M_{22} + M_{33}$ , es la suma de los menores de los elementos de la diagonal principal.

Además, los coeficientes del polinomio característico están dados por las siguientes expresiones

$$tr(A) = -(\mu + \bar{\kappa}I_1 + a), \quad (3.18)$$

$$\det(A) = -\bar{\kappa}I_1 \begin{vmatrix} -(\nu + \mu) & -\mu\varphi_1'(M_1) \\ aw & -a \end{vmatrix} = -\bar{\kappa}I_1[a(\nu + \mu) + aw\mu\varphi_1'(M_1)] \quad (3.19)$$

y

$$m = \begin{vmatrix} 0 & 0 \\ aw & -a \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} -(\mu + \bar{\kappa}I_1) & -\mu\varphi_1'(M_1) \\ 0 & -a \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} -(\mu + \bar{\kappa}I_1) & -(\nu + \mu) \\ \bar{\kappa}I_1 & 0 \end{vmatrix}.$$

Este último coeficiente se puede escribir de la forma

$$m = (\mu + \bar{\kappa}I_1)a + \bar{\kappa}I_1(\nu + \mu) = \bar{\kappa}I_1(\nu + \mu + a) + a\mu. \quad (3.20)$$

Notemos que  $tr(A)$ ,  $-m$  y  $\det(A)$  son negativos, de esta manera todos los coeficientes del polinomio característico son negativos; por lo tanto, para aplicar el Lema A.2.4 precisamos verificar que

$$tr(A)(-m) - \det(A)(-1) > 0. \quad (3.21)$$

En este sentido,

$$\begin{aligned} tr(A)(-m) + \det(A) &= (\mu + \bar{\kappa}I_1 + a)[\bar{\kappa}I_1(\nu + \mu + a) + a\mu] \\ &\quad - \bar{\kappa}I_1[a(\nu + \mu) + aw\mu\varphi_1'(M_1)] \\ &= (\mu + \bar{\kappa}I_1)[\bar{\kappa}I_1(\nu + \mu + a) + a\mu] + a^2(\bar{\kappa}I_1 + \mu) - \bar{\kappa}a\mu w I_1 \varphi_1'(M_1). \end{aligned} \quad (3.22)$$

De (3.12) resulta que  $aw < a$  y  $\mu\theta < a$ , usando esta observación y la condición

$\varphi'_1(M_1) < \theta$ , llegamos a la siguiente desigualdad

$$-\bar{\kappa}I_1a^2 < -\bar{\kappa}I_1aw\mu\varphi'_1(M_1), \quad (3.23)$$

la cual es suficiente para mostrar que la desigualdad (3.21) se satisface. Por el Lema A.2.4, el polinomio característico del sistema (3.16) es Hurwitz. Por lo tanto, el sistema lineal (3.16) no tiene órbitas periódicas diferentes a la solución trivial.  $\square$

Considerando los resultados previos, podemos demostrar la existencia de una solución periódica endémica del sistema (3.5), como lo enunciamos en el siguiente teorema.

**Teorema 3.2.4.** *Bajo las condiciones (3.12) y  $R_v > 1$ , el sistema (3.5) admite una solución periódica (endémica) no trivial.*

*Demostración.* Del Lema 3.2.1 obtenemos que  $P_\lambda$  es una homotopía admisible y del Lema 3.2.3 tenemos que  $\deg(P_0, Q) \neq 0$ , entonces la invarianza del grado de Leray-Schauder bajo homotopías nos asegura que  $\deg(P_1, Q) \neq 0$  (Ver (A.3)), de esta manera, el sistema (3.5) admite una solución periódica no trivial (endémica).  $\square$

Por otra parte, pensando en una enfermedad con variación estacional y con la que los infectados no adquieren ningún tipo de inmunidad, consideramos el siguiente modelo SISM (susceptibles, infectados, susceptibles) con dependencia de la información

$$\begin{aligned} S'(t) &= \mu(1 - \varphi_0) - \mu\varphi_1(M) - \kappa(t)SI - \mu S + \nu I, \\ I'(t) &= \kappa(t)SI - (\nu + \mu)I, \\ M'(t) &= awI - aM. \end{aligned} \quad (3.24)$$

Para este modelo, haciendo algunas pocas modificaciones triviales, los argumentos anteriores son válidos. En este orden de ideas, se sigue el siguiente teorema

**Teorema 3.2.5.** *Bajos las condiciones (3.12) y  $R_v > 1$  entonces el sistema (3.24) admite soluciones periódicas no triviales.*

### 3.3. Simulaciones numéricas

En esta sección, presentamos simulaciones numéricas para ilustrar nuestros hallazgos matemáticos de la sección anterior.

Para el modelo *SISM* (3.25), consideramos una función de cobertura tipo Michaelis-Menten

$$\begin{aligned} S' &= \mu(1 - \varphi_0) - \mu(1 - \varphi_0 - \epsilon_1) \frac{dM}{dM + 1} - \kappa(t)SI - \mu S + \nu I, \\ I' &= \kappa(t)SI - (\nu + \mu)I, \\ M' &= awI - aM. \end{aligned} \tag{3.25}$$

Con el propósito de hacer las simulaciones, fijamos un conjunto de valores de parámetros como en [24]:  $\mu = 1/52 * 75$  semanas<sup>-1</sup>,  $\varphi_0 = 0.75$ ,  $d = 5000$ ,  $\epsilon_1 = 0.01$  and  $\theta \approx (1 - \varphi_0 - \epsilon_1)d = 1200$  excepto los siguientes valores  $\nu = 1/2$  semanas<sup>-1</sup>,  $a = 0.9$  y  $w = 0.1$ . Por su parte, la función de incidencia está determinada por

$$\kappa(t) = 2.295 - 1.8 \cos(2\pi t).$$

Con los parámetros antes fijados, tenemos que se cumplen las condiciones

- $R_v = 1.15 > 1$ ,
- $\nu + aw = 0.59 < a$ ,
- $\beta(1 - \varphi_0) + \mu\theta = 0.882 < a$ ,

necesarias para garantizar la existencia de una solución periódica gracias al Teorema 3.2.5.

La Figura 3.1, muestra las gráficas de la solución del sistema (3.25). En estas gráficas, podemos notar que la solución es periódica, lo que ejemplifica el resultado del teorema presentado en la sección anterior. El hecho de que podamos evidenciar dicha solución periódica nos hace inferir que esta solución es estable.

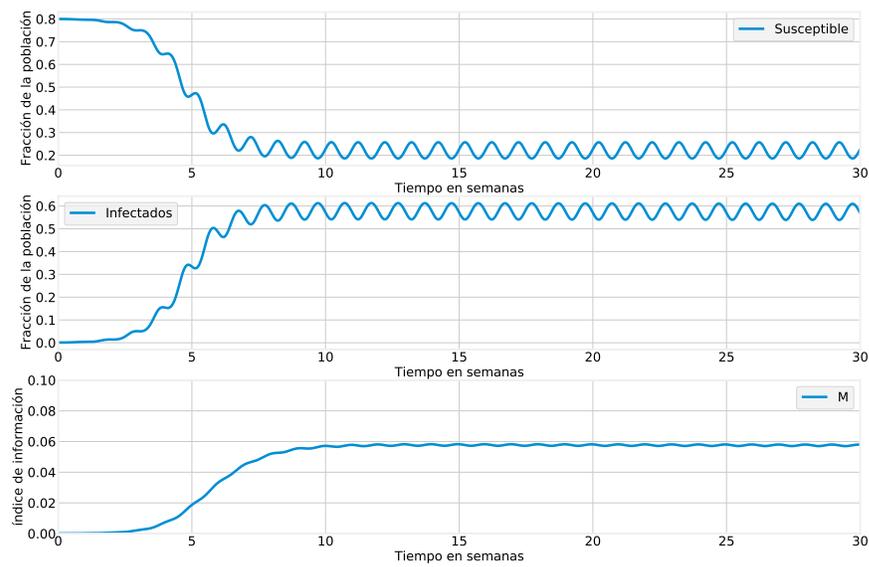


Figura 3.1: Simulaciones de Modelo SISM (3.25) con las condiciones iniciales son  $S_0 = 0.8$ ,  $I_0 = 0.001$ , y  $M_0 = wI_0$ .

