Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

Postgrado en Ciencias Matemáticas

Análisis cualitativo y numérico de modelos matemáticos para el estudio de la interacción mosquito humano en dengue y su aplicación a la simulación, pronóstico y control de brotes.

TESIS

Que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS (MATEMÁTICAS)

Presenta

EMILENE CARMELITA PLIEGO PLIEGO

Directores

DR. ANDRÉS FRAGUELA COLLAR
DR. JORGE VELÁZQUEZ CASTRO

DICIEMBRE 2017

Puebla, Puebla, México

Introducción

Las enfermedades que afectan tanto a la población de humanos como a la población de animales han sido y siguen siendo un problema prioritario de salud pública en todo el mundo. Las matemáticas junto con otras disciplinas juegan un papel importante en el entendimiento de la dinámica de las enfermedades, en particular la modelación matemática ha sido una herramienta indispensable para entender, predecir y controlar las enfermedades emergentes y reemergentes.

El trabajo de investigación está enfocado en la modelación matemática de enfermedades transmitidas por vectores, cuyo interés principal se centra en el estudio de la enfermedad transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*; *dengue*. En el presente trabajo, hemos planteado modelos matemáticos para la dinámica de transmisión, incidencia del dengue y movimiento de ciertos criaderos del mosquito *Aedes aegypti*. Además, presentamos estrategias para el control del mosquito, para lo cual planteamos un modelo matemático para la dinámica del ciclo de vida del vector transmisor de la enfermedad, en el cual incorporamos control mecánico y químico en las dos fases de desarrollo; acuático y adulto. En dichos modelos se han considerado dos aspectos fundamentales en la dinámica de la enfermedad; la estacionalidad y la diapausa. Los modelos matemáticos presentados nos permiten establecer la relación que existe entre la incidencia del dengue y la densidad del mosquito *Aedes aegypti*.

Para cumplir nuestros objetivos este trabajo de investigación esta dividido en cinco capítulos, en el primer capítulo presentamos los aspectos generales de la enfermedad.

En el segundo capítulo, se plantea un modelo matemático con retraso para la dinámica del dengue en un estado endémico. Para modelar la enfermedad en la población de humanos se ha utilizado un modelo tipo SIR (Susceptible, Infectado y Recuperado), y para la dinámica del ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti* se ha utilizado un modelo tipo SI (Susceptible e Infectado), en el cual se han considerado las dos etapas de desarrollo en el ciclo de vida del vector; la fase acuática (huevo, larva, pupa) y la fase aérea o imago.

El modelo tipo SIR-SI se construye con base en supuestos básicos de la dinámica de la enfermedad en los humanos y vectores, produciendo un sistema de siete ecuaciones diferenciales con retardo. El modelo del estado endémico se puede reducir a un modelo de seis ecuaciones diferenciales, para posteriormente desacoplarlo en un sistema de dos y cuatro ecuaciones diferenciales, respectivamente. El primer sistema está asociado a la dinámica del ciclo de vida

del mosquito *Aedes aegypti* en sus dos fases de desarrollo. El segundo sistema corresponde a la dinámica de la enfermedad, el cual considera a la población de humanos y a la población de vectores infectados en sus dos etapas de desarrollo; acuática y aérea. Se presenta el análisis cualitativo de los sistemas, además se presentan las condiciones de estabilidad para las estados estacionarios.

En el tercer capítulo introducimos un modelo matemático que incluye estacionalidad y diapausa, dos factores importantes en la dinámica de la enfermedad del dengue. Se presenta el análisis numérico del sistema de dos ecuaciones correspondiente a la población de vectores.

En el capítulo cuatro se construye y analiza un modelo matemático para la dinámica del dengue, el cual está enfocado en la movilidad de los criaderos en estado de diapausa. Se realiza un análisis que considera cuatro posibles escenario, la introducción del vector a una nueva región, la aparición de un brote de dengue, la inducción y mejora de un estado endémico, el comercio de neumáticos como una medida de control de la enfermedad, aparición de la enfermedad en una nueva región libre de ella por el movimiento de neumáticos ,y finalmente, se presenta un caso de estudio con datos de la movilidad de neumáticos de Puerto Rico.

Por otra parte, en el capítulo número cinco se construyen dos modelos con control óptimo para el ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti*. Debido a que no existe una vacuna para la enfermedad del dengue, la forma más efectiva de reducir las infecciones por dengue consiste en reducir la población de vectores mediante el uso de larvicidas y adulticidas, así como también la eliminación de ciertos criaderos del vector.

En el modelo para el ciclo de vida del mosquito hemos introducido dos tipos de controles; químico y mecánico. El primer control consiste en aumentar la mortalidad de la población de vectores tanto en la etapa de desarrollo acuática como en la aérea mediante la aplicación de larvicidas y adulticidas, respectivamente. En el segundo control; mecánico, nos permite reducir el número de lugares disponibles para que el mosquito oviposite.

Usando teoría de control óptimo determinamos la existencia, unicidad y caracterización del control óptimo. Además, presentamos diversas estrategias para la implementación de los dos tipos de control, en la cual desarrollamos una metodología para determinar la mejor combinación de los diferentes tipos de control realizando un análisis de costo-beneficio. Finalmente presentamos los efectos del control del mosquito en la incidencia del dengue.

Por último presentamos las conclusiones de este trabajo.

Índice general

Introducción **1**

Índice de cuadros **6**

Índice de figuras **7**

1 Dengue **11**
1.1. Introducción 11
1.2. Característica de la enfermedad 12
1.2.1. Descripción del vector *Aedes aegypti* 13
1.2.2. Ciclo de vida 13
1.2.3. Alimentación y reproducción 16
1.3. Prevención y control de la enfermedad del dengue 17

2 Modelo matemático para el estado endémico **19**
2.1. Introducción 19
2.2. Descripción del modelo 20
2.2.1. Información preliminar 20
2.2.2. Formulación matemática 21
2.3. Análisis cualitativo 24
2.3.1. Modelo I 24
2.3.1.1. Espacio de solución 24
2.3.1.2. Número de descendencia básico 27
2.3.1.3. Puntos de equilibrio 28
2.3.1.4. Estabilidad de los puntos de equilibrio 28
2.3.1.5. Bifurcación 32
2.3.2. Modelo II 32
2.3.2.1. Espacio de solución 32
2.3.2.2. Puntos de equilibrio y estabilidad 32
2.3.2.3. Número reproductivo básico 36
2.3.3. Análisis numérico 37

3 Modelo matemático con estacionalidad y diapausa **41**
3.1. Introducción . . . 41
3.2. Modelo matemático sin estacionalidad . . . 42
3.3. Análisis numérico . . . 43
3.3.1. Estabilidad estructural . . . 44
3.3.2. Espacio de fase . . . 45
3.3.3. Región de atracción . . . 45
3.4. Modelo matemático con diapausa . . . 46
3.5. Casos de estudio: México . . . 47

4 Modelo matemático que incluye movilidad de los criaderos **49**
4.1. Introducción . . . 49
4.2. Descripción del modelo . . . 50
4.3. Análisis . . . 54
4.3.1. Introducción de la especie en una región libre de vectores . . . 54
4.3.2. La aparición de un brote de dengue . . . 55
4.3.3. Inducir y mejorar un estado endémico . . . 55
4.3.4. El mercado de segunda mano como una medida de control del dengue . . . 56
4.3.5. Emergencia de la infección en una región libre de dengue por el movimiento de neumáticos . . . 57
4.4. Caso de estudio: Puerto Rico . . . 58

5 Control óptimo en el ciclo de vida del mosquito Aedes aegypti **61**
5.1. Introducción . . . 61
5.2. Descripción del modelo . . . 63
5.3. Modelos con control . . . 64
5.3.1. Existencia y unicidad de control óptimo . . . 66
5.3.2. Caracterización del control óptimo . . . 68
5.4. Análisis numérico . . . 70
5.4.1. Estrategias de control . . . 71
5.4.2. Simulaciones . . . 72
5.4.2.1. Estrategias de control en un período favorable . . . 72
5.4.2.2. Estrategias de control en un período poco favorable . . . 76
5.4.3. Análisis costo-beneficio . . . 80

6 Conclusiones **87**

A Apéndice **89**
A.1. Apéndice A: Número de descendencia básico urbano . . . 89
A.2. Apéndice B: Demografía del vector . . . 90

A.3. Apéndice C: Número reproductivo básico sin transmisión vertical en el área urbana. 91
A.4. Apéndice D: Número reproductivo básico en el área rural 92
A.5. Apéndice E: Número reproductivo básico en el área urbana 93
A.6. Apéndice F: Número de transmisiones del área rural a la urbana 94
A.7. Apéndice G: Resumen de los números reproductivos 95

Bibliografía **97**

Índice de cuadros

TABLA **Página**

2.1. Clasificación de la población correspondiente al modelo endémico. 20
2.2. Parámetros para el modelo endémico. 22
2.3. Valores de los parámetros para el modelo endémico. 39

3.1. Descripción de los parámetros del modelo para el ciclo de vida del vector. 43
3.2. Valores para los parámetros entomológicos para el sistema (3.3) [32, 42, 43]. 45

4.1. Variables de estado para el modelo con movilidad. 51
4.2. Parámetros para el modelo con movilidad. 52
4.3. Valores de los parámetros para simular la dinámica de la transmisión del dengue en Puerto Rico a partir de fuentes bibliográficas. 58

5.1. Estrategias para el control químico. 71
5.2. Los valores para cada parámetro entomológico se obtuvieron de [42, 43, 61, 81]. . . . 72
5.3. Implementación de las simulaciones. 72
5.4. Resultados para las variables de estado y costos para el caso A bajo las estrategia $1-4$ 75
5.5. Resultados para las variables de estado y costos para el caso A bajo las estrategia $5-8$ 76
5.6. Resultados para las variables de estado y costos para el caso B bajo las estrategia $1-4$ 79
5.7. Resultados para las variables de estado y costos para el caso B bajo las estrategia $5-8$. 80
5.8. Estimaciones del costo total, proporción de vectores eliminados (beneficios) y ACERs respectivo para todas las estrategias de control propuestas para el caso A. 82
5.9. Estimaciones del costo total, proporción de vectores eliminados (beneficios) y ACERs respectivo para todas las estrategias de control propuestas para el caso B. 83

Índice de figuras

FIGURA **Página**

1.1. Mosquito *Aedes aegypti.* 13
1.2. Estadios inmaduros del mosquito *Aedes aegypti*. 14
1.3. Ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti.* 15

2.1. Diagrama de flujo para el modelo endémico. 22
2.2. Población de humanos con un retardo de 1 semana 38
2.3. Población de vectores con un retardo de 2 semana 38
2.4. Casos de dengue reportados en el 2014 y la población de humanos infectados pronosticados usando el modelo matemático. 39
2.5. Casos de dengue reportados en el 2014 y la población de humanos infectados pronosticados usando el modelo matemático. 40

3.1. Diagrama de flujo que describe el ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti*. 42
3.2. Plano de fase de la dinámica del ciclo de vida del mosquito mosquitos. Izquierda: $R_M > 1$, κ =0.5, ω =0.05, ϕ =10, ϵ =0.05, π =0.07, ζ =0.7 y χ =0.5. Derecha: $R_M < 1$, κ =0.5 , ω =0.01, ϕ =0.4, ϵ =0.05 y π =0.07, ζ =0.7 y χ =0.5 [32]. 45
3.3. Superficies obtenidas del sistema 3.3 al considerar diferentes condiciones iniciales. Izquierda: $R_M > 1$. Derecha $R_M < 1$. 46
3.4. Izquierda: Si $R_M > 1$ el sistema (3.3) necesita entre 10 y 70 días para llegar a una vecindad del estado estacionario estable. Derecha:Si $R_M < 1$ el sistema (3.3) necesita a lo más aproximadamente 140 días para llegar a una vecindad del estado estacionario estable. 46
3.5. Casos de dengue reportados en 2014 y la población de mosquitos pronosticada por el modelo [70]. 48
3.6. Casos de dengue reportados y población de mosquitos pronosticada para el estado de Michoacan durante 2014. Izquierda: Predicción del modelo sin considerar el mecanismo de diapausa. Derecha: Predicción del modelo considerando el mecanismo de diapausa [70]. 48

4.1. Diagrama de flujo para el modelo de dengue con movilidad en el área rural. 52

4.2. Diagrama de flujo para el modelo de dengue con movilidad en el área urbana. 53

4.3. Inducir un estado endémico. Es posible inducir un estado endémico de dengue aún cuando $R_0^u < 1$ (Región I) si hay un flujo continuo de neumáticos de una zona rural endémica. Si la enfermedad ya es endémica, el transporte de huevos mejorará el estado endémico (Región II). $H = \frac{r}{\theta}\chi\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)$ representa la variación de los parámetros de flujo de neumáticos [69]. 56

4.4. Los casos de dengue aumentan a medida que el número de huevos infectados introducidos por unidad de tiempo H se incrementa. Línea roja $R_0^u < 1$ (estado no endémico) y línea azul $R_0^u > 1$ (estado endémico) [69]. 57

4.5. La Autoridad de Residuos Sólidos (ADS) ha detectado todos los centros de venta y almacenamiento de neumáticos desechados (*gomeras*) en cada estado de la isla. Los puntos verdes muestran los centros oficiales de almacenamiento temporal de neumáticos en los municipios de Hormigueros, Toa Baja y Las Piedras). Fuente: ADS. 59

4.6. Dinámica de la infección del dengue en zonas rurales bajo diferentes escenarios. La línea roja discontinua muestra el tamaño de la población de los humanos infectados cuando no hay transporte de neumáticos con huevos infectados. La línea continua azul muestra la población infectada cuando se produce el transporte de neumáticos ($r/\theta = 10$) y la línea de puntos negros muestra la población infectada cuando se produce el transporte de neumáticos cuando se incrementa el promedio de huevos infectados por neumático ($r/\theta = 20$) [69]. 59

4.7. Dinámica de la infección del dengue en las zonas urbanas, indicando el impacto del programa de reciclaje de neumáticos. La línea continua azul muestra la dinámica del brote con el transporte no regulado de neumáticos, la línea roja discontinua muestra el brote urbano previsto dada la existencia de este programa [69]. 60

5.1. Distribución del mosquito *Aedes aegypti* en el continente Americano. 62

5.2. Caso A: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) bajo la *estrategia* 1; Insecticida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 2; Insecticida barato de baja letalidad (línea discontinua azul) 74

5.3. Case A: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) bajo la *estrategia* 3; Larvicida costoso de alta mortalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 4; Larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul) 74

5.4. Case A: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) bajo la *estrategia* 5; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida rojas) y la *estrategia* 6; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul). 76

5.5. Case A: (a) y (c) Soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) en *estrategia* 7; Insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida rojas) y *estrategia* 8; Insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul). . 77
5.6. Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) bajo la *estrategia* 1; Insecticida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 2; Insecticida barato de baja letalidad (línea discontinua azul). 78
5.7. Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) en la *estrategia* 3; Larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y la *estrategia* 4; Larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul). 78
5.8. Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) en la *estrategia* 5; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y la *estrategia* 6; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul). . 80
5.9. Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) bajo la *estrategia* 7; Insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 8; Insecticida barato de baja letalidad combinada con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul). . 81
5.10. Población de vectores controlada con la mejor estrategia costo-beneficio (*estrategia* 7) 83
5.11. Población de humanos infectados pronosticados para un modelo endémico utilizando la estrategia de control número 7. 84
5.12. Población de humanos infectados pronosticados para un modelo endémico vs población de mosquitos controlada. 85

CAPÍTULO 1

Dengue

1.1. Introducción

A lo largo de la historia de la humanidad, las epidemias han sido una de las principales preocupaciones para el ser humano, ya que diversas enfermedades se extendieron rápidamente asolando a poblaciones enteras provocando cambios demográficos considerables.