---

## Capítulo 4

# Modelos epidemiológicos aplicados al Covid

La pandemia actual del coronavirus SARS-COV-2 causante de la enfermedad denominada COVID-19, surgió en Wuhan, provincia de Hubei en China a finales del año 2019 y rápidamente se propagó por el mundo [41–48]. Esta enfermedad fue declarada como pandemia por la OMS el 11 de Marzo de 2020 [44]. En México, el primer caso se registró el 27 de febrero y se ha propagado a todos los estados del país. Los primeros días del brote, el crecimiento de la población infectada con el coronavirus fue lento, consistiendo básicamente en connacionales y extranjeros que regresaban a territorio nacional después de haberse encontrado en los países donde el brote ya había alcanzado un crecimiento exponencial de casos infecciosos confirmados. Al 20 de abril, el brote de COVID19 no había alcanzado la fase 3 de crecimiento en México.

En contraste, en estas fechas, la pandemia se estima controlada en China, donde una serie de medidas fuertes fueron adoptadas por la población, lo que permitió *aplanar la curva*. Además, de la realización masiva de pruebas y la puesta en cuarentena de los pacientes encontrados infecciosos, la restricción social de la población en general ha sido un ingrediente clave en el control de la enfermedad. Con más o menos rigor, este esquema de cuarentena generalizada fue adoptada incluso en Italia [49] y España, países europeos que vieron rebasados sus sistemas de salud por acatar medianamente y a destiempo estas disposiciones. En América Latina, un esquema

similar se adoptó nominalmente en Brasil [50]. México optó por un esquema centinela de vigilancia del crecimiento de la enfermedad en el país, además de adoptar una política de intensificación de la cuarentena para toda la población conforme pasan las semanas. Las pruebas se realizan en 1 de cada 10-20 pacientes sospechosos. Se estima que por cada caso reportado oficialmente, habría en el país al menos 8 casos más, a quienes no se realizó la prueba.

En este capítulo, repasaremos parte del trabajo hecho desde inicios de la pandemia en México, por parte de Dr. Osvaldo Osuna, Dr. Alfredo Raya y mi persona en función de colaboración del IFM y UMSNH con la secretaria de salud del estado de Michoacán. Para ello, presentamos y ajustamos modelos sencillos para describir este fenómeno, es importante remarcar que no pretendemos modelos sofisticados que consideren aspectos e interrelaciones complejas de esta enfermedad, sino manipular modelos básicos ya conocidos en la literatura para conocer la actualidad y proyecciones a mediano y corto plazo de la epidemia en México y más específicamente en el estado de Michoacán. Primero, presentamos un modelo epidemiológico SIQR, que es una variación al modelo presentado en el capítulo 2, utilizamos los datos de los casos confirmados en los primeros días para determinar el valor de los parámetros. También, presentamos el modelo logístico y Hubert con sus respectivos ajustes a los datos (Michoacán y México) en fases tempranas y actuales de la epidemia.

## 4.1. Modelo SIQR

Para describir la evolución de la pandemia Covid-19, usamos una simplificación del modelo SIQR (2.2) presentado en el capítulo 3, denotamos por  $N$  la población total la cual asumiremos constante ver [3], [4]. Las ecuaciones diferenciales del modelo son

$$\begin{aligned}
 S' &= -\frac{\beta}{N}SI, \\
 I' &= \frac{\beta}{N}SI - (\alpha + \eta)I, \\
 Q' &= \eta I - \gamma Q, \\
 R' &= \gamma Q + \alpha I,
 \end{aligned}
 \tag{4.1}$$

donde  $\beta$  representa la tasa de transmisión,  $\alpha$  es la tasa de recuperación de individuos asintomáticos y  $\eta$  cuantifica la detección de nuevos casos. Finalmente,  $\gamma$  es la tasa de recuperación o muerte.

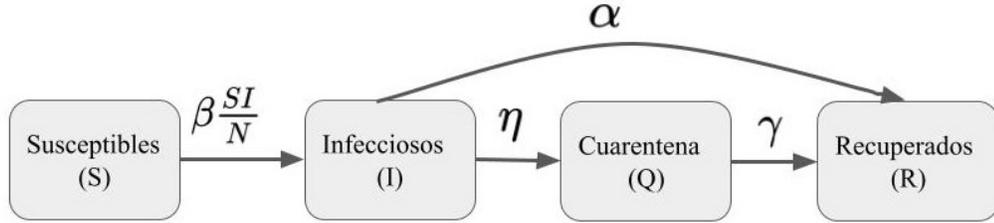


Figura 4.1: Diagrama del modelo SIQR para el COVID-19

#### 4.1.1. Simulaciones a inicios de la pandemia

El primer caso confirmado en México fue el día 27 de febrero de 2020, posteriormente los datos oficiales de casos confirmados son principalmente asociados a casos importados y se nota un comportamiento lento. Así, en la etapa inicial de la epidemia podemos suponer que el número de infectados es pequeño y en consecuencia  $S \approx N$ , por lo que la segunda ecuación del sistema (4.1) puede aproximarse por

$$\frac{dI}{dt} = [\beta - (\alpha + \eta)]I, \quad (4.2)$$

y puede resolverse directamente, resultando

$$I(t) = I(0) \exp[(\beta - \alpha - \eta)t]. \quad (4.3)$$

Como fue observado en [49], el número de individuos que ha sido confirmado como positivos y puestos en aislamiento (generalmente reportados en estadísticas oficiales) corresponde a  $Q + R$ . Ahora, de las dos últimas ecuaciones en (4.1), se obtiene

$$\frac{d(Q + R)}{dt} = (\alpha + \eta)I, \quad (4.4)$$

sustituyendo la expresión (4.3) en (4.4) e integrando obtenemos

$$(Q + R)(t) = \frac{(\alpha + \eta)I_0}{\beta - (\alpha + \eta)} (e^{(\beta - (\alpha + \eta))t} - 1). \quad (4.5)$$

Para lograr una aproximación de los parámetros del modelo (4.1), primero usamos la expresión (4.5) y ajustamos en base a las estadísticas oficiales de la Secretaría de Salud del país.

Considerando la ecuación (4.5), realizamos un ajuste de mínimos cuadrados de los datos de infectados confirmados a la función  $f(t) = (a/b)(e^{bt} - 1)$ . En relación a la ecuación (4.5), podemos hacer la identificación  $a = (\alpha + \eta)I_0$  y  $b = \beta - (\alpha + \eta)$ , dicho ajuste nos da como resultado  $a = 9.94$  y  $b = 39.677$ . Por lo tanto, tenemos que

$$(\alpha + \eta)I_0 = 9.94 \quad (4.6)$$

y

$$\beta - (\alpha + \eta) = 39.67. \quad (4.7)$$

Este ajuste de parámetros fue realizado utilizando la función *curve\_fit* del paquete *scipy*, que utiliza el método de mínimos cuadrados para ajustar una función a los datos. Además, los datos utilizados fueron de los casos confirmados desde inicio de la pandemia en México al día 30 de abril de 2020.

La tasa de detección de nuevos casos está dada por el parámetro

$$\eta = \frac{\delta}{\tilde{\tau}}, \quad (4.8)$$

donde  $\tilde{\tau}$  representa el tiempo que tarda un infectado en mostrar síntomas. Este tiempo es de aproximadamente  $\tilde{\tau} = 5$  días, así obtenemos  $\eta = \delta * 0.2$  (unidades 1/días). Adicionalmente,  $\delta$  representa la fracción de individuos que entran al compartimento  $Q$ . Además, la cantidad de mexicanos que se realizaron pruebas a principios de la pandemia eran muy pocos, por lo que podemos suponer que solo el 10% de los individuos infectados se hacen la prueba del Covid después de 5 días de haber contraído la enfermedad. Por esta razón, tenemos que

$$\eta = 0.15 * 0.2 = 0.03. \quad (4.9)$$

Por otro lado, el número de casos confirmados se mantuvo constante algunos días y comenzó a crecer rápidamente desde el 11 de marzo de 2020, hasta ese día solo se habían confirmado 8 casos. Por esta razón, tomamos el número inicial de casos como  $I_0 = 8$ . Entonces, sustituyendo  $I_0 = 8$  y (4.9) en las relaciones (4.6) y (4.7) obtenemos

$$\beta = 0.181 \quad y \quad \alpha = 0.079. \tag{4.10}$$

Finalmente, consideramos  $\gamma = 0.06$  el inverso del tiempo promedio que se considera que tarda una persona en recuperarse. De esta manera, obtenemos el siguiente conjunto de parámetros

$$\beta = 0.181, \quad \eta = 0.03, \quad \gamma = 0.06, \quad \alpha = 0.079. \tag{4.11}$$

Con el conjunto de parámetros (4.11) y las condiciones iniciales  $(S_0, I_0, Q_0, R_0) = (127.7792.286, 11, 0, 0)$  integramos numéricamente el sistema (4.1) y obtenemos las figuras 4.2 y 4.3.

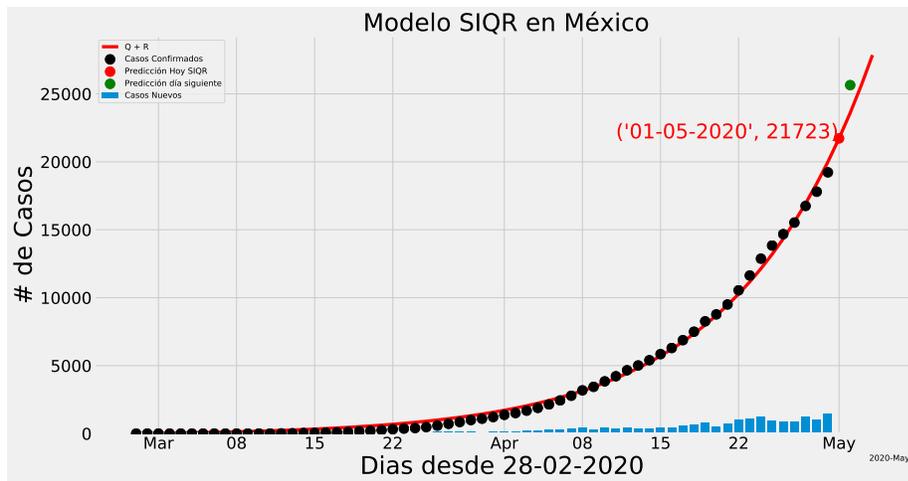


Figura 4.2: Simulación de un modelo SIQR para México en los primeros 63 días.

En la figura 4.2, la curva roja  $Q + R$  se ajusta adecuadamente a los casos confirmados para México, esto nos permite tener una proyección a corto plazo de como crecerán los casos confirmados.

Uno de los desequilibrios que han surgido en la mayoría de los países afectados

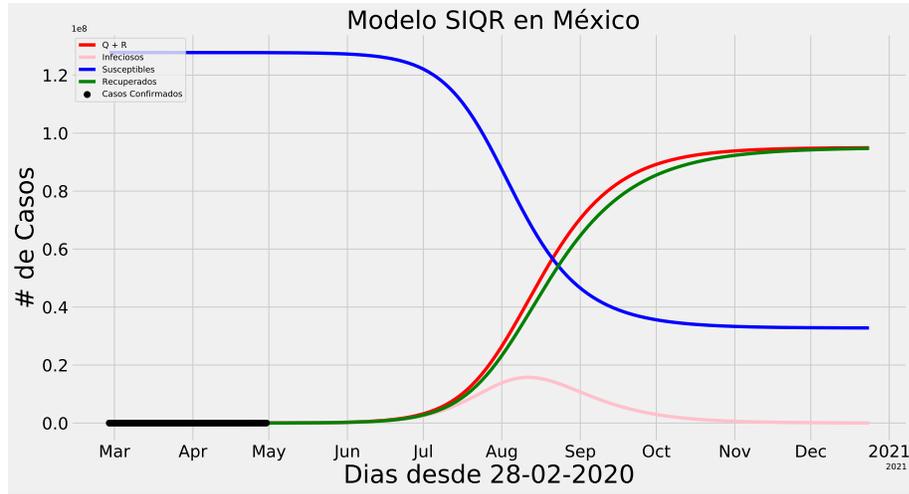


Figura 4.3: Simulación del modelo SIQR (4.1) para México con los parámetros (4.11)

por el COVID-19, es la incompatibilidad entre los individuos infectados confirmados (estadísticas oficiales) y los infecciosos no identificados. Para abordar este aspecto, en la literatura [50] se propone estudiar la siguiente relación  $I/Q$  entre los infecciosos totales y los confirmados puestos en cuarentena.

En este sentido, al inicio del brote epidemiológico el número de infectados es aproximado por la expresión (4.3). Considerando la ecuación para  $Q$  en (4.1) y usando la estimación para  $I$ , obtenemos la ecuación para  $Q$

$$Q' = \eta I(0) \exp[(\beta - \alpha - \eta)t] - \gamma Q,$$

de donde podemos obtener una solución aproximada, dada por

$$Q(t) \approx \frac{\eta I(t)}{\gamma + \beta - (\alpha + \eta)},$$

lo cual produce

$$\frac{I}{Q} \approx \frac{\gamma + \beta - (\alpha + \eta)}{\eta}. \quad (4.12)$$

Usando los valores estimados de los parámetros de (4.1) para México, obtenemos

$$\frac{I}{Q} \approx 7.12. \tag{4.13}$$

Este resultado indica que por cada paciente en cuarentena (positivo a Covid - 19 detectado) tenemos al menos siete individuos infecciosos en la población que no se han detectado.

Por otro lado, podemos replicar el estudio para el estado de Michoacán. En este sentido, al hacer el ajuste de los casos confirmados a la función  $f(t) = (a/b)(e^{bt} - 1)$  tenemos

$$a = 1.65 \quad b = 14.37, \tag{4.14}$$

para así obtener el siguiente conjunto de valores para los parámetros

$$\beta = 0.201 \quad \alpha = 0.117, \quad \eta = 0.03, \quad \gamma = 0.06. \tag{4.15}$$

Con el conjunto de parámetros (4.15) y las condiciones iniciales  $(S_0, I_0, Q_0, R_0) = (4.749.000, 12, 0, 0)$  integramos numéricamente el sistema (4.1) y obtenemos las figuras 4.2 y 4.3.

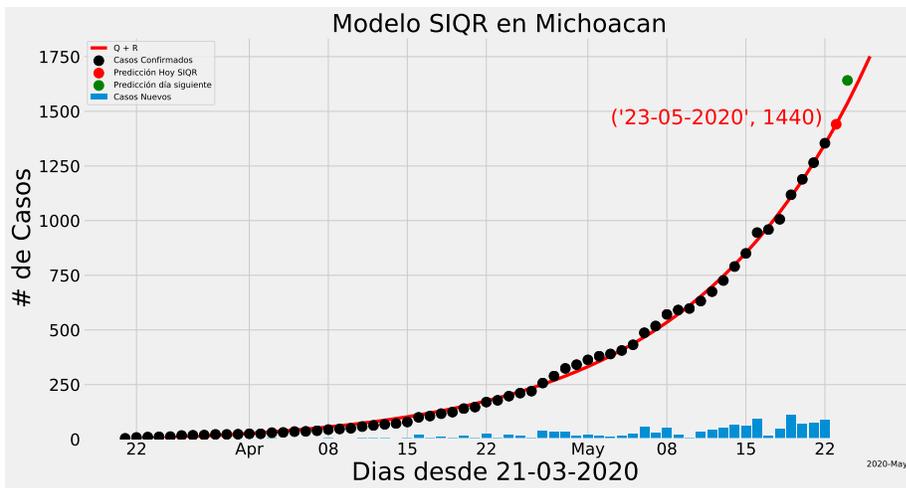


Figura 4.4: Simulación de un modelo SIQR para Michoacán en los primeros 63 días.

En las figuras 4.2 y 4.4, la curva roja  $Q + R$  se ajusta adecuadamente a los casos

confirmados para México y Michoacán, esto nos permite tener una proyección a corto plazo de la evolución de los casos confirmados en dichos lugares.