La epidemiología teórica tuvo un crecimiento exponencial gracias a los trabajos desarrollados por Koch, Pasteur, entre otros. Este avance permitió conocer los mecanismos de transmisión físicos involucrados en una enfermedad, lo cual facilitó el desarrollo de modelos matemáticos para explicar la propagación de una enfermedad en una población [8].

Los primeros intentos que se dieron para modelar matemáticamente la propagación de una enfermedad fueron realizados en 1760 por el matemático Daniel Bernoulli, quien presentó un modelo matemático para estudiar la efectividad de la técnicas del cálculo de variaciones aplicados al estudio de la viruela, dicho planteamiento surgió de un problema real y sus conclusiones se relacionaron con acciones prácticas que influyeron en las políticas de salud de esa época [8]. Hammer en (1906) postuló que el curso de una epidemia depende de la tasa de contactos entre individuos susceptibles e infectados, esta idea se convirtió en uno de los conceptos más importantes en la epidemiología matemática, *la ley de acción de masas de la epidemiología*, la cual postula que la tasa a la cual una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos [8, 82].

Ronald Ross, durante sus investigaciones de incidencia y control de la malaria, desarrolló un modelo matemático para la malaria, demostró que al reducir la población de mosquitos la enfermedad desaparecería, este trabajo fue galardonado con el premio Nobel en Fisiología y Medicina . Por otra parte, Kermack y McKendrick en 1927 presentaron un modelo matemático

donde introdujeron generalidades como lo son: las tasas variables y de recuperación, y el resultado más importante obtenido en su trabajo es el *teorema del umbral*, el cual postula que la densidad de individuos susceptibles debe superar un valor crítico para que un brote epidémico se produzca [8, 82].

En el siglo XIX se le empieza a prestar atención a las enfermedades causadas por vectores, en especial a las enfermedades transmitidas por mosquitos, que son los causante de enfermedades como el paludismo, fiebre amarilla, malaria, dengue, entro otras. En el siglo XX se da a conocer la etiología viral y los mecanismos de transmisión de la enfermedad del dengue. El primer registro probable de dengue, proviene de una enciclopedia médica clínica de la dinastía Chin de 265 a 420 d.c., se le llamo *veneno de agua* y se le atribuía a insectos voladores asociados al agua. En 1789 se presenta el primer reporte donde por primera vez se utiliza el término *fiebre rompehuesos* por los síntomas que se presentan [46]. En 1906 se descubrió su transmisión por *Aedes aegypti*, en 1918 fue comprobada y en 1944 se logró el aislamiento de su agente causal [46].

Así pues, las enfermedades transmitidas por vectores constituyen uno de los problemas más importantes y prioritarios de salud pública, en especial el dengue, ya que se ha extendido a muchos países que anteriormente no tenían este problema, ya que en 1950 solo nueve países reportaban dengue y en la actualidad se encuentra en más de 100 países. Por ello, el dengue es la enfermedad con mayor repercusión en los humanos, transmitida por artrópodos [93]. Más aún, dadas las condiciones que necesita el mosquito para su supervivencia y reproducción, la enfermedad se ha vuelto endémica en las zonas tropicales y subtropicales, lo cual representa a una población aproximada de 2.5 millones de personas que se encuentran en riesgo de contraer dengue [93].

1.2. Característica de la enfermedad del dengue

El dengue es la enfermedad viral aguda más importante de los humanos transmitida por artrópodos, siendo el mosquito vector hembra *Aedes aegypti* el principal transmisor de la enfermedad [93], también el mosquito *Aedes albopictus* es capaz de transmitir la enfermedad.

El dengue es causada por la picadura de un mosquito hembra infectada por cualquiera de los serotipos *DENV-1-DENV-4*. El agente etiológico es el Denguevirus *(DENV)*, el cual ha sido agrupado con base a criterios clínicos, biológicos e inmunológicos en cuatro serotipos *DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4*, recientemente, se ha mencionado la existencia de un 5^o serotipo [91]. El virus del dengue pertenece al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, que incluye otros virus como el de la fiebre amarilla, la encefalitis, entre otros [44]. Los cuatro serotipos del dengue se encuentran antígenamente relacionados, pero se distinguen lo suficiente como para que la infección causada por un serotipo confiera inmunidad para el serotipo que afecta a la persona en la epidemia. A corto plazo la inmunidad cruzada contra los otros serotipos se desarrolla, pero solo dura unos cuantos meses. Por tanto, teóricamente una persona puede tener cuatro infecciones

de dengue, una por cada serotipo [44]; sin embargo en la práctica se observa que cuando existe un brote epidémico, en el medio ambiente sólo circula un serotipo a la vez, aunque en zonas endémicas se observa la presencia de más de un serotipo lo cual favorece la aparición de cuadros hemorrágicos.

1.2.1. Descripción del vector *Aedes aegypti*

El *Aedes aegypti* es originario del continente Africano, se conocen tres variedades principales, el *Aedes aegypti tipo A*, *Aedes aegypti ssp. formosus* y *Aedes aegypti variedad queenslandesis*. La variedad del tipo A es la que se encuentra distribuida en todo el mundo y probablemente la que existe en México, la variedad formosus solo se encuentra en ciertas regiones africanas y se diferencia por su taxonomía y biología selvática [84]. Mientras que el vector *Aedes albopictus* es de origen Asiático, se distribuye desde Japón, Corea, y las islas del pacífico sur de Asia hasta algunos países europeos [84].

Figura 1.1: Mosquito *Aedes aegypti*.

El *Aedes aegypti* tiene una amplia distribución en las zonas tropicales y subtropicales, se localiza en áreas que se encuentren a una altitud menor a 1200 msnm. En América la mayor altitud registrada con presencia de *Aedes aegypti* corresponde a Colombia con 2200 msnm. En el caso del mosquito *Aedes albopictus* (Tigre Asiático) que es de origen Asiático, se ha comprobado que su introducción en América fue a través de la importación de llantas usadas procedentes de los países Asiáticos, que contenían huevecillos en diapausa y fue introducido a México a través de los Estados Unidos en 1985 [84, 31, 45, 60, 84].

Dadas las condiciones mínimas de supervivencia que necesita ambas especies, y debido a la resistencia que presenta a la inanición y desecación, los hace mosquitos de presencia muy común y continua, así como de elevadas densidades poblacionales durante las épocas lluviosas con temperatura y humedad estables [84].

1.2.2. Ciclo de vida

Los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son holometábolos, por tanto presentan dos etapas bien diferenciadas en su ciclo de vida. La fase acuática que corresponde a los estadios

inmaduros (huevo, larva y pupa) y la fase aérea que corresponde al mosquito maduro o imago.

- Fase acuática.

La fase acuática comprende la evolución de los tres estadios inmaduros; huevo, larva y pupa. Los huevecillos de *Aedes aegypti* son depositados por las hembras en las partes húmedas de los criaderos, es importante hacer notar que los huevecillos son resistentes a la desecación por varios meses (diapausa), por lo que las formas larvarias y adultos pueden desaparecer cuando los criaderos se secan y reaparecer cuando los criaderos se mojan. La diapausa permite la presencia de períodos sin mosquitos y su reaparición en épocas de lluvias, también permite el desplazamiento de los criaderos secos a lugares alejados del sitio original. El tiempo promedio de maduración es de 1 a 3 días, siempre y cuando estén húmedos y a una temperatura entre 25 y 30^oC [84].

Las larvas tiene cuatro fases evolutivas inmaduras o estadios (estadio I, II, III y IV). La duración de los cuatro estadios larvarios en condiciones óptimas es de 5 días en promedio, la escasa alimentación no impide la supervivencia de las larvas debido a que presentan mecanismos de almacenamiento de nutrientes [84].

El período larvario se puede prolongar si se disminuye la temperatura por debajo de los 16^oC, si la larva se mantiene en estás condiciones por más de 24 horas morirá, por el contrario si se aumenta la temperatura hasta 34^oC se obtendrá un desarrollo más rápido, pero su maduración se afecta a temperaturas mayores, muere si sobrepasa los 40^oC.

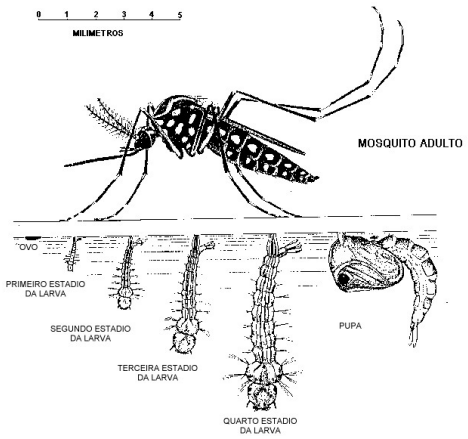

Figura 1.2: Estadios inmaduros del mosquito *Aedes aegypti*.

La última fase evolutiva acuática de la larva corresponde al estadio IV en el cual se transforma en pupa, que se caracteriza por tener una forma de coma; la pupa está envuelta en un exoesqueleto queratinoso impermeable y corresponde a la maduración del nuevo adulto o mosquito y tiene una duración aproximada de 1 a 2 días [84]. Durante esta etapa no se alimenta y permanece mucho tiempo en la superficie del agua respirando.

El tiempo total del período acuático tiene una duración de 7 a 10 días aproximadamente, pero puede prolongarse a más del doble de tiempo, cuando la temperatura disminuye o los alimentos son escasos, o bien se reduce hasta 5 días cuando hay alimento y la temperatura oscila entre los 25 y 34^oC [84].

Aedes albopictus presenta una fase acuática similar a la del *Aedes aegypti*, aunque las larvas y pupas de *Aedes albopictus* resisten bajas temperaturas. El promedio total de la fase acuática es similar a la del *Aedes aegypti* si se mantienen las condiciones antes mencionadas, pero puede llegar a ser hasta 3 semanas si la temperatura varia entre 14 y 18^oC. En la figura 1.2 podemos observar la evolución de los estadios inmaduros del mosquito *Aedes aegypti*.

- Fase aérea: mosquito adulto o imago.

La fase aérea que corresponde al adulto o imago del *Aedes aegypti* inicia cuando emerge de la última fase acuática (pupa). El mosquito es fácil de reconocer por los colores y manchas que son características de su especie, como se puede observar en la figura 1.1.

El *Aedes aegypti* en condiciones naturales sobrevive en promedio de 15 a 30 días, se alimenta aproximadamente cada 3 días. La variación de la temperatura, humedad, y la altitud pueden variar los rangos del ciclo de vida de los mosquitos, a temperaturas inferiores a los 4^oC y superiores a los 40^oC no sobreviven [84]. En la figura 1.3 podemos observar el ciclo completo del mosquito *Aedes aegypti*.

Figura 1.3: Ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti.*

- Criaderos.

Los cuerpos de agua donde se lleva a cabo la fase acuática del mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son comúnmente llamados criaderos. En general son producidos por el hombre y ubicados dentro o en la periferia de las casas. Todo recipiente capaz de contener agua y con la presencia del mosquito puede convertirse en criadero.

El nivel socioeconómico es un aspecto que determina el tipo de criaderos que se pueden encontrar en los domicilios, además aspectos como una inadecuada infraestructura urbana básica como lo son los servicios de agua potable, recolección de basura producen las condiciones favorables para la presencia del mosquito *Aedes aegypti*. Estas son algunas de las razones por las cuales se presentan variaciones en las densidades de mosquitos, claro sin olvidar los cambios climáticos.

La hembra *Aedes aegypti* deposita sus huevecillos alrededor de las partes húmedas de los cuerpos de agua. Tiene preferencia a ciertos tipos de criaderos para realizar la oviposición, ésta depende de su oxigenación, temperatura, humedad, disponibilidad de alimento, luz, capacidad y estabilidad del agua, color y olor, entre otros aspectos [84].

El *Aedes albopictus* tiene criaderos similares al *Aedes aegypti*, pero prefiere aguas más obscuras y con cierto material orgánico, a pesar de que no se han realizado observaciones adecuadas para caracterizar sus hábitats se cree que esta especie de mosquito aprovecha los criaderos naturales.