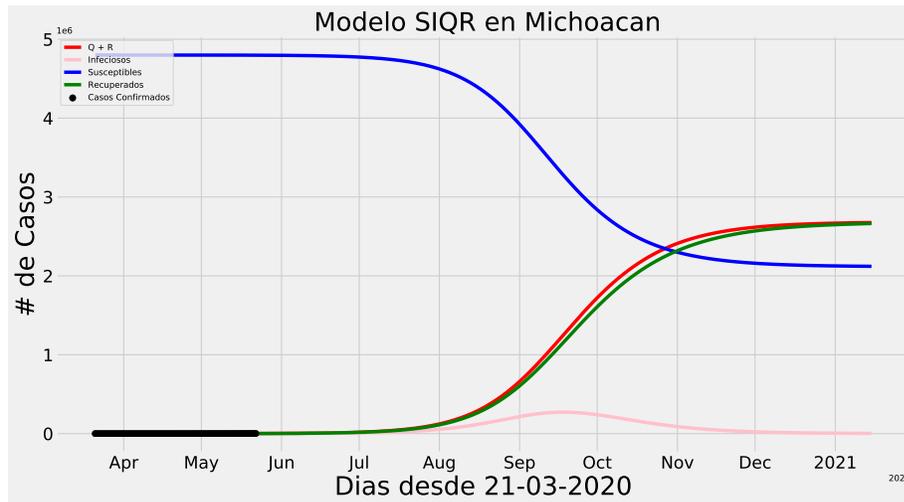


Figura 4.5: Simulación del modelo SIQR (4.1) para Michoacán con los parámetros (4.15)

### 4.1.2. Simulaciones a tiempos actuales

Las medidas tomadas por el gobierno local y nacional afectaron el comportamiento de la epidemia y por tanto, nuestra simulación presentada en la figura 4.3 se aleja de la realidad actual. En este sentido, podemos hacer una estimación de los parámetros para el modelo (4.1) en diversos períodos de tiempo, para así obtener un mejor ajuste a los diversos brotes epidémicos. Para este propósito haremos el ajuste de los parámetros con los datos de los casos activos. Los casos activos se pueden inferir de los casos confirmados reportados, tomando en cuenta que una persona es considerada recuperada luego de haber pasado 15 días.

La estimación de los parámetros para el modelo (4.1) en Michoacán, se realizará en tres períodos de tiempo. Estos períodos son

1. Del 21-03-2020 al 15-07-2020. En este período, comienza nuestro primer brote epidémico que tuvo su máximo de casos activos a mediados de junio de 2020.

2. Del 16-07-2020 al 30-11-2020. En el mes de junio de 2020, el gobierno estatal decretó la nueva normalidad, flexibilizando las medidas de aislamiento y permitiendo la reapertura de diversos comercios, esto trajo como consecuencia un nuevo brote epidémico en el estado.
  
3. Del 01-12-2020 al 26-06-2021. Al llegar la época decembrina, surge un nuevo brote aún más grande que los anteriores.

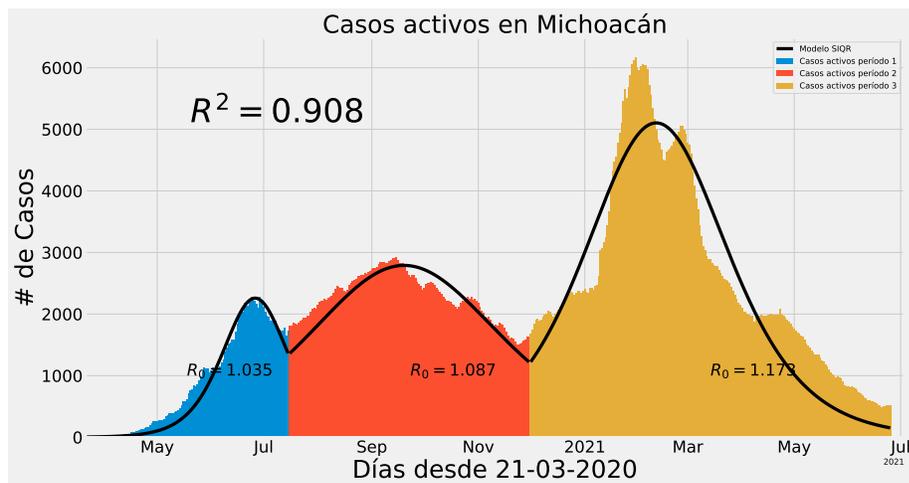


Figura 4.6: Gráfica de  $I$  del modelo (4.1) para 3 períodos de tiempo.

La figura 4.6, muestra la curva  $I$  del sistema (4.1) con los parámetros obtenidos en cada uno de los períodos antes nombrados, así como el  $R_0$  respectivo a cada período. Se puede notar, que el  $R_0$  en cada uno de los períodos de tiempo es mayor a 1 y además su comportamiento es creciente.

La elección de los períodos fue de suma importancia para obtener un ajuste adecuado y poder tener proyecciones a mediano y corto plazo de la epidemia en el estado de Michoacán en los últimos meses.

En la siguiente sección, usaremos otro modelo para estudiar el comportamiento de la epidemia en México y Michoacán. También usaremos diversos períodos de tiempo.

## 4.2. Modelo Logístico

En esta sección, utilizaremos el modelo logístico presentado por Verhulst (1937) dado por la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{dN}{dt} = rN \left( 1 - \frac{N}{K} \right), \quad (4.16)$$

donde los parámetros  $r$  y  $K$  son constantes positivas y se les puede dar un significado biológico.

La ecuación logística proporciona un buen modelo para el crecimiento exponencial e incluye el llamado mecanismo de saturación que conduce al equilibrio donde la población se satura. La solución de la ecuación no lineal de primer orden (4.16), está dada por

$$N(t) = \frac{N_0 e^{rt}}{1 + \frac{N_0}{K}(e^{rt} - 1)}, \quad (4.17)$$

donde  $t$  es el tiempo medido en alguna unidad específica,  $r$  es la tasa de crecimiento y  $K$  la capacidad de carga. En cuanto a bacterias o virus,  $K$  representa el número máximo de individuos que pueden infectarse. Esta ecuación describe la evolución de una población  $N$  al tiempo  $t$ .

De la ecuación (4.16), podemos observar que  $N' = rN$  cuando  $N$  es pequeño y que  $N' = 0$  cuando  $N$  está cerca de  $K$ . En otras palabras, cuando  $N$  es pequeño la población experimenta un crecimiento exponencial, mientras que cuando  $N$  está cerca de  $K$  apenas cambia.

En el contexto del COVID-19, la curva logística (4.17) describe el número total de infectados al tiempo  $t$  y la derivada de esta expresión es el número de infectados por unidad de tiempo y está dado por

$$N'(t) = \frac{e^{rt} r N_0 (K - N_0)}{K \left( 1 + \frac{N_0}{K} (e^{rt} - 1) \right)^2}, \quad (4.18)$$

esta curva tiene forma de campana y es conocida como curva de Hubbert. El máximo de la curva o pico, depende de la tasa de crecimiento  $r$  y la capacidad de carga. Este

se alcanza en

$$t^* = \ln \left( \sqrt[r]{\frac{K}{N_0}} - 1 \right). \quad (4.19)$$

Además, para este tiempo  $t^*$  tenemos la tasa de infectados

$$N'(t^*) = \frac{rK}{4}, \quad (4.20)$$

y el correspondiente número total de infectados

$$N(t^*) = \frac{K}{2}. \quad (4.21)$$

### 4.2.1. Simulaciones a inicios de la pandemia

En esta sección, utilizaremos (4.17) y (4.18) para modelar el desarrollo de la epidemia en México y Michoacán. Primero lo haremos en la fase temprana de la epidemia para mas adelante considerar mas de un brote epidémico.

Ahora, utilizaremos el número de nuevos infectados por día, que es proporcionado por la Secretaría de Salud en México, para estimar los parámetros de (4.17). Esta estimación se hará usando los datos de nuevos infectados por día desde inicios de la pandemia, 28 de febrero de 2020 para México y 21 de marzo de 2020 para Michoacán, hasta el 30 de junio de 2020. En la siguiente tabla, presentamos los valores obtenidos en dicho ajuste para México y Michoacán.

Estimados	México	Michoacán
$r$	0.0566	0.062
$N_0$	624	30
$K$	334408	9475
$t^*$	17-06	21-06
$N(t^*)$	167205	4738
$N'(t^*)$	4741	148
$R^2$ Log	0.998	0.997
$R^2$ Hub	0.943	0.725

Cuadro 4.1: Valores estimados para México y Michoacán desde inicio de la pandemia hasta 30-06-2021.

En la gráfica superior de la figura 4.7, observamos en azul los casos confirmados

por la Secretaría de Salud, mientras que la curva negra es la función (4.17) con los parámetros  $(r, N_0, K) = (0.0566, 624, 334408)$  para México. En la segunda gráfica de la figura 4.7, tenemos los casos nuevos detectados por día y la curva (4.18) con los mismos parámetros. En este orden de ideas, la figura 4.8 ilustra la misma información para Michoacán con sus respectivos valores de los parámetros estimados.

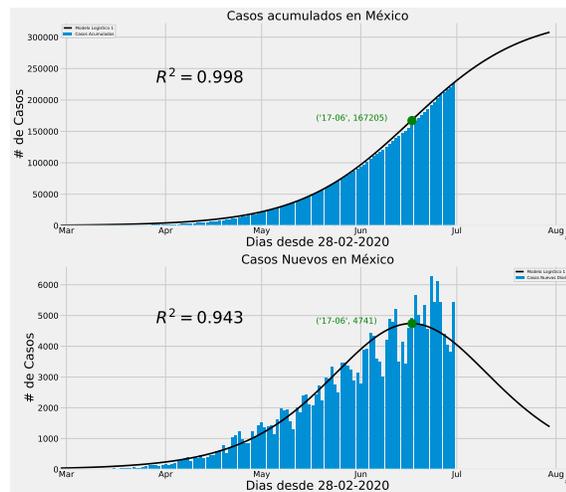


Figura 4.7: Modelo Logístico para México (4.17) y (4.18), con parámetros  $(r, N_0, K) = (0.0566, 624, 334408)$ .

En las figuras 4.7 y 4.8, podemos observar una buena aproximación, en relación a esto, tenemos que  $R^2 = 0.998$  para México y que  $R^2 = 0.997$  para Michoacán. Además, de (4.18) obtenemos  $t^*$  (4.19), lo que nos permite estimar el día donde se espera detectar la mayor cantidad de infectados, siendo para México el día 17 – 06 – 2020 y para Michoacán el día 21 – 06 – 2020. Por otro lado,  $K$  nos permite estimar el máximo de personas contagiadas por Covid-19 en México y Michoacán.

### 4.2.2. Simulaciones a tiempos actuales

Las diversas políticas para el control de la pandemia tomadas por el gobierno local y nacional, así como también el comportamiento de la población a dichas medidas restrictivas, hizo que los máximos en las curvas se desplazaran y/o aparecieran nuevos máximos. En relación a esto, el gobierno de Michoacán presentó medidas conocidas como la nueva normalidad en el mes de junio 2020, que permitieron la apertura

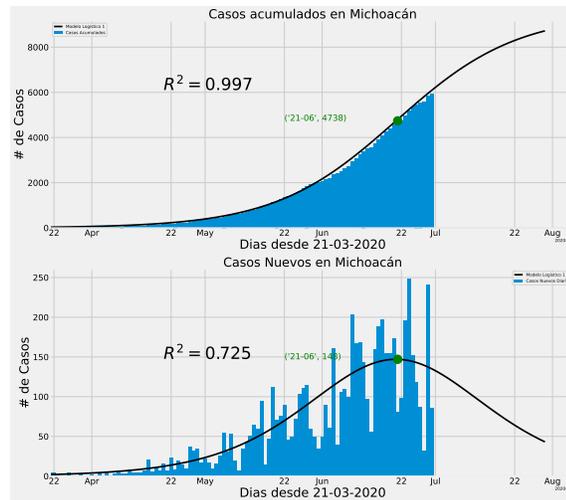


Figura 4.8: Modelo Logístico para Michoacán (4.17) y (4.18), con parámetros  $(r, N_0, K) = (0.062, 30, 9475)$ .

de establecimientos que estuvieron cerrados en los meses anteriores. Esto nos llevó a pensar en hacer ajustes a nuestros modelos en varias períodos de tiempo para obtener un mejor resultado.

En este caso, la estimación de los parámetros de las curvas (4.17) y (4.18) para Michoacán se presentará en los siguientes períodos de tiempo

1. Del 21-03-2020 al 30-06-2020. Para el primer brote epidémico.
2. Del 01-07-2020 al 15-11-2020. Para el segundo brote epidémico.
3. Del 15-11-2020 al 26-06-2021. Para el tercer brote epidémico.

Mientras que para México, consideramos solo dos lapsos de tiempo

1. Del 28-02-2020 al 01-10-2020. Primer brote epidémico nacional.
2. Del 02-10-2020 al 26-06-2021. Segundo brote epidémico nacional.

Vale la pena mencionar, que consideramos distintos períodos de tiempo en México y en Michoacán, debido a que la epidemia no ha tenido un comportamiento homogéneo a nivel nacional. A continuación, presentamos la simulación para estos casos.

En el caso de Michoacán, tenemos la figura 4.9 que ilustra un buen ajuste de las curvas (4.17) y (4.18) a los datos proporcionados por la Secretaría de Salud en los períodos antes mencionados. Esta figura, también nos muestra una proyección de los próximos días, donde podemos observar una tendencia decreciente en la confirmación de nuevos casos. La reapertura de las clases presenciales podría afectar esta tendencia y por ende dar el nacimiento de un nuevo brote epidémico en la región.

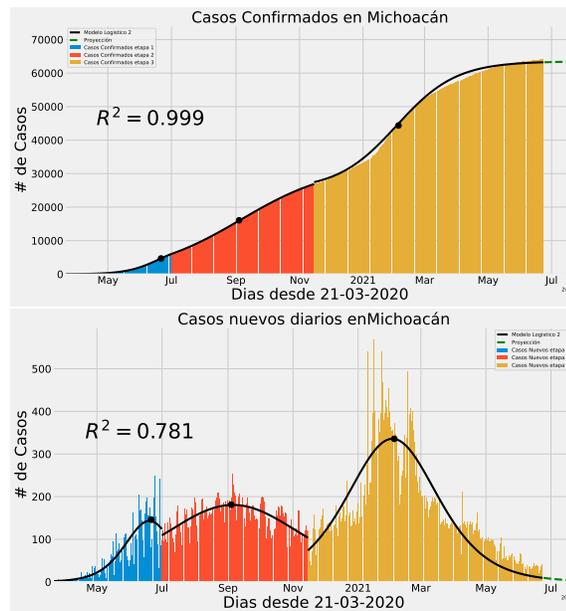


Figura 4.9: Modelo Logístico para Michoacán (4.17) y (4.18).

Por su parte, la figura 4.10 presenta las curvas (4.17) y (4.18) con sus respectivos parámetros ajustados a los casos en México. En esta figura, podemos notar que en el mes de Junio de 2021 hay una tendencia de crecimiento en la confirmación de nuevos casos, esto da indicios a la aparición de un nuevo brote epidémico en el país.

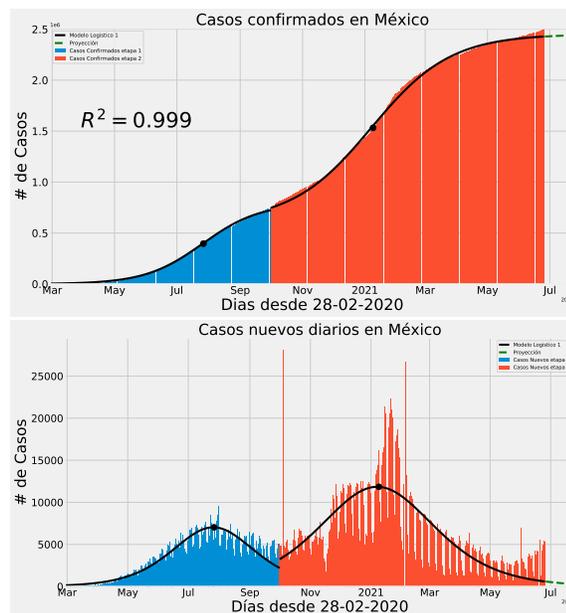


Figura 4.10: Modelo Logístico para México (4.17) y (4.18).

---

# Conclusiones

En esta tesis, estudiamos un sistema epidémico no autónomo que describe las medidas de control y de aislamiento para enfermedades infecciosas con inmunidad temporal y ciclos estacionales. Esta variación estacional puede deberse a factores sociales o relacionados con el clima.

Un problema clásico en ecuaciones diferenciales es probar la existencia de órbitas periódicas. Por lo general, es difícil probar su existencia en sistemas ecuaciones diferenciales ordinarias de dimensiones mayores o igual a tres. Usamos la teoría del grado de Leray-Schauder para demostrar la existencia de una solución endémica periódica no trivial.