1.2.3. Alimentación y reproducción

La etapa adulta es una fase en la vida del insecto especializada en la alimentación, reproducción y dispersión. El ciclo de vida del mosquito adulto o imago se ve afectada por aspectos como el clima, humedad y temperatura ya que condicionan sus hábitos alimenticios, de reproducción y de reposo (endofilia o exofilia). Una vez que el mosquito hembra *Aedes aegypti* ha emergido de la última fase acuática realiza su primer alimentación entre las primeras 20 y 72 horas, las subsecuentes alimentaciones se realizan en promedio cada 3 días con el objetivo de completar el ciclo gonotrófico [84].

La hembra *Aedes aegypti* se alimenta de sangre de mamíferos, roedores y aves (hematófago); que detectan por estímulos visuales, movimientos, tamaño, humedad, olor (secreción de la piel), temperatura de la piel, concentración de dióxido de carbono, entre otros.Prefiere realizar sus actividades alrededor del hombre (antropofílico) y alimentarse de su sangre. Los machos se alimentan de néctares de plantas que se encuentran a su alrededor. Generalmente el apareamiento se realiza cuando la hembra busca alimentarse, por ello los machos se posan sobre los animales de los que se alimenta la hembra; una vez finalizada la cópula e inseminada la hembra, el esperma que obtiene es suficiente para fecundar todos los huevecillos que produce durante su existencia no aceptando otra inseminación adicional, incluso no teniendo más contacto con machos debido a la presencia de la espermateca [84].

Después de la alimentación con sangre; sí es exitosa, una hembra puede producir entre 50 y 100 huevecillos en cada ovipostura, si la alimentación es escasa se producen menos huevos por lote y si la alimentación es muy reducida no las produce. La hembra grávida busca un sitio con agua en donde poner los huevos los cuales los distribuye en diferentes criaderos [84].

En el caso del mosquito *Aedes albopictus* su alimentación es antropofílica y exofágica, el radio

de desplazamiento es de 200 metros alrededor de los criaderos, se alimentan una sola vez en cada ciclo gonotrófico y el lapso de ovipostura es de 4 a 6 días. En ocasiones prefiere alimentarse de animales de sangre fría, a diferencia de *Aedes aegypti* produce una cantidad mayor de huevecillos y sobrevive más tiempo de 4 a 8 semanas, se ha observado que la hembra sobrevive más tiempo que el macho y resiste las variaciones de temperatura y humedad ambiental. Prefiere los criaderos naturales; axilas de los árboles, hojas de las plantas, huecos de rocas entre otros [88].

1.3. Prevención y control de la enfermedad del dengue

La diseminación de la enfermedad esta asociada indirectamente al desplazamiento de un individuo infectado de un lugar a otro, y sobre todo el factor más importante es la expansión del mosquito en su forma inmadura (huevecillo) lo cual ha ocurrido por el comercio de neumáticos usados, en donde fácilmente se acumula agua de lluvia. Estos son algunos aspectos que han facilitado la expansión del mosquito a lugares donde anteriormente no se observaba [22, 31]. El dengue se ha expandido tanto en áreas rurales como urbanas, debido al crecimiento rápido de la población, la migración rural-urbana, una inadecuada infraestructura urbana básica como lo es la deficiencia de servicios básicos como el agua potable, así como en el aumento del volumen de residuos sólidos como lo son plásticos, llantas, latas y otros artículos que sirven como hábitat de las larvas y que han propiciado condiciones favorables para una presencia continua del mosquito y una posible epidemia.

Uno de los principales obstáculos para los programas de control de vectores es la resistencia del *Aedes aegypti* en su fase inmadura a la desecación, además permiten la posibilidad de que sean transportados a grandes distancias en recipientes secos. Aunque existiera una eliminación exitosa de los adultos y de larvas podría haber una reinfestación a través de los huevos que se encuentren en estado latente.

Puesto que hasta la fecha no se cuenta con una vacuna segura, eficaz y económica para la enfermedad del dengue, la principal manera de enfrentar la enfermedad es mediante el control de vectores y usando medidas preventivas esta última es aplicada principalmente en los humanos, pues los brotes epidémicos son prevenibles si la población mantiene viviendas, edificios, centros de trabajo libres del vector, el uso de mosquiteros en puertas, ventanas y sobre todo el uso de mosquiteros para dormir en zonas endémicas así como también aplicar una cantidad moderada de algún repelente contra insectos en la piel, estas son algunas medidas preventivas que la población humana puede tomar para evitar las picaduras del mosquito.

El control de la transmisión del virus del dengue depende por completo del control del mosquito *Aedes aegypti*, la forma más apropiada de controlarlo es mediante la eliminación de los hábitats de los mosquitos (control mecánico) o la implementación de larvicidas y adulticidas en la población acuática y aérea del mosquito (control químico), existen otro tipos de controles que se encuentran explorando en la actualidad, tal es el caso del control genético; introducción de

mosquitos machos estériles en la población y el control biológico; introducción de depredadores naturales del mosquito es su etapa acuática.

CAPÍTULO 2

Modelo matemático para el estado endémico

2.1. Introducción

Modelos matemáticos han sido usados para estudiar el impacto de la transmisión mecánica del dengue en la población huésped-vector [35]. Algunos modelos incluyen transmisión vertical y períodos de maduración [11, 18, 19, 20, 51], . Otros modelos se han enfocado en estudiar la relación entre dos serotipos y su coexistencia [36, 38], considerar a la población humana variable [34], población humana constante y población de vectores variable [33]. La importancia de la estructura de la población ha sido estudiada en modelos que dividen a la población humana de acuerdo a estructura de edades y condición física [72, 73]. Trabajos relativamente recientes han explorado la variación de la temperatura en la población de vectores con el objetivo de estudiar qué parámetros entomológicos están correlacionados con la temperatura [87]. Finalmente los modelos matemáticos han sido usados para demostrar que la transmisión vertical en situaciones endémicas es importante para la persistencia del virus si la infección vertical supera el $20-30\,\%$, mientras que en una situación epidémica la transmisión vertical acelera el curso del brote [1].

En esté capítulo presentamos un modelo matemático que analiza la importancia de la transmisión vertical y los períodos de incubación en ambas poblaciones en la dinámica de la enfermedad del dengue. Además se introduce una función que describe la saturación de los criaderos, a diferencia de [62] que presenta un modelo para la dinámica del dengue sin transmisión vertical en el cual se basa el presente capítulo.

2.2. Descripción del modelo

2.2.1. Información preliminar

Formularemos un modelo general para la dinámica de la enfermedad del dengue para el estado endémico. Denotamos por S, I y R a la población de humanos susceptibles, infecciosos y recuperados. La población de mosquitos la dividimos en: mosquitos hembra maduros (m), mosquitos hembra maduros susceptibles (m_s), mosquitos hembras maduros infectados (m_i), mosquitos en estado inmaduro; pupas (p), mosquitos en estado inmaduro susceptibles (p_s) y mosquitos en estado inmaduro infectados (p_i). En la tabla (2.1) se puede observar la descripción de cada una de las clases.

Población	**Descripción**
S	Población de humanos susceptibles.
I	Población de humanos infecciosos.
R	Población de humanos recuperados.
m	Población de mosquitos hembras adultos.
m_s	Población de mosquitos susceptibles.
m_i	Población de mosquitos infectados.
p	Población de pupas.
p_s	Población de pupas infectadas.
p_i	Población de pupas infectadas.

Cuadro 2.1: Clasificación de la población correspondiente al modelo endémico.

Supondremos que la población total de humanos es constante y la denotamos por N, de lo anterior se deduce que la tasa de natalidad y mortalidad son iguales. La clase de humanos susceptibles (S) se incrementa debido a la tasa de natalidad ηN, disminuye por la mortalidad a una tasa per cápita η y por los humanos que pasan a la clase de los infecciosos (I) a una tasa de transmisión α. Se introduce un retardo en la ecuación que describe la dinámica de la clase de humanos susceptibles. En el instante de tiempo t los humanos susceptibles han sido picados por un mosquito infeccioso hace τ_1 unidades de tiempo, es decir, τ_1 es el tiempo que los humanos susceptibles necesitan para convertirse en infecciosos. De modo que la incidencia de nuevas infecciones por esta vía está determinado por $\alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1)$, donde $\frac{S}{N}$ es la fracción de humanos disponibles para ser infectados y τ_1 es el período de incubación intrínseco (aproximadamente 4-7 días). En la clase de individuos susceptibles, los individuos pueden ser asintomáticos y no ser conscientes de que han contraído el virus.

Por otra parte, los humanos de la clase infecciosa (I) pueden transmitir la enfermedad a los mosquitos susceptibles (m_s), esta clase es disminuida por los humanos que mueren por causas naturales ηI o por individuos que se recuperan a una tasa per cápita γ. Este período infeccioso (período virémico) tiene una duración promedio de cinco días [56, 84].

La clase de los humanos recuperados (R) se compone de aquellos individuos que son inmunes de manera permanente a un serotipo del dengue, esta clase disminuye por los individuos que

mueren por causas naturales ηR.

En la población de vectores, consideramos que los mosquitos nunca se recuperan de la enfermedad, por lo tanto toda su vida son capaces de transmitir el virus del dengue. La clase de vectores susceptibles(m_s) aumenta debido a la tasa de desarrollo de la etapa inmadura $\kappa\omega p_s$, donde κ representa la fracción de mosquitos hembra. Por otra parte, está clase disminuye por los mosquitos que mueren ϵm_s y por los mosquitos que se convierten en infecciosos. Siguiendo la idea propuesta en [51], los mosquitos susceptibles comienzan a transportar el patógeno después de ponerse en contacto (picar) a un humano susceptible a una tasa β y un tiempo de retraso es introducido en las ecuaciones que describen la dinámica de la población de vectores. En el momento t los mosquitos susceptibles han picado a un humano infeccioso hace τ_2 unidades de tiempo, es decir, τ_2 es el tiempo que necesita un mosquito susceptibles para convertirse en infeccioso después de haber picado a un humano infectado. Así, el término de incidencia del mosquito infeccioso viene dado por el término $\beta\frac{I(t-\tau_2)}{N}m_s(t-\tau_2)$, donde τ_2 es el período de incubación extrínseco (aproximadamente 8-12 días).

Los mosquitos infecciosos (m_i) puede transmitir la enfermedad a los humanos susceptibles (S), esta clase se incrementa debido a la tasa de desarrollo $\kappa\omega p_i$. Esto ocurre debido a que los mosquitos hembra infectadas ovipositan una fracción de huevos infectados ν dicho mecanismo es conocido como transmisión vertical o transovárica, dicha clase disminuye por los mosquitos que mueren a una tasa ϵ, es decir, ϵm_i.

La clase de pupas no infectadas (p_s) se incrementa en $\zeta\chi\phi m_s(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right)$, donde χ es la fracción de huevos que se convierte en larvas, ζ es la fracción de larvas que se convierten en pupas, ϕ es el número de huevos ovipositados por día por cada mosquito hembra, y $\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right)$ describe la saturación de los criaderos en la etapa inmadura, donde C representa la capacidad de carga de los criaderos. La función ψ es continua, diferenciable y decreciente en $[0,1]$ y satisface que $\psi([0,\ 1])\subset[0,\ 1]$, $\psi(0)=1$ y $\psi(1)=0$. Por otra parte, $(1-\nu)$ es la fracción de huevos susceptibles ovipositados por un mosquito hembra infectada. La clase de pupas no infectadas disminuye debido a la mortalidad de su clase, la cual ocurre a una tasa per cápita π y por las pupas que se convierten en adultos a una tasa per cápita ω.

Finalmente, la clase de pupas infectadas (p_i) se incrementa por los huevos que se convierten en pupas infecciosas $\nu\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right)$, y dicha clase se ve disminuida por las pupas que mueren a una tasa ϕ y por las que se convierten en adultos a una tasa ω. En la tabla (2.2) puede encontrar un resumen de los parámetros del modelo endémico.

2.2.2. Formulación matemática

El modelo que se presenta consiste de un sistema de siete ecuaciones diferenciales con retardo, las tres primeras corresponden a la dinámica de la enfermedad en la población humana y las últimas cuatro corresponden a la dinámica de la enfermedad en la población de mosquitos. El sistema se reduce a un sistema de seis ecuaciones y éste se puede desacoplar en dos sistemas de

Parámetro	Descripción
η	Tasa de natalidad y mortalidad en humanos.
γ	Tasa de recuperación.
τ_i	Tiempo de incubación promedio de la enfermedad en humanos y mosquitos. $i = 1, 2$.
α, β	Tasa de picadura efectiva, por día.
C	Capacidad de carga de los criaderos.
$\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right)$	Función de saturación del estadio inmaduro.
ϕ	Número de huevos depositados por día por un mosquito hembra.
ϵ	Tasa de mortalidad de mosquitos maduros.
π	Tasa de mortalidad del estadio inmaduro.
ω	Tasa de desarrollo del estadio inmaduro (pupa) al maduro.
κ	Proporción de hembras en la población total de mosquitos.
χ	Proporción de huevos que se convierten en larvas.
ζ	Proporción de larvas que se convierte en pupa.
ν	Proporción de huevos infectados por transmisión vertical.

Cuadro 2.2: Parámetros para el modelo endémico.

orden dos y cuatro, respectivamente.

El diagrama que describe la transición entre clases y la interacción entre mosquitos y humanos para la enfermedad de fiebre por dengue se presenta a continuación.

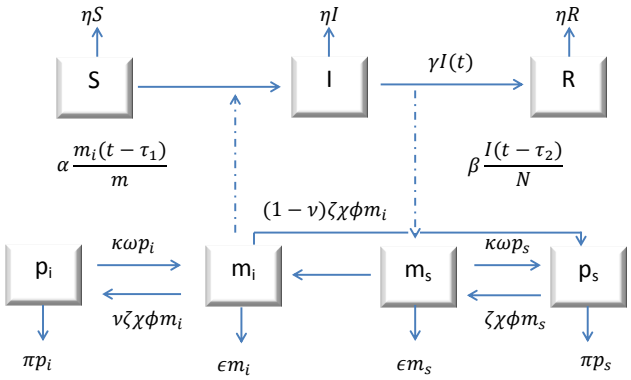

Figura 2.1: Diagrama de flujo para el modelo endémico.

De acuerdo a las hipótesis y parámetros presentados, se introducen las ecuaciones diferenciales que modelan la dinámica de la enfermedad en la población de humanos.

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= \eta N - \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta S(t);\\
\frac{dI(t)}{dt} &= \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta I(t) - \gamma I(t);\\
\frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) - \eta R(t).
\end{aligned} \tag{2.1}$$

También se presentan las ecuaciones de la dinámica de la enfermedad en la población de vectores.

$$\begin{aligned}
\frac{dm_s(t)}{dt} &= \kappa\omega p_s(t) - \beta \frac{I(t-\tau_2)}{N} m_s(t-\tau_2) - \epsilon m_s(t);\\
\frac{dm_i(t)}{dt} &= \kappa\omega p_i(t) + \beta \frac{I(t-\tau_2)}{N} m_s(t-\tau_2) - \epsilon m_i(t);\\
\frac{dp_s(t)}{dt} &= \zeta\chi\phi m_s(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) + (1-\nu)\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p_s(t);\\
\frac{dp_i(t)}{dt} &= \nu\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p_i(t).
\end{aligned} \tag{2.2}$$

Del hecho que la población total de humanos se considera constante e igual a N se deduce que las tasas de natalidad y mortalidad son iguales y además, se puede determinar $R(t)$ en cualquier instante de tiempo a partir del conocimiento de S e I, dado que $N = S(t) + I(t) + R(t)$, así el sistema anterior se puede reducir a la siguiente forma.

$$\begin{aligned}
&(1) \quad \frac{dS(t)}{dt} = \eta N - \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta S(t);\\
&(2) \quad \frac{dI(t)}{dt} = \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta I(t) - \gamma I(t);\\
&(3) \quad \frac{dm_s(t)}{dt} = \kappa\omega p_s - \beta \frac{I(t-\tau_2)}{N} m_s(t-\tau_2) - \epsilon m_s(t);\\
&(4) \quad \frac{dm_i(t)}{dt} = \kappa\omega p_i + \beta \frac{I(t-\tau_2)}{N} m_s(t-\tau_2) - \epsilon m_i(t);\\
&(5) \quad \frac{dp_s(t)}{dt} = \zeta\chi\phi m_s\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) + (1-\nu)\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p_s(t);\\
&(6) \quad \frac{dp_i(t)}{dt} = \nu\zeta\chi\phi m_i\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p_i(t).
\end{aligned} \tag{2.3}$$

Por otra parte, si denotamos el total de la población de vectores hembra en estado adulto por $m(t) = m_s(t) + m_i(t)$ y el número total de pupas por $p(t) = p_s(t) + p_i(t)$, entonces al sumar las ecuaciones (3) y (4), (5) y (6) del sistema (2.3) se puede desacoplar el sistema de ecuaciones obteniéndose un sistema independiente para las variables m y p:

$$\begin{aligned}\frac{dm(t)}{dt} &= \kappa\omega p(t) - \epsilon m(t) \equiv F(m,p);\\ \frac{dp(t)}{dt} &= \zeta\chi\phi m(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p(t) \equiv G(m,p).\end{aligned} \tag{2.4}$$

Una vez obtenido $m_s(t)$ y $p_s(t)$ a partir de la relación $m_s(t) = m(t) - m_i(t)$ y $p_s(t) = p(t) - p_i(t)$, obteniéndose que depende únicamente de los individuos susceptibles e infectados y de la población de mosquitos y pupas infectadas, así se obtiene el siguiente sistema.

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \eta N - \alpha\frac{m_i(t-\tau_1)}{N}S(t-\tau_1) - \eta S(t);\\ \frac{dI(t)}{dt} &= \alpha\frac{m_i(t-\tau_1)}{N}S(t-\tau_1) - \eta I(t) - \gamma I(t);\\ \frac{dm_i(t)}{dt} &= \kappa\omega p_i(t) + \beta\frac{I(t-\tau_2)}{N}(m-m_i)(t-\tau_2) - \epsilon m_i(t);\\ \frac{dp_i(t)}{dt} &= \nu\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p_i(t).\end{aligned} \tag{2.5}$$

2.3. Análisis cualitativo

Esta sección está dedicada al análisis cualitativo de los sistemas (2.4) y (2.5) deducidos en la sección anterior.

2.3.1. Análisis del sistema correspondiente a los mosquitos

En lo que sigue se presentará el análisis cualitativo del sistema (2.4) correspondiente a la población de vectores.

2.3.1.1. Espacio de solución

Las condiciones iniciales para el sistema (2.4) son $m \geq 0$ y $0 \leq p < C$, donde C es la capacidad de carga de los criaderos. Así la región de interés biológico es:

$$\Omega = \{(m,p) \in \mathbb{R}^2_+ :\ m \geq 0 \ y\ 0 \leq p < C\}.$$

A continuación se enuncia un teorema que garantiza que las soluciones del sistema (2.4) permanecen en la región de sentido biológico cuando las condiciones iniciales se toman en esta región.

Teorema 2.1. *Si las condiciones iniciales cumplen que $m(0) = m_0 \geq 0$, $p(0) = p_0 \geq 0$ y $m_0 + p_0 > 0$, entonces la correspondiente solución del sistema (2.4) $(m(t), p(t))$ satisface $m(t) > 0$, $p(t) > 0$ para todo $t > 0$.*

Más aún, para cualquier condición inicial $(m_0, p_0) \in \Omega$, se cumple $(m(t), p(t)) \in \Omega$ para todo $t > 0$.

Demostración. *Iniciaremos la demostración de la primera parte del teorema. Si multiplicamos la primer ecuación del sistema* (2.4) *por* $p(t)$ *y la segunda ecuación por* $m(t)$ *se obtiene que*

$$\begin{aligned} p(t)\frac{dm(t)}{dt} &= \kappa\omega p^2(t) - \epsilon p(t)m(t); \\ m(t)\frac{dp(t)}{dt} &= \zeta\chi\phi m^2(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p(t)m(t); \end{aligned}$$

al sumarlas se obtiene

$$p(t)\frac{dm(t)}{dt} + m(t)\frac{dp(t)}{dt} = \kappa\omega p^2(t) + \zeta\chi\phi m^2(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\epsilon+\pi+\omega)m(t)p(t).$$

Por lo tanto

$$\frac{dm(t)p(t)}{dt} + (\epsilon+\pi+\omega)m(t)p(t) = \kappa\omega p^2(t) + \zeta\chi\phi m^2(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right). \tag{2.6}$$

Puesto que $m_0 \geq 0$ *y* $p_0 \geq 0$ *se sigue* $\kappa\omega p^2(t) + \zeta\chi\phi m^2(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) > 0$ *para todo* $t \geq 0$*, ya que de otra forma, existiría un* $t^* > 0$ *tal que* $p(t^*) = m(t^*) = 0$ *y* $(m(t), p(t))$ *sería la solución idénticamente nula, de donde se concluiría que* $p_0 = m_0 = 0$ *lo cual contradice el hecho de que* $p_0 + m_0 > 0$.

Entonces, de (2.6) *podemos concluir que:*

$$\frac{dm(t)p(t)}{dt} + (\epsilon+\pi+\omega)m(t)p(t) > 0, \text{ para todo } t > 0$$

y multiplicando a ambos lados de la desigualdad por $e^{(\epsilon+\pi+\omega)t}$ *se obtiene* $\frac{d}{dt}(m(t)p(t)e^{(\epsilon+\pi+\omega)t}) > 0$*, para todo* $t > 0$ *e integrando entre* 0 *y* t *a cada lado de esta última desigualdad se llega a:* $m(t)p(t) > m_0 p_0 e^{-(\epsilon+\pi+\omega)t}$*, para todo* $t > 0$ *y, por lo tanto*

$$m(t)p(t) > 0, \quad \text{para todo } t > 0. \tag{2.7}$$

Pero como uno de los dos valores m_0 *ó* p_0 *debe ser estrictamente positivo, entonces también lo será la correspondiente función* $m(t)$ *ó* $p(t)$ *para todo* t *en el intervalo* $[0, \delta]$ *con* $\delta > 0$*, y de* (2.7) *también tendrá que ser positiva en ese intervalo la otra de las dos funciones.*

Entonces ambas funciones tendrán que mantenerse estrictamente positivas para todo $t > 0$ *pues de lo contrario tendría que existir algún punto* $\tilde{t} \geq \delta$ *donde ambas se anularán simultáneamente lo cual contradiría la desigualdad* (2.7).

Para la demostración de la segunda parte del teorema supondremos que existe algún $\tilde{t}$ *tal que* $p(\tilde{t}) = C$*, sea* $\tilde{t_1}$ *es el primer valor de* $t > 0$*, donde* $p(\tilde{t_1}) = C$*. Entonces para* $t < \tilde{t_1}$ *obtenemos que* $p(t) < C$*, así* $p'(\tilde{t_1}) \geq 0$*. Por otra parte,* $p'(\tilde{t_1}) = \phi m(\tilde{t_1})\psi(1) - (\pi+\omega)p(\tilde{t_1}) = -(\pi+\omega)C < 0$*, lo cual es una contradicción. Entonces, obtenemos que* $p(t) < C$ *para todo* $t > 0$. ■

Corolario 2.1.1. *Si las condiciones iniciales cumplen que* $m(0) = m_0 \geq 0$*,* $p(0) = p_0 \geq 0$ *y* $m_0 + p_0 > 0$*, existen* K_1 *y* K_2 *tal que para la correspondiente solución del sistema* (2.4) $(m(t), p(t))$ *se satisface que* $m(t) \leq K_1$ *y* $p(t) \leq K_2$ *para todo* $t > 0$.

Demostración. ***Caso 1:*** *De la primer ecuación del sistema 2.4 y del hecho que* $0 \leq p < C$*, se obtiene que*

$$\frac{dm}{dt} + \epsilon m = \kappa\omega p < \kappa\omega C \leq C_o,$$

es decir, $\frac{dm}{dt} + \epsilon m \leq C_o$*, al multiplicar ambos lados de la desigualdad por* $e^{\epsilon t}$ *podemos obtener*

$$(me^{\epsilon t})' = C_o e^{\epsilon t}.$$

Al integrar ambos lados de la desigualdad en el intervalo $[0,t]$ *se obtiene*

$$m(t)e^{\epsilon t} - m(0) \leq \frac{C_o}{\epsilon}(e^{\epsilon t} - 1),$$

es decir,

$$m(t) \leq m(0)e^{-\epsilon t} + \frac{C_o}{\epsilon}(1 - e^{-\epsilon t}).$$

Por lo tanto

$$m(t) \leq m_o + \frac{C_o}{\epsilon}. \tag{2.8}$$

Ahora, de la segunda ecuación del sistema 2.4 y del hecho que m *es acotada se deduce la siguiente expresión*

$$\frac{dp}{dt} + (\pi + \omega)p = \zeta\chi\phi m\psi\left(\frac{p}{C}\right) \leq \zeta\chi\phi\psi(0)(m_o + \frac{C_o}{\epsilon}) \leq \zeta\chi\phi(m_o + \frac{C_o}{\epsilon}) = K,$$

es decir,

$$\frac{dp}{dt} + (\pi + \omega)p \leq K.$$

Al multiplicar ambos lados de la desigualdad por la expresión $e^{(\pi+\omega)t}$ *se obtiene*

$$(pe^{(\pi+\omega)t})' \leq Ke^{(\pi+\omega)t},$$

integrando ambos lados de la desigualdad en el intervalo $[0,t]$*, se obtiene*

$$p(t)e^{(\pi+\omega)t} - p(0) \leq \frac{K}{\pi+\omega}(e^{(\pi+\omega)t} - 1),$$

de donde se deduce que

$$p(t) \leq p_o e^{-(\pi+\omega)t} + \frac{K}{\pi+\omega}(1 - e^{-(\pi+\omega)t}).$$

Por lo tanto

$$p(t) \leq p_o + \frac{K}{\pi+\omega}. \tag{2.9}$$

De las ecuación 2.8 y 2.9 obtenemos que $m(t)$ *y* $p(t)$ *son acotadas para todo* $t > 0$ *para los cuales exista la solución. Así, podemos concluir que todas las condiciones iniciales en* Ω *están acotadas.*

Caso 2: *Para el caso 2 consideremos $p_o \geq C$ y $m_o \geq 0$. Para demostrar esta parte supondremos que en ningún momento $p_o < C$ entonces de la segunda ecuación del sistema 2.4 obtenemos que*

$$\frac{dp}{dt} < -(\pi + \omega)p,$$

al resolver la expresión anterior obtenemos que $p(t) < p_o$, por lo tanto podemos concluir que $p(t)$ es acotada.

2.3.1.2. Número de descendencia básico

A continuación se calcula el número de descendencia básico de los mosquitos (tasa neta reproductiva). En epidemiología, la matriz de siguiente generación es un método utilizado para derivar el número de reproducción básico, para un modelo compartamental de la propagación de enfermedades infecciosas. Para calcular el número de reproducción básico mediante el uso de una matriz de siguiente generación, toda la población se divide en n compartimentos en los que hay $m < n$ compartimentos infectados (ver [27, 16]). Usando este método podemos escribir el sistema(2.4) como $\dot{\mathfrak{x}} = \mathfrak{F} - \mathfrak{V}$, es decir,

$$\dot{\mathfrak{x}} = \begin{pmatrix} \dot{m} \\ \\ \dot{p} \end{pmatrix}, \quad \mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \kappa\omega p \\ \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} \epsilon m \\ \\ (\pi+\omega)p - \zeta\chi\phi m\psi\left(\frac{p}{C}\right) \end{pmatrix}.$$

Las matrices Jacobianas F y V, asociadas con $\mathfrak{F}$ y $\mathfrak{V}$ respectivamente, en el punto de equilibrio libre de población de vectores $m = 0$, $p = 0$ son:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \kappa\omega \\ \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} \epsilon & 0 \\ \\ -\zeta\chi\phi & (\pi+\omega) \end{pmatrix}, \quad V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\epsilon} & 0 \\ \\ \frac{\zeta\chi\phi}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{1}{\pi+\omega} \end{pmatrix},$$

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa\omega\zeta\chi\phi}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{\kappa\omega}{\pi+\omega} \\ \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Los valores propios de la matriz K son 0 y $\frac{\kappa\omega\zeta\chi\phi}{\epsilon(\pi+\omega)}$, así la tasa neta reproductiva está dada por:

$$R_M = \frac{\kappa\omega\zeta\chi\phi}{\epsilon(\pi+\omega)} \tag{2.10}$$

Este parámetro nos proporcionará la información necesaria para conocer la estabilidad del sistema (2.4), y R_M es el número promedio de mosquitos que se generan a partir de un sólo mosquito hembra durante su período de vida.