En el capítulo 2, establecimos analíticamente la existencia de una órbita endémica periódica en una familia de modelos epidémicos *SIRS* con estrategia de control de aislamiento y variación estacional en una amplia clase de fuerza de infección no lineal  $\beta(t)f(I)$ . Esta fuerza de infección estacional incluye varias funciones especiales no lineales  $f(I)$  y funciones forzadas estacionalmente  $\beta(t)$ . Si  $f(I) = I$ , entonces la tasa de incidencia  $\beta(t)f(I)S$  se convierte en una forma bilineal clásica, y si  $f(I) = I/(1 + kI)$ , entonces la tasa de incidencia describe los efectos saturados, que se propone en [10]. Además,  $f(I) = \ln(1 + kI)$ , entonces la tasa de incidencia es una de las formas propuestas en Briggs y Godfray [51]. La función estacional más común es  $\beta(t) = b_0(1 + b_1 \cos(2\pi(t + \phi)))$ , y propusimos otra forma sinusoidal  $\beta(t) = b_0(1 - b_1 \sin(2\pi f(t + \phi)))$ , donde  $f$  es la frecuencia de los ciclos estacionales.

Un ejemplo de una enfermedad de tipo *SIRS*, es la infección por virus respiratorio sincitial. Utilizamos los parámetros estimados en [9] de esta enfermedad para mostrar evidencia numérica de la existencia de tales soluciones endémicas periódicas mediante simulaciones numéricas de dos modelos epidémicos *SIQRS*.

Finalmente, analizamos la relación entre el modelo  $SIQRS$  y su número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$ . Por un lado, observamos que  $\mathcal{R}_0$  es independiente de los siguientes parámetros: tasa de recuperación ( $\epsilon$ ), tasa de muerte relacionada con la enfermedad ( $\alpha_2$ ) de individuos aislados  $Q$ , y la tasa de pérdida de inmunidad ( $\xi$ ) de las personas recuperadas  $R$ . No es sorprendente que la tasa de recuperación de individuos aislados no afecte la cantidad umbral  $\mathcal{R}_0$ , ya que el modelo  $SIQRS$  asumió que las personas en la clase de aislamiento  $Q$  no infectan a otros y estas personas no son infecciosas cuando salen de la clase de aislamiento. Por otro lado,  $\mathcal{R}_0$  depende del parámetro  $\delta$ , que gobierna la tasa de transferencia de la clase infecciosa a la clase de aislamiento. En la práctica, el parámetro  $\delta$  se controla más fácilmente, ya que es la tasa de aislamiento de los individuos infecciosos. Podemos ver que el período infeccioso efectivo  $1/(\gamma + \delta + d + \alpha_1)$  y el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  disminuyen a medida que aumenta la constante de tasa de aislamiento  $\delta$ . Mediante este resultado, mostramos que los brotes epidémicos estacionales se pueden controlar.

En el capítulo 3, analizamos un modelo  $SIR$  (3.2) estacional con vacunación dependiente de la información, dicho modelo introduce nuevo tipo de mecanismo de retroalimentación biológica: la influencia que tiene la información disponible en los comportamientos de vacunación de la población. De igual manera que en el capítulo 2, el problema (3.2) lo reformulamos en un problema funcional (3.9), para utilizar la teoría de Leray-Schauder y demostrar la existencia de órbitas periódicas del sistema (3.2). Introducimos el número reproductivo vacunado  $R_v$  (3.4). Con  $R_v > 1$  probamos el Lema 3.2.1, el cual nos dice que la homotopía  $P_\lambda$  (3.6) es admisible. En el lema 3.2.3 probamos que  $\deg(P_0, Q) \neq 0$ . Estos resultados los usamos para mostrar el Teorema 3.2.4 el cual nos garantiza la existencia de una solución periódica (endémica) no trivial del sistema (3.2). Además, mostramos evidencia numérica de la existencia de dicha solución.

Para finalizar, en el capítulo 4 presentamos un modelo  $SIQR$  y un modelo logístico aplicado a la pandemia actual del COVID-19, las simulaciones fueron ajustadas al panorama actual de México y de Michoacán. Para el modelo SIQR en fases tempranas de la epidemia en México pudimos obtener una aproximación de los casos de Covid que no se estaban detectando. Por otro lado, para el modelo logístico a pesar de su simplicidad, se ajusta muy bien a los datos utilizados tanto en México como en

Michoacán. Debido a las diferentes estrategias utilizadas por el gobierno y el comportamiento de las personas, el cálculo de los parámetros para el modelo logístico se hizo en varios períodos para lograr un mejor ajuste a diversos brotes. Para ello, presentamos y ajustamos modelos sencillos para describir este fenómeno, es importante remarcar que no pretendemos modelos sofisticados que consideren aspectos e interrelaciones complejas de esta enfermedad, sino manipular modelos básicos ya conocidos en la literatura para conocer la actualidad y proyecciones a mediano y corto plazo de la epidemia en México y más específicamente en el estado de Michoacán.

Es importante señalar que en el último capítulo no hubo una propuesta de un nuevo modelo, pero pudimos hacer predicciones muy acertadas acerca de curso de la epidemia, haciendo uso de modelos sencillos y clásicos, todo esto con el propósito de colaborar con las autoridades de la Secretaría de Salud, en particular, para contribuir con la creación del *Simulador de casos Covid-19 Michoacán* (ver [52]) y para la continua vigilancia que realizamos reportes diarios a solicitud de algunas autoridades de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

En los objetivos futuros podemos considerar, al coeficiente de transmisión de la enfermedad  $\beta$  como una función  $\beta(t)$  variable que no sea necesariamente periódica, esto con el objetivo de modelar otros efectos distintos de la variabilidad estacional, temporalidad escolar, entre otros. Una función  $\beta(t)$  de este tipo podría modelar las medidas que aplican los gobiernos para intentar mitigar los alcances de una enfermedad infecciosa en la población. En este mismo orden de ideas, otro trabajo futuro, es el de considerar otros parámetros variables en los modelos *SIQRS* y *SIRM*.

---

# Apéndice A

## Preliminares

En este capítulo presentaremos algunos conceptos y herramientas matemáticas necesarias para el estudio de modelos epidemiológicos que se presentes en este trabajo.

### A.1. Ecuaciones Diferenciales

Usaremos modelos basados en ecuaciones diferenciales para describir la dinámica de enfermedades. Así consideramos un sistema de ecuaciones sobre un abierto  $U \subset \mathbb{R}^n$ , dado como

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ &\dots \\ \dot{x}_n &= f_n(t, x_1, \dots, x_n), \end{aligned} \tag{A.1}$$

con  $t$  en  $\mathbb{R}$  sistema no autónomo, (también consideramos el caso autónomo con  $f_i$  dependiendo sólo de coordenadas espaciales) por comodidad suponemos que las  $f_i$  son  $C^1$  sobre sus variables, con esto tendremos que es válido el teorema de existencia y unicidad. Para el sistema anterior podemos considerar su flujo  $\varphi_t(x)$ , con  $t$  en el intervalo maximal de definición de la solución por  $x$ . Dada la imposibilidad de resolver ecuaciones diferenciales la teoría cualitativa pretende dar una descripción geométrica y topológica de las soluciones del sistema. Dos soluciones nos serán de

interés especial: Los puntos de equilibrio  $f(p) = 0$  y las órbitas periódicas. Para estudiar la existencia de órbitas periódicas usaremos método del análisis no lineal.

## A.2. Polinomios Hurwitz

Algo que será de mucha utilidad posteriormente es saber bajo que condiciones una matriz o un polinomio es Hurwitz y por supuesto veremos de qué se trata.

El ingeniero austriaco Aurel Stodola, quién se dedicó a las matemáticas y a la física, en especial a la termodinámica, y principal contribuyente de la teoría del vapor y las turbinas de gas, al final del siglo XIX planteó el problema de encontrar las condiciones para las cuales todas las raíces de una ecuación algebraica tuvieran parte real negativa. Fue Adolf Hurwitz quién en esa misma época dio una solución al problema (independiente a la dada Routh).

El criterio de Routh-Hurwitz permite determinar si las raíces de un polinomio de grado finito tienen lugar en el semiplano izquierdo del plano complejo. En esta dirección, comenzaremos mostrando algunos criterios para saber si todas las raíces de polinomios de grado pequeño (1, 2 y 3) tienen parte real negativa y también condiciones necesarias para que un polinomio tenga la propiedad mencionada, cosa que será ventajosa posteriormente.

**Definición A.2.1.** *Un polinomio  $p(t)$  es Hurwitz si todas sus raíces tienen parte real negativa. Siendo así, diremos que un campo  $F : W \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es Hurwitz en un punto  $p \in W$  si el polinomio característico de la matriz Jacobiana  $DF(p)$  es Hurwitz.*

**Definición A.2.2. Matriz de Hurwitz** Dado el polinomio  $f(x) = a_0x^n + a_1x^{n-1} + \dots + a_n$ , denotamos por  $H(f)$  a la matriz de Hurwitz de  $f$ , la cual se define como

$$H(f) = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \cdots & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & \cdots & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix}.$$

**Teorema A.2.3. (Criterio Routh - Hurwitz)** Sea  $f(x) = a_0x^n + a_1x^{n-1} + \dots + a_n$  con  $a_0 > 0$ ,  $f(x)$  es Hurwitz si y sólo si  $\Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_n > 0$ , donde  $\Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_n$  son los menores principales de  $H(f)$ .