De la misma forma que en [32], podemos interpretar este parámetro de la siguiente manera: $\frac{\zeta\chi\phi}{\epsilon}$ es el número promedio de huevecillos depositados por un sólo mosquito hembra. $\frac{1}{\pi+\omega}$ es el tiempo promedio que la pupa sobrevive y $\frac{1}{\omega}$ es el tiempo promedio de su permanencia, como tal,

entonces $\frac{\kappa\omega}{\pi+\omega}$ es la probabilidad de que un huevecillo tenga éxito para convertirse en un mosquito maduro, y, del producto de la primer y última fracción, obtenemos el R_M.

2.3.1.3. Puntos de equilibrio

En esta sección se determinarán los estados estacionarios del sistema (2.4) siguiendo los métodos establecidos en la literatura [15, 30, 68]. Para ello del siguiente sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} \kappa\omega p - \epsilon m &= 0; \\ \zeta\chi\phi m\psi\left(\frac{p}{C}\right) - (\pi+\omega)p &= 0; \end{aligned}$$

despejamos m de la primer ecuación, con lo cual obtenemos que $m = \frac{\kappa\omega p}{\epsilon}$ y al sustituir dicha expresión en la segunda ecuación obtenemos que

$$p\left(\frac{\zeta\chi\phi\kappa\omega}{\epsilon}\psi\left(\frac{p}{C}\right) - (\pi+\omega)\right) = 0.$$

Por lo tanto, podemos concluir que $p = 0$ ó $\frac{\zeta\chi\phi\kappa\omega}{\epsilon}\psi\left(\frac{p}{C}\right) - (\pi+\omega) = 0$, lo cual implica que $\psi\left(\frac{p}{C}\right) = \frac{\epsilon(\pi+\omega)}{\zeta\chi\phi\kappa\omega}$, es decir,

$$\psi\left(\frac{p}{C}\right) = \frac{1}{R_M}. \tag{2.11}$$

Por lo tanto, obtenemos que los estados estacionarios son $(0,0)$ y $(\tilde{m},\tilde{p})$, donde $\tilde{m} = \frac{\kappa\omega\tilde{p}}{\epsilon}$ y además se debe de satisfacer la ecuación (2.11).

2.3.1.4. Estabilidad de los puntos de equilibrio

En lo que sigue presentaremos el análisis cualitativo del sistema (2.4) considerando primeramente la capacidad de carga de los criaderos infinita, y posteriormente consideramos que tiene un valor finito C_0.

Cuando la capacidad de carga de los criaderos es infinita obtenemos el siguiente sistema lineal.

$$\begin{aligned} \frac{dm(t)}{dt} &= \kappa\omega p(t) - \epsilon m(t); \\ \frac{dp(t)}{dt} &= \zeta\chi\phi m(t) - (\pi+\omega)p(t); \end{aligned}$$

donde

$$R_M = \frac{\zeta\chi\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega)}.$$

es el *umbral de crecimiento* ó número de descendencia básico de los mosquitos. Este parámetro permitirá caracterizar la estabilidad en sentido de Lyapunov [68] de los estados de equilibrio.

1. Si $R_M \neq 1$, la única solución estacionaria es la trivial $(0,0)$, la cual es estable, si $R_M < 1$ e inestable, si $R_M > 1$.

2. Si $R_M = 1$ hay infinitas soluciones sin interés biológico relevante.

Por otra parte, si la capacidad de carga del criadero es constante (C_0), obtenemos el siguiente sistema.

$$\begin{aligned} \frac{dm(t)}{dt} &= \kappa\omega p(t) - \epsilon m(t); \\ \frac{dp(t)}{dt} &= \zeta\chi\phi m(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C_0}\right) - (\pi+\omega)p(t). \end{aligned} \tag{2.12}$$

Dicho sistema tiene dos posibles soluciones estacionarias, la trivial $(0,0)$ y la de coexistencia $(\tilde{m},\tilde{p})$ la cual debe de satisfacer la condición $\psi\left(\frac{\tilde{p}(t)}{C_0}\right) = \frac{1}{R_M}$ y, por lo tanto, esta solución existe, si y sólo si $R_M \geq 1$ ya que la función Ψ sólo toma valores entre 0 y 1. A continuación enunciamos un teorema sobre la estabilidad de los estados estacionarios.

Teorema 2.2. *1. Si $R_M > 1$ el sistema (2.12) admite dos soluciones estacionarias:*

i) La solución trivial $(0,0)$, que corresponde a un punto silla inestable.

ii) La solución no trivial $(\tilde{m},\tilde{p})$ que es un nodo localmente asintóticamente estable.

2. Si $0 < R_M < 1$, el sistema (2.12) admite solo la solución trivial $(0,0)$ en Ω la cual es un nodo localmente asintóticamente estable.

Demostración. *Las propiedades de estabilidad de $(0,0)$ están dadas por los valores propios de la linearización del sistema (2.4) alrededor de este punto, que viene determinada por la matriz*

$$\mathbf{DF(0,0)} = \begin{pmatrix} -\epsilon & \kappa\omega \\ \\ \zeta\chi\phi & -(\pi+\omega) \end{pmatrix}.$$

Calcularemos la raíces de su polinomio característico

$$\lambda^2 + (\epsilon+\pi+\omega)\lambda + \epsilon(\pi+\omega)(1-R_M) = 0$$

que son de la forma

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2}(\gamma \pm \sqrt{\xi}), \tag{2.13}$$

donde $\gamma = -(\epsilon+\pi+\omega) < 0$, $\xi = \gamma^2 - 4\chi$ y $\chi = \epsilon(\pi+\omega)(1-R_M) > 0$.

- *Si $R_M < 1$, entonces $1 - R_M > 0$, así $\chi > 0$ y $0 < \xi$. Entonces obtenemos dos valores propios de la forma $\lambda_- < \lambda_+ < 0$, de donde podemos concluir que la solución estacionaria es un nodo localmente asintóticamente estable.*

- *Si $R_M > 1$, entonces $1 - R_M < 0$, así $\chi < 0$ y $\xi > 0$, luego $\lambda_- < 0$ y $\lambda_+ > 0$, así, la solución estacionaria es inestable y corresponde a un punto silla.*

De la misma manera las propiedades de estabilidad de $(\tilde{m}, \tilde{p})$ están dadas por las propiedades de los valores propios del la linearización del sistema (2.4) *alrededor de este punto que viene determinada por la matriz*

$$\mathbf{DF}(\tilde{\mathbf{m}}, \tilde{\mathbf{p}}) = \begin{pmatrix} -\epsilon & \kappa\omega \\ \\ \zeta\chi\phi\psi(\frac{\tilde{p}}{C_0}) & \frac{\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'(\frac{\tilde{p}}{C_0}) - (\pi + \omega) \end{pmatrix}.$$

Sus valores propios satisfacen la ecuación cuadrática

$$\begin{aligned} \lambda^2 &+ \left(\epsilon + \pi + \omega - \frac{\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right)\right)\lambda - \frac{\epsilon\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right) \\ &+ \epsilon(\pi + \omega)\left(1 - R_M\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right)\right) = 0 \end{aligned}$$

y son de la forma (2.13) *donde*

$$\begin{aligned} \gamma &= -(\epsilon + \pi + \omega - \frac{\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right)), \\ \chi &= \epsilon(\pi + \omega)(1 - R_M\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right)) - \frac{\epsilon\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right), \\ \xi &= \gamma^2 - 4\chi. \end{aligned}$$

Como $\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right) = \frac{1}{R_M}$ entonces obtenemos que:

$$\begin{aligned} \gamma &= -(\epsilon + \pi + \omega - \frac{\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right)) < 0, \\ \chi &= -\frac{\epsilon\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right) > 0, \\ \xi &= \gamma^2 - 4\chi. \end{aligned}$$

Es decir,

$$\begin{aligned} \xi &= \left[-\left(\epsilon + \pi + \omega - \frac{\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right)\right)\right]^2 + 4\frac{\epsilon\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right) \\ &= \left[(\epsilon - (\pi + \omega)) + \frac{\zeta\chi\phi}{C_0}\tilde{m}\psi'\left(\frac{\tilde{p}}{C_0}\right)\right]^2 + 4\epsilon(\pi + \omega) > 0 \end{aligned}$$

De lo anterior podemos concluir que $\lambda_- < \lambda_+ < 0$, por lo tanto la solución estacionaria $(\tilde{m}, \tilde{p})$ es un nodo localmente asintóticamente estable. ■

Por otra parte, haciendo uso del criterio de Dulac-Bendixon (ver A.1), demostramos que el sistema (2.4) correspondiente a la población de vectores no tiene soluciones periódicas de interés.

Teorema 2.3. *Para todo $R_M > 0$ el sistema* (2.4) *no tiene soluciones periódicas en la región de interés biológico* Ω.

Demostración. *Para demostrar el siguiente teorema haremos uso del criterio de Dulac-Bendixon presentado en [68] (ver A.1). Para ello consideremos las funciones $F(m,p)$ y $G(m,p)$ (ver* (2.4)*), ambas funciones son diferenciables, de donde obtenemos:*

$$\begin{aligned} \frac{\partial F}{\partial m} &= -\epsilon, \\ \frac{\partial G}{\partial p} &= \frac{\zeta\chi\phi}{C} m\psi'\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega). \end{aligned}$$

Puesto que $\psi\left(\frac{p(t)}{C_0}\right)$ es una función decreciente, entonces $\psi'\left(\frac{p(t)}{C_0}\right) < 0$, por lo tanto $\frac{\zeta\chi\phi}{C} m\psi'\left(\frac{p(t)}{C_0}\right) \leq 0$ ya que $m \geq 0$ y $-(\epsilon+\pi+\omega) < 0$. Entonces, podemos concluir que $\frac{\partial F}{\partial m} + \frac{\partial G}{\partial p} < 0$ para todo $(m,p) \in \Omega$. Por lo tanto, el sistema (2.4) *no tiene soluciones periódicas en* Ω. ■

A continuación enunciaremos un resultado referente a los sistemas cooperativos.

Definición 2.1. *Consideremos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales autónomo*

$$\dot{x} = f(x)$$

donde f es un campo vectorial en un subconjunto abierto $D \subset \mathbb{R}^n$. f es un sistema cooperativo si y solo si $\frac{\partial f_i}{\partial x_j} > 0$ para $i \neq j$

Proposición 2.3.1. *El sistema* (2.4) *es un sistema cooperativo.*

Demostración. *Consideremos nuevamente las funciones $F(m,p)$ y $G(m,p)$, ambas funciones del sistema* (2.4) *son diferenciables de donde obtenemos que $\frac{\partial F}{\partial p} = \kappa\omega > 0$ y $\frac{\partial G}{\partial m} = \zeta\chi\phi\psi\left(\frac{p}{C}\right) > 0$ las cuales son positivas. Por lo tanto, podemos concluir que el sistema* (2.4) *es un sistema cooperativo* ■

2.3.1.5. Bifurcación

Notemos que

$$R_M \psi\left(\frac{p}{C}\right) - 1 = 0 \tag{2.14}$$

corresponde a la ecuación de bifurcación del sistema (2.4), la cual se satisface para la coordenada p de la solución estacionaria que corresponde a la coexistencia de la población de vectores $(\tilde{m}, \tilde{p})$

$$R_M \psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right) - 1 = 0 \tag{2.15}$$

Por tanto, el umbral de crecimiento del vector, R_M es el parámetro de bifurcación del sistema, si $R_M < 1$, la solución estacionaria de coexistencia del sistema (2.4) es estable y si $R_M > 1$ es inestable. (ver 2.2)

Cabe notar que el análisis cualitativo correspondiente al sistema (2.4) se ha podido realizar debido a que el retardo correspondientes al período de incubación extrínseco se ha podido eliminar debido al desacople del sistema, realizando así el análisis de estabilidad en sentido de Lyapunov.

2.3.2. Modelo II

Para continuar con el análisis del sistema (2.5) se realizó la revisión de ecuaciones diferenciales con retardo [9, 28]. En lo que sigue se presentará el análisis cualitativo correspondiente al sistema (2.5).

2.3.2.1. Espacio de solución

Las condiciones iniciales del sistema 2.5 son: $S \geq 0$, $I \geq 0$, $0 \leq m_i \leq m$, $0 \leq p_i \leq p$, donde $0 \leq p < C$. Recuerde que m_i, p_i *y* C denota la población de mosquitos adultos y pupas infectadas y la capacidad de carga de los criaderos, respectivamente. Así la región de interés epidemiológico del sistema (2.3) está determinada por la región:

$$\Sigma = \{(S, I, m_i, m, p_i, p) \in \mathbb{R}^6_+ : S \geq 0,\ I \geq 0,\ m \geq 0,\ 0 \leq m_i \leq m,\ 0 \leq p_i \leq p \ y\ 0 \leq p < C\}$$

2.3.2.2. Puntos de equilibrio y estabilidad

Recuerde que en la sección anterior se obtuvo el siguiente sistema al realizar el desacople correspondiente de 2.3.

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= \eta N - \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta S(t);\\
\frac{dI(t)}{dt} &= \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta I(t) - \gamma I(t);\\
\frac{dm_i(t)}{dt} &= \kappa\omega p_i(t) + \beta \frac{I(t-\tau_2)}{N}(m-m_i)(t-\tau_2) - \epsilon m_i(t);\\
\frac{dp_i(t)}{dt} &= \nu\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p_i(t).
\end{aligned} \tag{2.5}$$

Las soluciones del sistema (2.5) están relacionadas con las soluciones estacionarias del sistema (2.4), debido al desacoplamiento que se hizo del sistema 2.3. Las soluciones de 2.5 se obtienen al sustituir las soluciones estacionarias del sistema (2.4); $(0,0)$ y $(\tilde{m},\tilde{p})$, en las ecuaciones del sistema (2.5).

Iniciaremos con el análisis de estabilidad con la solución estacionaria $(0,0)$, para ello al sustituirla en el sistema (2.5) obtenemos:

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= \eta N - \eta S(t);\\
\frac{dI(t)}{dt} &= -(\eta+\gamma)I(t)\\
\frac{dm_i(t)}{dt} &= \kappa\omega p_i(t) - \beta\frac{I(t)}{N} m_i(t) - \epsilon m_i(t);\\
\frac{dp_i(t)}{dt} &= \nu\zeta\chi\phi m_i(t) - (\pi+\omega)p_i(t).
\end{aligned}$$

al igualar a cero las ecuaciones anteriores se obtiene:

$$\eta(N-S) = 0; \tag{2.16}$$

$$-(\eta+\gamma)I = 0; \tag{2.17}$$

$$\kappa\omega p_i - (\beta\frac{I}{N} + \epsilon)m_i = 0; \tag{2.18}$$

$$\nu\zeta\chi\phi m_i - (\pi+\omega)p_i = 0; \tag{2.19}$$

de la expresión 2.16 se obtiene que $N = S$, de 2.17 se obtiene que $I = 0$. Si $I = 0$, entonces de 2.18 se obtiene $-\epsilon m_i + \kappa\omega p_i = 0$, de donde $p_i = \frac{\epsilon}{\kappa\omega} m_i$ al sustituirla en la ecuación 2.19 se obtiene $\left(\nu\zeta\chi\phi - \frac{(\pi+\omega)\epsilon}{\omega}\right) m_i = 0$ se deduce que $m_i = 0$ ó $\nu\zeta\chi\phi - \frac{(\pi+\omega)\epsilon}{\kappa\omega} = 0$, es decir, $\nu = \frac{1}{R_M}$, si $m_i = 0$ podemos concluir que $p_i = 0$. De todo lo anterior se obtiene la siguiente solución $(N,0,0,0)$, dicha solución estacionaria nos indica que no existen humanos ni mosquitos infectados, es decir, el total de la población humana es susceptible. Si $\frac{1}{R_M} = 1$ en este caso la única solución estacionaria con sentido epidemiológico es $(0,0)$ por tanto no existe población de vectores en estado adultos e inmaduros, por tanto se obtiene la solución $(N,0,0,0)$.

En este caso $S = N$, $I = 0$, $m_i = 0$ y $p_i = 0$ es la correspondiente solución estacionaria del sistema (2.5) y por lo tanto cuando linealizemos alrededor de esta solución estacionaria obtenemos el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= \eta(N - S(t)); \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -(\eta + \gamma)I(t); \\ \frac{dm_i(t)}{dt} &= \kappa\omega p_i(t) - \epsilon m_i(t); \\ \frac{dp_i(t)}{dt} &= \nu\zeta\chi\phi m_i(t) - (\pi + \omega)p_i(t). \end{aligned} \tag{2.20}$$

Al realizar el cambio de variable $x(t) = S(t) - N$ en la primer ecuación del sistema (2.20) obtenemos

$$\frac{d(x(t) + N)}{dt} = -\eta x(t);$$

con lo cual se obtiene el siguiente sistema

$$\begin{aligned} \frac{d(x(t) + N)}{dt} &= -\eta x(t); \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -(\eta + \gamma)I(t); \\ \frac{dm_i(t)}{dt} &= \kappa\omega p_i(t) - \epsilon m_i(t); \\ \frac{dp_i(t)}{dt} &= \nu\zeta\chi\phi m_i(t) - (\pi + \omega)p_i(t); \end{aligned} \tag{2.21}$$

en lo que sigue analizaremos la estabilidad de la solución trivial $(x, I, m_i, p_i) = (0,0,0,0)$ del sistema (2.21).

Teorema 2.4. *La solución estacionaria libre de enfermedad* $(N,0,0,0,0,0)$ *del sistema de ecuaciones completo* (2.3) *es localmente asintóticamente estable en* Σ *si y sólo si* $R_M < 1$.

Antes de iniciar la demostración del teorema introduciremos algunas definiciones que serán de ayuda para su demostración.

Definición 2.2. *La solución* $(x(t), I(t), m_i(t), p_i(t))$ *es estable si para cada* $\epsilon > 0$ *existe un* $\delta > 0$ *tal que si* $|x_0| < \delta$, $|m_i^0| < \delta$, $|p_i^0| < \delta$, $|I_0| < \delta$ *existe* $t_0 > 0$ *tal que si* $t > t_0$ *se cumple que* $|x(t)| < \epsilon$, $|I(t)| < \epsilon$, $|m_i(t)| < \epsilon$, $|p_i(t)| < \epsilon$, *donde* $(x(t), I(t), m_i(t), p_i(t))$ *es la solución del sistema* (2.21) *que satisface la condición inicial* $x(0) = x_0$, $m_i(0) = m_i^0$, $p_i(0) = p_i^0$, $I(0) = I_0$.

Por otra parte, diremos que una solución estacionaria es asintóticamente estable si satisface las siguientes condiciones.

Definición 2.3. *La solución trivial del sistema* (2.21) *es asintóticamente estable si además de ser estable existe un valor* $\alpha > 0$ *tal que si* $|x_0| < \alpha$, $|m_i^0| < \alpha$, $|p_i^0| < \alpha$, $|I_0| < \alpha$, *entonces* $\lim_{t\to\infty} x(t) = \lim_{t\to\infty} I(t) = \lim_{t\to\infty} m_i(t) = \lim_{t\to\infty} p_i(t) = 0$

Demostración. *A continuación veremos bajo que condiciones la solución trivial del sistema* (2.21) *es asintóticamente estable.*

Con respecto a $x(t)$ *no hay problema dado que la solución de la primer ecuación referente al sistema* (2.21) *es* $x(t) = x_0 e^{-\eta t}$.

Con respecto a m_i *y* p_i, *basta ver que la matriz*

$$\begin{pmatrix} -\epsilon & \kappa\omega \\ \zeta\chi\phi & -(\pi+\omega) \end{pmatrix} \tag{2.22}$$

tiene valores propios con parte real negativa. Los valores propios de esta matriz son las raíces de la ecuación cuadrática:

$$\lambda^2 + (\epsilon + \pi + \omega)\lambda + \epsilon(\pi + \omega)(1 - R_M) = 0 \tag{2.23}$$

los cuales son siempre reales negativos, por lo tanto podemos concluir que tenemos un nodo localmente asintóticamente estable (ver sección 2.3.1.4)

Por otra parte, respecto a $I(t)$ *la solución de la ecuación de los infectados en el sistema* (2.21) *es* $I(t) = I_0 e^{-(\eta+\gamma)t}$. *Por lo tanto, podemos concluir que la solución estacionaria libre de enfermedad* $(N, 0, 0, 0, 0, 0)$ *del sistema* (2.3) *es asintóticamente estable.* ■.

Por otra parte al considerar la solución estacionaria $(\tilde{m}, \tilde{p})$ en las ecuaciones del sistema (2.5) se obtiene el siguiente sistema.

$$\begin{aligned}
\frac{dS(t)}{dt} &= \eta N - \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta S(t); \\
\frac{dI(t)}{dt} &= \alpha \frac{m_i(t-\tau_1)}{N} S(t-\tau_1) - \eta I(t) - \gamma I(t); \\
\frac{dm_i(t)}{dt} &= \kappa\omega p_i(t) + \beta \frac{I(t-\tau_2)}{N} (\tilde{m} - m_i)(t-\tau_2) - \epsilon m_i(t); \\
\frac{dp_i(t)}{dt} &= \nu\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{\tilde{p}(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p_i(t).
\end{aligned} \tag{2.24}$$

Por otra parte, si $R_M > 1$ el sistema 2.4 tiene dos puntos estacionarios, el trivial y el de coexistencia. Siguiendo un procedimiento análogo a lo presentado anteriormente, es decir, al sustituir la soluciones estacionarias de 2.4 en 2.5 hemos obtenido los siguientes soluciones estacionarias.

Para el estado estacionario trivial $(0, 0)$ de 2.4 hemos determinado que el estado estacionario de 2.5 es:

$$
\begin{aligned}
S_1^* &= \frac{N((\eta\beta+\eta\epsilon+\epsilon\gamma)(\pi+\omega))-(\eta+\gamma)(\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)}{\eta\beta(\pi+\omega)};\\
I_1^* &= -\frac{N(\epsilon(\pi+\omega)-\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)}{\beta(\pi+\omega)};\\
m_{i_1}^* &= -\frac{\eta N((\epsilon\eta+\epsilon\gamma)(\pi+\omega)-(\eta+\gamma)(\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi))}{\alpha((\eta\beta+\epsilon\eta+\epsilon\gamma)(\pi+\omega)-(\eta+\gamma)(\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi))};\\
p_{i_1}^* &= -\frac{N\eta\nu\zeta\chi\phi((\epsilon\eta+\epsilon\gamma)(\pi+\omega)-(\eta+\gamma)(\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi))}{\alpha(\pi+\omega)((\eta\beta+\epsilon\eta+\epsilon\gamma)(\pi+\omega)-(\eta+\gamma)(\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi))};
\end{aligned}
$$

Mientras que para el estado estacionario de coexistencia $(\tilde{m},\tilde{p})$ de 2.4 hemos determinado que el estado estacionario para 2.5 es:

$$
\begin{aligned}
S_2^* &= \frac{N^2(-(\eta\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi+\gamma\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)+(\eta\beta+\epsilon\eta+\epsilon\gamma)(\pi+\omega))}{\beta(\pi+\omega)(\tilde{m}\alpha+N\eta)}\\
I_2^* &= \frac{N\eta((N\eta\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi+N\gamma\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)+(\tilde{m}\alpha\beta-N\epsilon\eta-N\epsilon\gamma)(\pi+\omega))}{\beta(\pi+\omega)(\tilde{m}\alpha+N\eta)}\\
m_{i_2}^* &= \frac{\eta((N\eta\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi+N\gamma\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)+(\tilde{m}\alpha\beta-N\epsilon\eta-N\epsilon\gamma)(\pi+\omega))}{\alpha(-(\eta\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi+\gamma\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)+(\eta\beta+\epsilon\eta+\epsilon\gamma)(\pi+\omega))}\\
p_{i_2}^* &= \frac{\eta\nu\zeta\chi\phi((N\eta\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi+N\gamma\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)+(\tilde{m}\alpha\beta-N\epsilon\eta-N\epsilon\gamma)(\pi+\omega))\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)}{\alpha(\pi+\omega)(-(\eta\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi+\gamma\kappa\omega\nu\zeta\chi\phi)\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)+(\eta\beta+\epsilon\eta+\epsilon\gamma)(\pi+\omega))}
\end{aligned}
$$

donde $\tilde{m}=\frac{\kappa\omega\tilde{p}}{\epsilon}$ y $\psi\left(\frac{\tilde{p}}{C}\right)=\frac{1}{R_M}$.

Con base a lo anterior obtenemos que las soluciones del sistema 2.3 son:

$(N,0,0,0,0,0)$, $(N,0,\tilde{m},0,\tilde{p},0)$, $(S_1^*,I_1^*,\tilde{m}-m_{i_1}^*,m_{i_1}^*,\tilde{p}-p_{i_1}^*,p_{i_1}^*)$ y $(S_2^*,I_2^*,\tilde{m}-m_{i_2}^*,m_{i_2}^*,\tilde{p}-p_{i_2}^*,p_{i_2}^*)$

2.3.2.3. Número reproductivo básico

Ahora determinaremos el número reproductivo básico de nuestro modelo, para ello haremos uso del método expuesto por [16, 27], podemos escribir el modelo completo como $\dot{\mathfrak{x}}=\mathfrak{F}-\mathfrak{V}$.

$$
\dot{\mathfrak{x}}=\begin{pmatrix}\dot{I}\\ \dot{p_i}\\ \dot{m_i}\end{pmatrix},\quad \mathfrak{F}=\begin{pmatrix}\alpha\frac{m_i(t-\tau_1)}{N}S(t-\tau_1)\\ \nu\zeta\chi\phi m_i(t)\psi\left(\frac{p}{C}\right)\\ \beta\frac{I(t-\tau_2)}{N}m_s(t-\tau_2)\end{pmatrix},\quad \mathfrak{V}=\begin{pmatrix}(\eta+\gamma)I(t)\\ (\pi+\omega)p_i(t)\\ -\kappa\omega p_i(t)+\epsilon m_i(t)\end{pmatrix}.
$$

Las matrices Jacobianas F y V, asociadas con $\mathfrak{F}$ y$\mathfrak{V}$ respectivamente, en el equilibrio libre de la enfermedad $S=N$, $p_s=p$, $m_s=M$ y $I=p_i=m_i=0$ son.