Para más detalles ver [53].

En el caso de una ecuación diferencial lineal el origen será globalmente estable si la matriz es Hurwitz, en particular no tendrá órbitas periódicas.

Un resultado importante que usaremos en los capítulos 2 y 3 es el siguiente.

**Corolario A.2.4.**  $p(t) = a_0t^3 + a_1t^2 + a_2t + a_3$  es Hurwitz si y sólo si sus coeficientes son del mismo signo y  $a_1a_2 - a_0a_3 > 0$  ( $a_0 \neq 0$ ).

Observemos que en el caso de dos dimensiones como el polinomio característico está dado por

$$t^2 - \text{tr}(DF(p))t + \det(DF(p)),$$

de esta manera, consideremos la siguiente proposición.

**Proposición A.2.5.** Sea  $F : W \subseteq \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$  un campo vectorial y  $p \in W$ ,  $DF(p)$  es Hurwitz en  $p$  si y solo si

$$\text{tr}(DF(p)) < 0 \quad \text{y} \quad \det(DF(p)) > 0. \quad (\text{A.2})$$

Este resultado será de gran utilidad a lo largo del presente trabajo.

### A.3. Teoría de Grado

El grado topológico es una herramienta para obtener soluciones sobre una amplia variedad de problemas no lineales. La idea de Teoría de Grado es contar el número de soluciones de una manera especial para que este conteo sea estable al deformar las ecuaciones. Recordamos algunos detalles, el enfoque está basado en texto clásico [54] donde pueden consultarse más detalles

Sea  $G \subset \mathbb{R}^n$  abierto acotado,  $f \in C^0(\overline{G}, \mathbb{R}^n)$ , el conjunto de ceros sobre la clausura de  $G$  lo denotamos por

$$Z_f(\overline{G}) = \{x \in \overline{G} : f(x) = 0\}.$$

Si  $f \in C^1(G, \mathbb{R}^n)$  para  $x \in G$  consideramos  $Jf(x) := \det(Df(x))$ .

Un  $x \in G$  se llama punto regular si  $Jf(x) \neq 0$ ; en caso contrario se dice singular. Ahora tenemos

**Definición A.3.1.** Un cero de  $f$  en  $G$  se llama no degenerado (degenerado) si es un punto regular (singular).

**Definición A.3.2.** una función  $f \in C^0(\overline{G}, \mathbb{R}^n) \cap C^1(G, \mathbb{R}^n)$  se dice no degenerada si:

i).-  $f(x) \neq 0, \forall x \in \partial G$ ,

ii).- Cualquier cero de  $f$  en  $G$  es no degenerado.

Ahora estamos en posición de definir el grado de Brouwer

**Definición A.3.3.** Sea  $f \in C^0(\overline{G}, \mathbb{R}^n) \cap C^1(G, \mathbb{R}^n)$  no degenerada, el grado topológico de  $f$  respecto  $G$  y a  $0$  es el entero

$$\deg(f, G) = \deg(f, G, 0) := \begin{cases} \sum_{x \in Z_f(\overline{G})} \text{sign} Jf(x) & \text{si } Z_f(\overline{G}) \neq \emptyset \\ 0 & \text{si } Z_f(\overline{G}) = \emptyset \end{cases}$$

La noción de grado puede extenderse a  $C^0(\overline{G}, \mathbb{R}^n)$ .

El grado de Brouwer, posee propiedades interesantes que simplifican su determinación y por supuesto la propiedad de existencia

**Propiedades del grado:**

i).- Si  $0 \in G$  entonces  $\deg(I, G) = 1$ .

ii).- (Aditividad) Si  $G_1, G_2$  son abiertos disjuntos de  $G$  y  $0 \notin f(\overline{G} \setminus (G_1 \cup G_2))$  entonces

$$\deg(f, G) = \deg(f, G_1) + \deg(f, G_2).$$

iii).- (Invarianza por homotopía) Si  $h : [0, 1] \times \overline{G} \rightarrow \mathbb{R}^n$  es continua y  $0 \notin h(t, \partial G)$  entonces  $\deg(h(t, \cdot), G)$  es independiente de  $t$ .

iv).- (Existencia) Si  $\deg(f, G) \neq 0$  entonces existe  $x \in G$  tal que

$$f(x) = 0.$$

En nuestro caso estaremos interesado en soluciones para operadores sobre espacios de Banach, en esta situación la noción de grado con propiedades deseadas sobrevive para perturbaciones compactas de la identidad. En forma más precisa

### Grado de Leray-Schauder

**Definición A.3.4.** Sea  $X$  de Banach y  $D \subset X$  acotado,  $K : D \rightarrow X$  es compacto, si es continuo y además  $\overline{K(D)}$  es compacto en  $X$ .

La propiedad clave para extender el grado de Brouwer es la siguiente: un operador compacto  $K$  puede ser aproximado uniformemente en norma por una sucesión de operadores de rango finito  $K_n$  (ver [55, Prop. 2.12]). Note que para los de rango finito está definido el grado de Brouwer. Entonces se define

**Definición A.3.5.** Sea  $G$  abierto y acotado sobre  $X$ ,  $K : \overline{G} \rightarrow X$  compacto y  $0 \notin (I - K)(\partial G)$ .

$$\deg(I - K, G) := \lim \deg(I - K_n, G_n), \text{ donde } G_n := G \cap \langle K_n(\overline{G}) \rangle >$$

Por supuesto que tal límite existe y es independiente de la sucesión  $K_n$ , también el grado de Leray-Schauder conserva las propiedades del grado de Brouwer enlistadas arriba [54].

## A.4. Alternativa de Fredholm

Este criterio extiende el conocido criterio de solución de sistemas de ecuaciones lineales a ecuaciones con operadores en espacios de Banach. Dado un operador acotado  $T : X \rightarrow X$ , de la forma  $T := A - I$ , con  $A$  compacto en un espacio de Banach  $X$ , tomamos su operador adjunto  $T^* : X^* \rightarrow X^*$ , consideramos las ecuaciones

$$Tx = y \text{ y } Tx = 0, \quad x, y \in X, \tag{A.3}$$

La ecuación no homogénea y homogénea asociada a  $T$  y sus correspondientes adjuntas

$$T^*m = l \text{ y } T^*m = 0, \quad m, l \in X^* \tag{A.4}$$

La alternativa de Fredholm nos dice:

- 1).- Las ecuaciones no homogéneas tienen una única solución para cualquier lado derecho,
- 2).- ó las ecuaciones homogéneas correspondientes tienen el mismo número de soluciones linealmente independientes.

En el primer caso de la alternativa, resultará que  $T := A - I$  es invertible si y sólo si  $\text{Ker}(T) = \{0\}$  ver [56, Cap. 9], para pruebas y más detalles.