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \alpha \\ 0 & 0 & \nu\zeta\chi\phi\psi\left(\frac{p}{C}\right) \\ \beta\frac{M}{N} & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} \eta+\gamma & 0 & 0 \\ 0 & (\pi+\omega) & 0 \\ 0 & -\kappa\omega & \epsilon \end{pmatrix},$$

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\eta+\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\pi+\omega} & 0 \\ 0 & \frac{\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{1}{\epsilon} \end{pmatrix},$$

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{\alpha}{\epsilon} \\ 0 & \nu R_M \psi\left(\frac{p}{C}\right) & \frac{\nu\xi\chi\phi}{\epsilon}\psi\left(\frac{p}{C}\right) \\ \frac{\beta M}{N(\eta+\gamma)}) & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Los valores propios de K son $\lambda_1 = 0$, λ_2 y λ_3, donde $\lambda_{2,3}$ tiene la siguiente forma.

$$\lambda_{2,3} = \frac{\nu R_M \psi\left(\frac{p}{C}\right)}{2} \pm \frac{\sqrt{(\nu R_M \psi\left(\frac{p}{C}\right))^2 + 4\frac{M\alpha\beta}{N\epsilon(\eta+\gamma)}}}{2}$$

Así, debido a que R_0 es el radio espectral de la matriz K, es decir, el máximo de los módulos de los valores propios de K. Por tal razón, el número reproductivo básico es:

$$R_0 = \frac{\nu R_M \psi\left(\frac{p}{C}\right)}{2} \pm \frac{\sqrt{(\nu R_M \psi\left(\frac{p}{C}\right))^2 + 4\frac{M\alpha\beta}{N\epsilon(\eta+\gamma)}}}{2}$$

2.3.3. Análisis numérico

En la siguiente sección presentamos los resultados numéricos del modelo completo de siete ecuaciones diferenciales, es decir, los sistemas 2.1 y 2.2 deducidos al inicio de este capítulo. En dichos sistemas se ha considerado un retardo correspondiente a una semana en la población de humanos y de dos semanas en la población de vectores, cada uno de ellos representa el período de incubación de la enfermedad en las poblaciones. Los valores considerados para la simulación se muestran en la tabla 2.3.

La figura 2.2 muestra las soluciones numéricos del sistema 2.1 correspondiente a la población de humanos con un período de incubación τ_1.

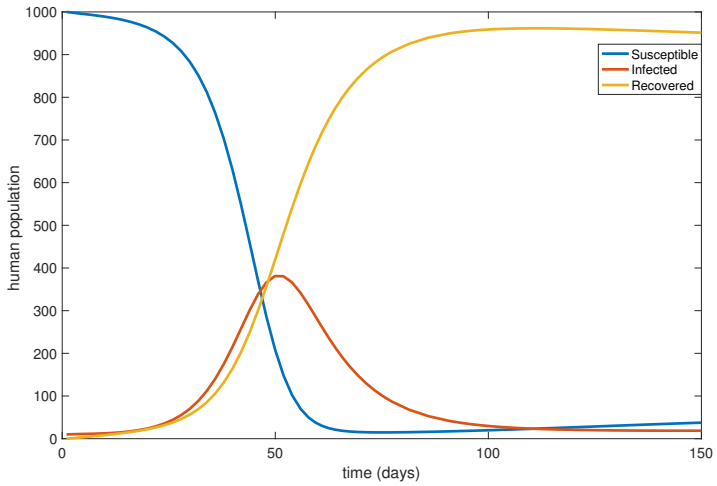

Figura 2.2: Población de humanos con un retardo de 1 semana

La figura 2.3 muestra las soluciones del sistema 2.2 correspondiente a la población de vectores con su período de incubación τ_2.

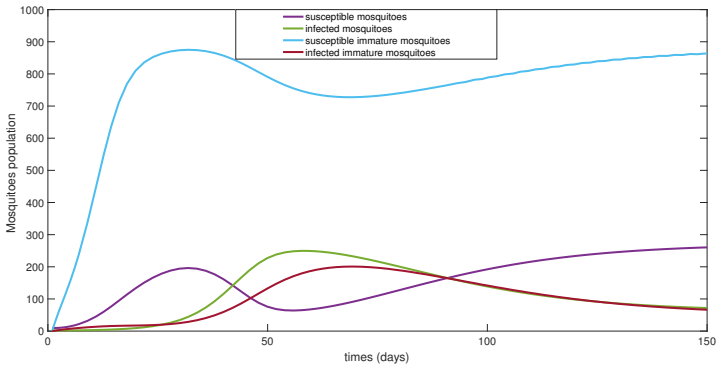

Figura 2.3: Población de vectores con un retardo de 2 semana

En las figuras 2.4-2.5 se muestras los casos de dengue reportados en el 2014 para los estado de Baja California sur, Morelos, Michoacán, Chiapas y Jalisco, respectivamente contra los casos de dengue que nuestro modelo pronostica. En la figura 2.4 se observan los caso reportados en 2014 (línea azul) y los casos de dengue que pronostica nuestro modelo (línea roja) para el estado de Baja California Sur (izquierda) y Morelos (derecha).

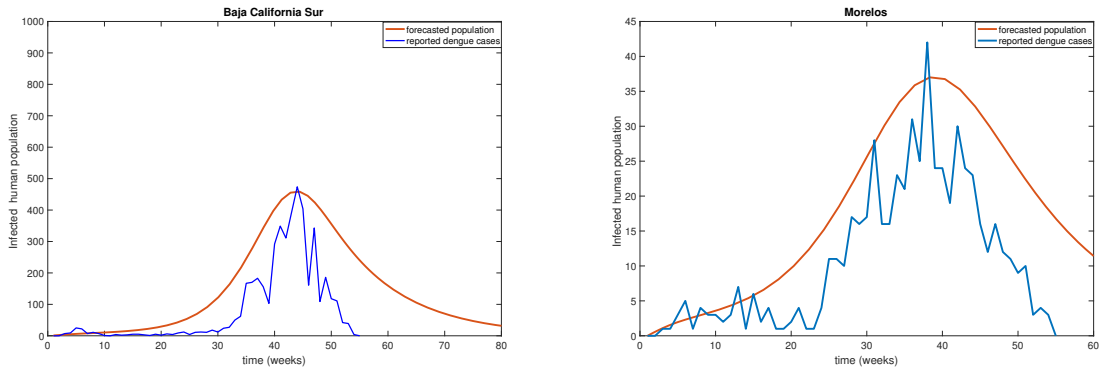

Figura 2.4: Casos de dengue reportados en el 2014 y la población de humanos infectados pronosticados usando el modelo matemático.

La figura 2.5 muestra los casos de dengue reportados en el 2014 (línea azul) y los casos de dengue que pronostica nuestro modelo (línea roja), figura derecha superior corresponde al estado de Chiapas, lado izquierdo superior corresponde al estado de Michoacán, y finalmente la figura inferior central representa al estado de Jalisco.

Parámetro	**Valor**	**Referencia**
η	0.0002	Estimado.
γ	1/7	[1]
τ_1, τ_2	1, 2 semanas	[56]
α, β	0.67	[1]
C	1000	Estimado
ϕ	10	[32]
ϵ	0.05	[32]
π	0.07	[32]
ω	0.05	[32]
κ	0.5	Estimado
χ	0.5	[42, 43]
ζ	0.8	[42, 43]
ν	0.3	[1]

Cuadro 2.3: Valores de los parámetros para el modelo endémico.

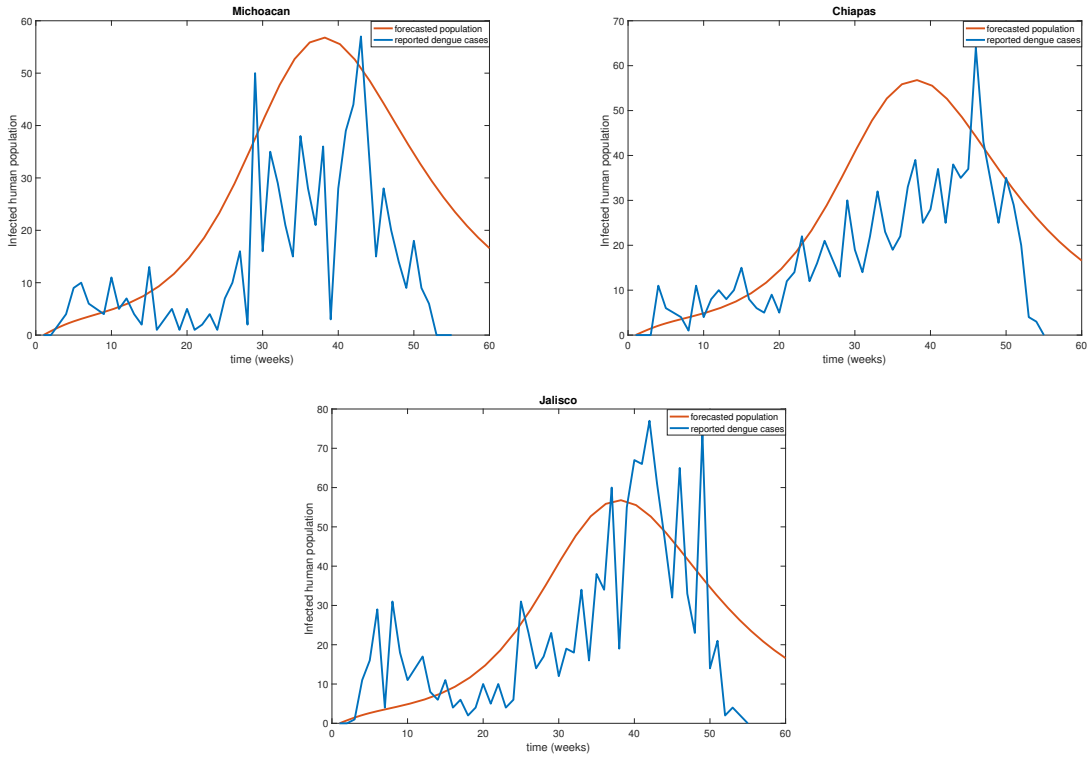

Figura 2.5: Casos de dengue reportados en el 2014 y la población de humanos infectados pronosticados usando el modelo matemático.

CAPÍTULO 3

Modelo matemático con estacionalidad y diapausa

3.1. Introducción

El mosquito *Aedes aegypti* es el principal transmisor de la enfermedad del dengue, el riesgo de infecciones está directamente relacionado con la densidad de la población del mosquitos. Por lo tanto, se piensa que la causa principal de los brotes estacionales de dengue es el aumento de la población del mosquito durante el período del brote. A su vez, la variabilidad de la población de mosquitos puede ser causada por la alternancia entre condiciones ambientales favorables y desfavorables que afectan a la población del mosquitos. Estas condiciones son producidas por los patrones climáticos estacionales de un lugar particular.

Existen varios trabajos que modelan las enfermedades transmitidas por mosquitos que explican los patrones estacionales usando información entomológica. Se ha descubierto que pequeños cambios en los parámetros pueden desencadenar cambios en la dinámica de la enfermedad del dengue [39, 79]. Siguiendo la misma línea, Esteva y Yang presentan un modelo que tomó en cuenta la dependencia de la temperatura en los parámetros entomológicos para evaluar su efecto sobre la incidencia del dengue [37]. Massad y Forattini calcularon el aumento de la densidad de los mosquitos adultos Anopheles, asumiendo funciones dependientes de la temperatura en las tasas de los ciclos de vida del mosquito. La principal conclusión de este estudio fue que el aumento de la densidad de las hembras adultas como consecuencia del aumento de la temperatura estuvo relacionado con un aumento del riesgo de malaria [58]. De manera similar, hay algunas investigaciones que muestran la sensibilidad del mosquito *Aedes aegypti* a factores ambientales como

temperatura y lluvia [4]. Además, cómo la temperatura influye en cada etapa del ciclo de vida del mosquito se estudió mediante la representación de las transiciones y las tasas de mortalidad como funciones explícitas de la temperatura [40], y la dependencia de la temperatura de otros parámetros entomológicos se han encontraron por experimentos de laboratorio [94, 95, 96].

Para cumplir con los objetivos de este capítulo, se considera un modelo dinámico del ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti* en el cual los parámetros entomológicos son dependientes de la temperatura y la capacidad de incubación puede variar con el tiempo según la precipitación. Se analizó la población predicha de mosquitos tanto para la estacionalidad; temperatura y la precipitación, además de su acción simultánea.

3.2. Modelo matemático sin estacionalidad

El sistema desacoplado de dos dimensiones obtenido en el capítulo 2, se puede obtener de manera independiente al considerar los siguientes aspectos.

Consideramos dos etapas principales del ciclo de vida de *Aedes aegypti*, la etapa aérea, que corresponde a los mosquitos maduros (imago) y una etapa acuática, en el cual solo consideramos a los huevecillos de mosquito. Nuestro modelo sólo considera a la población de los mosquitos hembras el cual es representada por (m), ya que son las única que pueden transmitir la enfermedad del dengue, y (p) representa la población pre-adulta de mosquitos, específicamente los huevecillos.

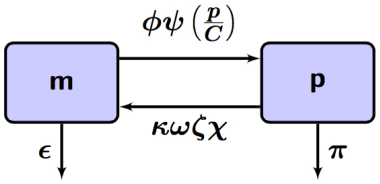

Figura 3.1: Diagrama de flujo que describe el ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti*.

Observe que la tasa de oviposición está determinada por $\phi m\psi(p/C)$, donde ϕ es la tasa de oviposición intrínseca, y ψ es una función continua, decreciente y diferenciable que describe la saturación del sistema y satisface $\psi([0,\ 1]) \subset [0,\ 1]$, $\psi(0) = 1$, $\psi(1) = 0$ y al igual que en los capítulos anteriores C representa la capacidad de carga de los criaderos.

La población de mosquitos hembra (m) aumenta en consecuencia a la tasa de desarrollo per cápita ω, es decir, la velocidad a la que un mosquito en su etapa inmadura se hace adulto, pero disminuye en consecuencia con su tasa de mortalidad per cápita ϵ. Por otra parte, χ representa la fracción de larvas que se convierten en pupas, ζ representa la fracción de pupas que se convierten en mosquitos adultos, y κ representa la fracción de mosquitos adultos que son hembras. La población de mosquitos pre-adultos disminuye de acuerdo al cambio de su propia población, es decir, la transición a la etapa madura y su tasa de mortalidad, ω y π, respectivamente. La

dinámica de ambas etapas descritas anteriormente se modelan con las siguientes ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{dm(t)}{dt} &= \kappa\zeta\chi\omega p(t) - \epsilon m(t);\\ \frac{dp(t)}{dt} &= \phi m(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p(t).\end{aligned} \tag{3.1}$$

Cabe hacer notar que este nuevo sistema difiere un poco al sistema (2.4) ya que como se describe en las línea anteriores p en este capítulo representa la población de huevecillos del mosquito *Aedes aegypti*, ya que en esta sección introduciremos el efecto de diapausa, y dicho efecto ocurre en la población de huevecillos.