---

# Bibliografía

- [1] John Snow. *On the mode of communication of cholera*. John Churchill, 1855.
- [2] Jaime Cerda and Gonzalo Valdivia. John snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Revista chilena de infectología*, 24(4):331–334, 2007.
- [3] Roy M Anderson and Robert M May. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press, 1992.
- [4] William Ogilvy Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721, 1927.
- [5] Daniel Bernoulli. Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l’inoculation pour la prévenir. *Histoire de l’Acad., Roy. Sci.(Paris) avec Mem*, pages 1–45, 1760.
- [6] Nakul Chitnis, Jim M Cushing, and JM Hyman. Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 67(1):24–45, 2006.
- [7] BB Mukhopadhyay and PK Tapaswi. An SIRS epidemic model of Japanese encephalitis. *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, 17(2):347–355, 1994.
- [8] L Righetto, Renato Casagrandi, E Bertuzzo, Lorenzo Mari, Marino Gatto,

- I Rodriguez-Iturbe, and A Rinaldo. The role of aquatic reservoir fluctuations in long-term cholera patterns. *Epidemics*, 4(1):33–42, 2012.
- [9] Andreas Weber, Martin Weber, and Paul Milligan. Modeling epidemics caused by respiratory syncytial virus (RSV). *Mathematical Biosciences*, 172(2):95–113, 2001.
- [10] Vincenzo Capasso and Gabriella Serio. A generalization of the Kermack-McKendrick deterministic epidemic model. *Mathematical biosciences*, 42(1-2):43–61, 1978.
- [11] Andrei Korobeinikov. Lyapunov functions and global stability for SIR and SIRS epidemiological models with non-linear transmission. *Bulletin of Mathematical Biology*, 68(3):615–626, 2006.
- [12] Wei-min Liu, Simon A Levin, and Yoh Iwasa. Influence of nonlinear incidence rates upon the behavior of SIRS epidemiological models. *Journal of Mathematical Biology*, 23(2):187–204, 1986.
- [13] Wei-min Liu, Herbert W Hethcote, and Simon A Levin. Dynamical behavior of epidemiological models with nonlinear incidence rates. *Journal of Mathematical Biology*, 25(4):359–380, 1987.
- [14] Shigui Ruan and Wendi Wang. Dynamical behavior of an epidemic model with a nonlinear incidence rate. *Journal of Differential Equations*, 188(1):135–163, 2003.
- [15] Dongmei Xiao and Shigui Ruan. Global analysis of an epidemic model with nonmonotone incidence rate. *Mathematical Biosciences*, 208(2):419–429, 2007.
- [16] Wendi Wang. Epidemic models with nonlinear infection forces. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 3(1):267, 2006.
- [17] EH Elbasha, CN Podder, and AB Gumel. Analyzing the dynamics of an SIRS vaccination model with waning natural and vaccine-induced immunity. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 12(5):2692–2705, 2011.

- 
- [18] Chengjun Sun and Wei Yang. Global results for an SIRS model with vaccination and isolation. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 11(5):4223–4237, 2010.
- [19] Junhong Li and Ning Cui. Dynamic behavior for an SIRS model with nonlinear incidence rate and treatment. *The Scientific World Journal*, 2013, 2013.
- [20] Shouying Huang, Fengde Chen, and Lijuan Chen. Global dynamics of a network-based SIQRS epidemic model with demographics and vaccination. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 43:296–310, 2017.
- [21] D Greenhalgh and IA Moneim. SIRS epidemic model and simulations using different types of seasonal contact rate. *Systems Analysis Modelling Simulation*, 43(5):573–600, 2003.
- [22] Guy Katriel. Existence of periodic solutions for the periodically forced SIR model. *arXiv preprint arXiv:1307.5050*, 2013.
- [23] Lucas Jódar, Rafael J Villanueva, and A Arenas. Modeling the spread of seasonal epidemiological diseases: theory and applications. *Mathematical and Computer Modelling*, 48(3-4):548–557, 2008.
- [24] Bruno Buonomo, Alberto d’Onofrio, and Deborah Lacitignola. Global stability of an SIR epidemic model with information dependent vaccination. *Mathematical Biosciences*, 216(1):9–16, 2008.
- [25] Bruno Buonomo, Alberto d’Onofrio, and Deborah Lacitignola. Rational exemption to vaccination for non-fatal SIS diseases: globally stable and oscillatory endemicity. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 7(3):561, 2010.
- [26] Bruno Buonomo, Alberto d’Onofrio, and Deborah Lacitignola. Globally stable endemicity for infectious diseases with information-related changes in contact patterns. *Applied Mathematics Letters*, 25(7):1056–1060, 2012.
- [27] Alberto d’Onofrio, Piero Manfredi, and Ernesto Salinelli. Vaccinating behaviour, information, and the dynamics of SIR vaccine preventable diseases. *Theoretical population biology*, 71(3):301–317, 2007.

- 
- [28] Alberto d’Onofrio and Piero Manfredi. Bifurcation thresholds in an SIR model with information-dependent vaccination. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2(1):26–43, 2007.
- [29] Alberto d’Onofrio, Piero Manfredi, and Ernesto Salinelli. Fatal SIR diseases and rational exemption to vaccination. *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*, 25(4):337–357, 2008.
- [30] Alberto d’Onofrio and Piero Manfredi. Information-related changes in contact patterns may trigger oscillations in the endemic prevalence of infectious diseases. *Journal of Theoretical Biology*, 256(3):473–478, 2009.
- [31] Cruz Vargas-De-León and Alberto d’Onofrio. Global stability of infectious disease models with contact rate as a function of prevalence index. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 14(4):1019, 2017.
- [32] Robert M May and Roy M Anderson. Population biology of infectious diseases: Part II. *Nature*, 280(5722):455–461, 1979.
- [33] Herbert W Hethcote and Simon A Levin. Periodicity in epidemiological models. In *Applied mathematical ecology*, pages 193–211. Springer, 1989.
- [34] Attila Dénes and Gergely Röst. Global stability for SIR and SIRS models with nonlinear incidence and removal terms via Dulac functions. *Discrete and continuous dynamical systems-series B*, 21(4):1101–1117, 2016.
- [35] Jianjun Paul Tian and Jin Wang. Global stability for cholera epidemic models. *Mathematical Biosciences*, 232(1):31–41, 2011.
- [36] Odo Diekmann and Johan Andre Peter Heesterbeek. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*, volume 5. John Wiley & Sons, 2000.
- [37] Pauline Van den Driessche. Reproduction numbers of infectious disease models. *Infectious Disease Modelling*, 2(3):288–303, 2017.

- 
- [38] L Acedo, J Diez-Domingo, J-A Morano, and R-J Villanueva. Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (rsv): vaccination strategies and budget applications. *Epidemiology & Infection*, 138(6):853–860, 2010.
- [39] Vincenzo Capasso and Gabriella Serio. A generalization of the Kermack-McKendrick deterministic epidemic model. *Mathematical Biosciences*, 42(1-2):43–61, 1978.
- [40] Bruno Buonomo, Alberto d’Onofrio, and Deborah Lacitignola. The geometric approach to global stability in behavioral epidemiology. In *Modeling the Interplay Between Human Behavior and the Spread of Infectious Diseases*, pages 289–308. Springer, 2013.
- [41] Jon Cohen. Scientists are racing to model the next moves of a coronavirus that’s still hard to predict. *Science*, 7, 2020.
- [42] Jeremy Hsu. Here’s how computer models simulate the future spread of new coronavirus. *Scientific American*, 2(23):2020, 2020.
- [43] T. Lewis. Lewis, China citywide quarantines: Are they ethical and effective? *Scientific American*, 2020.
- [44] WHO (OMS). Novel coronavirus (2019-nCoV) Situation Report. *WHO (OMS)*, 11 de enero 2020.
- [45] Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223):507–513, 2020.
- [46] Y Liu and A Gayle. At. 2020. Reproductive Number of C.-19 is Higher Compared to S. Coronavirus, Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27(2).

- 
- [47] Alessia Lai, Annalisa Bergna, Carla Acciarri, Massimo Galli, and Gianguglielmo Zehender. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2. *Journal of medical virology*, 92(6):675–679, 2020.
- [48] Ruiyun Li, Sen Pei, Bin Chen, Yimeng Song, Tao Zhang, Wan Yang, and Jeffrey Shaman. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*, 368(6490):489–493, 2020.
- [49] Morten Gram Pedersen and Matteo Meneghini. Quantifying undetected COVID-19 cases and effects of containment measures in Italy. *ResearchGate Preprint (online 21 March 2020) DOI*, 10, 2020.
- [50] Nuno Crokidakis. Data analysis and modeling of the evolution of COVID-19 in Brazil. *arXiv preprint arXiv:2003.12150*, 26, 2020.
- [51] CJ Briggs and HCJ Godfray. The dynamics of insect-pathogen interactions in stage-structured populations. *The American Naturalist*, 145(6):855–887, 1995.
- [52] <https://covid19.srs.care/#/simulador> Secretaría de Salud de Michoacán. Simulador de casos covid-19 michoacán, 2020.
- [53] Shankar P Bhattacharyya and Lee H Keel. Robust control: the parametric approach. In *Advances in control education 1994*, pages 49–52. Elsevier, 1995.
- [54] Robert F Brown. *A topological introduction to nonlinear analysis*. Springer, 1993.
- [55] E Zeidler. *Nonlinear Functional Analysis and its Applications, Fixed Point Theorems*. Vol. I Collection mathématiques appliquées pour la maîtrise, 1986.
- [56] Yuriij M Berezansky, Zinovij G Sheftel, and Georgij F Us. *Functional Analysis: Vol. I*, volume 85. Birkhäuser, 2012.