Parámetros	**Descripción**
ϕ	Tasa de oviposición.
ϵ	Tasa de mostalidad del mosquito adulto.
π	Tasa de mortalidad de los huevecillos.
ω	Tasa de maduración de los huevecillos.
κ	Proporción de mosquitos hembra en la población.
χ	Tasa de transición de larvas a pupas.
ζ	Tasa de transición de pupas a adultos.

Cuadro 3.1: Descripción de los parámetros del modelo para el ciclo de vida del vector.

El análisis cualitativo correspondiente al sistema 3.1 es similar al análisis cualitativo del sistema 2.4 (ver sección 2.3).

El número de descendencia básico (tasa neta reproductiva) se obtiene siguiendo el mismo procedimiento presentado en el capítulo 2.

$$R_M = \frac{\kappa\omega\zeta\chi\phi}{\epsilon(\pi+\omega)}. \tag{3.2}$$

3.3. Análisis numérico

Para realizar el análisis cualitativo del sistema 3.1 correspondiente a la población de vectores hemos considerado la siguiente función $\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) = \left(1-\frac{p(t)}{C}\right)$, con lo cual obtenemos el siguiente sistema.

$$\begin{aligned}\frac{dm(t)}{dt} &= \kappa\omega p(t) - \epsilon m(t);\\ \frac{dp(t)}{dt} &= \zeta\chi\phi m(t)\left(1-\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p(t).\end{aligned} \tag{3.3}$$

En lo que sigue, se desmostrará que el sistema (2.4) y el sistema (3.3) son estructuralmente estables al considerar la función $\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) = \left(1-\frac{p(t)}{C}\right)$.

3.3.1. Estabilidad estructural

Existe una caracterización para estabilidad estructural de sistemas de dos dimensiones (Teorema de Peixoto) [67, 68] que a continuación se enuncia.

Teorema 3.1. *Sea f un campo vectorial $\mathscr{C}^1$ - en una variedad compacta, bidimensional y diferenciable M. Entonces f es estructuralmente estable en M si y solo si*

- *El número de puntos críticos y ciclos son finitos y cada uno es hiperbólicos;*
- *No existen trayectorias que conecten puntos sillas, y*
- *El conjunto Ω consiste de puntos críticos y ciclos límite solamente.*

Observación: Si el espacio de fase es un plano, entonces, por el teorema de Poincaré-Bendixon los únicos conjuntos límites posibles son: puntos críticos y ciclos límite, es decir, el conjunto Ω solo consistirá de puntos críticos y ciclos límite solamente.

Por otra parte, recuerde que un punto de equilibrio x_o es llamado *punto de equilibrio hiperbólico* de $\dot{x} = f(x)$ si ninguno de los valores propios de la matriz $A = Df(x_o)$ tiene parte real cero.

Proposición 3.1.1. *Los sistemas* (2.4) *y* (3.3) *son estructuralmente estables en* Ω

Demostración. *En lo que sigue demostraremos que el sistema* (3.3) *es estructuralmente estable, tal sistema tiene dos puntos de equilibrio, el trivial* $(0,0)$ *y el de coexistencia* $(\tilde{m},\tilde{p}) = \left(\frac{C\kappa\omega}{\epsilon}\left(\frac{R_M-1}{R_M}\right), C\left(\frac{R_M-1}{R_M}\right)\right)$.

Las propiedades de estabilidad de $(0,0)$ *y* $(\tilde{m},\tilde{p})$ *están dadas por los valores propios de la linealización del sistema* (3.3) *alrededor de dicho punto.*

Cuando $R_M < 1$ *el sistema sólo tiene un punto estacionario, la solución trivial* $(0,0)$ *el cual tiene valores propios negativos, entonces podemos concluir que la solución estacionaria* $(0,0)$ *es un nodo asintóticamente estable en sentido de Lyapunov. Cuando* $R_M > 1$ *el sistema tiene dos puntos de equilibrio* $(0,0)$ *y* $(\tilde{m},\tilde{p})$*. Si* $R_M > 1$ *la solución trivial* $(0,0)$*, es un punto silla inestable, el segundo punto de equilibrio* $(\tilde{m},\tilde{p})$ *es un nodo localmente asintóticamente estable. Por lo tanto podemos concluir que el sistema* (3.3) *tiene dos puntos críticos hiperbólicos. Más aún, el sistema tiene un punto silla en la región de interés biológico* Ω*, entonces, no es posible que existan trayectorias que conecten puntos sillas. Finalmente, el conjunto* Ω *consiste solamente de puntos críticos ya que nos encontramos con un sistema de dos dimensiones. Por otra parte, con base al análisis de estabilidad del sistema 2.4 presentado en la sección 2.3 y al análisis de estabilidad de 3.3 podemos concluir que los sistemas son estructuralmente estables.* ■

3.3.2. Espacio de fase

Los valores de los parámetros para la población de vectores se reportan en la literatura y fueron tomados de [32] ver *tabla 3.2*.

Parámetros	ϕ	ϵ	π	ω	κ	χ	ζ
Valores	10	0.05	0.07	0.05	0.5	0.5	0.7
	10	0.05	0.07	0.01	0.5	0.5	0.7

Cuadro 3.2: Valores para los parámetros entomológicos para el sistema (3.3) [32, 42, 43].

Consideramos un sistema sin dimensiones, la figura 3.2 muestra el diagrama de fase para el sistema (3.3). Si $R_M > 1$ el sistema cuenta con dos puntos de equilibrio, uno de ellos corresponde a un punto silla y el segundo a un nodo. Por otra parte, si $R_M < 1$ el sistema cuenta con un sólo punto de equilibrio el cual es un nodo, en la figura 3.2 podrá observar el diagrama de fase correspondiente. En la sección (2.3) se encuentra el análisis de estabilidad correspondiente al modelo I.

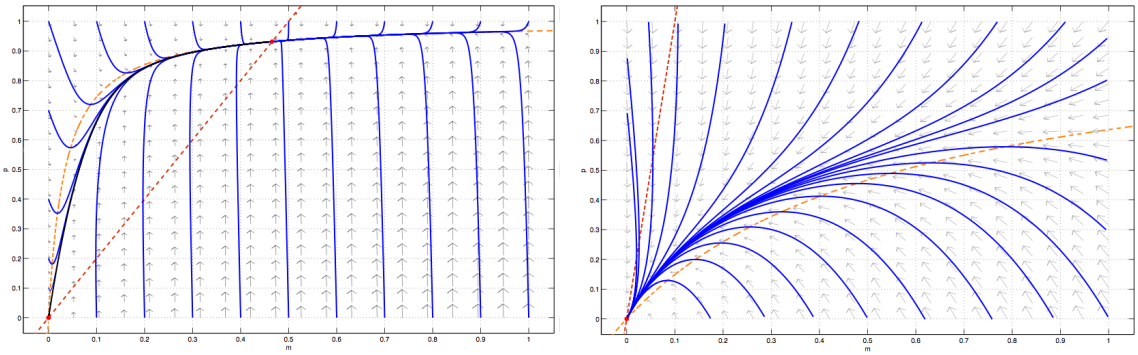

Figura 3.2: Plano de fase de la dinámica del ciclo de vida del mosquito mosquitos. Izquierda: $R_M > 1$, κ =0.5, ω =0.05, ϕ =10, ϵ =0.05, π =0.07, ζ =0.7 y χ =0.5. Derecha: $R_M < 1$, κ =0.5 , ω =0.01, ϕ =0.4, ϵ =0.05 y π =0.07, ζ =0.7 y χ =0.5 [32].

3.3.3. Región de atracción

Mediante simulaciones numéricas se ha determinado la región de atracción del sistema (3.3).

La figura3.3 muestra los resultados numéricos obtenidos al considerar diferentes condiciones iniciales en el sistema 3.3 para determinar el tiempo que necesita cada una de las trayectorias en llegar a una vecindad de 0.001 del estado estacionario estable cuando $R_M > 1$ y $R_M < 1$.

Cuando $R_M < 1$ (figura 3.4) se tienen las condiciones para la eventual eliminación de la población de vectores, pero el tiempo que necesita el sistema para llegar a una vecindad del punto estacionario trivial es lo suficientemente grande (entre 40 y 140 días) como para que las condiciones ambientales cambien y nos encontrarnos en el segundo sistema cuando $R_M > 1$ (figura 3.4), entonces la población de vectores crecerá nuevamente hasta alcanzar el estado estacionario

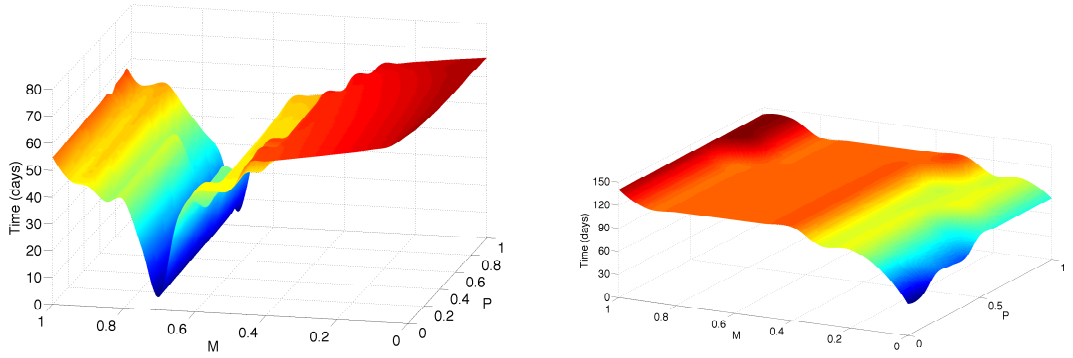

Figura 3.3: Superficies obtenidas del sistema 3.3 al considerar diferentes condiciones iniciales. Izquierda: $R_M > 1$. Derecha $R_M < 1$.

estable de coexistencia que será entre 10 y 70 días. Por lo tanto, el número básico de descendencia (2.10) no es un criterio suficiente para determinar el incremento o decremento de la población de la población de vectores, ya que las condiciones ambientales pueden cambiar (estacionalidad) y esto puede causar un aumento en la población de vectores aún y cuando se tengan las condiciones $R_M < 1$ para la eventual eliminación del vector y en consecuencia el riesgo de que un brote de dengue ocurra puede ser mayor.

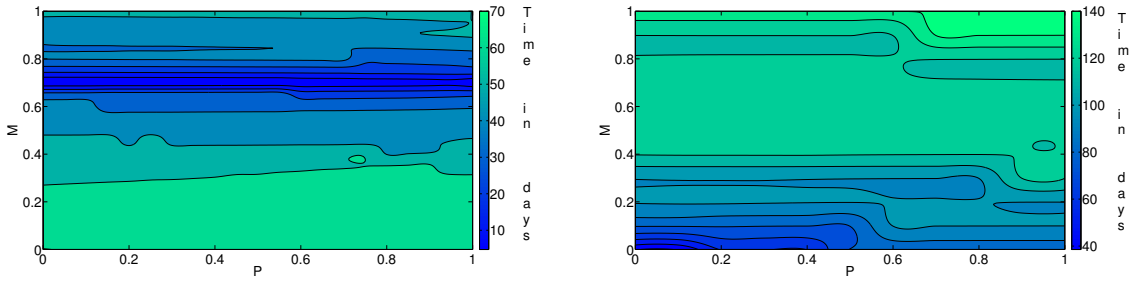

Figura 3.4: Izquierda: Si $R_M > 1$ el sistema (3.3) necesita entre 10 y 70 días para llegar a una vecindad del estado estacionario estable. Derecha:Si $R_M < 1$ el sistema (3.3) necesita a lo más aproximadamente 140 días para llegar a una vecindad del estado estacionario estable.

3.4. Modelo matemático con diapausa

En ciertos lugares se ha observado que después de una temporada sin mosquitos, reaparecen en un brote de dengue. Una posible explicación a esto es que en época de sequía, los criaderos secos y la población de mosquitos maduros se extinguen, estas condiciones desfavorables obligan a algunos huevos a entrar en estado de diapausa donde pueden sobrevivir por largos períodos de tiempo (hasta un año) [89]. En la próxima temporada, cuando hay condiciones más favorables, es decir, los criaderos secos que tienen huevos en estado de diapausa almacenan agua nuevamente

lo cual permite que estos huevos continúen desarrollándose, permitiendo que la población de mosquitos vuelva a crecer. Más aún, debido a la transmisión vertical algunos huevos que se encuentran en estado de diapausa pueden estar infectados, estó favorece la aparición de nuevos casos de la enfermedad en una etapa diferente aún cuando no exista humanos infectados con el virus [1, 35, 48, 57, 63].

Con el fin de verificar y cuantificar el efecto de la diapausa en los brotes estacionales tenemos que extender el modelo para incluir la población de huevos en estado de diapausa. Representaremos esta población con a. Hay una fracción de los huevos que pertenecen a la fase pre-adulta p que entran en la etapa de diapausa si el criadero se seca, esto sucede con una tasa proporcional a la tasa de cambio de la precipitación $\dot{P}$. El número de huevos que pueden entrar en estado de diapausa también debe ser proporcional a la densidad de huevos en los criaderos, es decir, $\propto p/C$. De la misma manera, el número de huevos en estado de diapausa que pueden regresar a un estado normal son proporcionales a su densidad en los criaderos a/C. Por último, existe una tasa de mortalidad per cápita de huevos en diapausa δ. Este modelo puede escribirse con el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales,

$$\begin{aligned}
\frac{dm(t)}{dt} &= \kappa\omega\zeta\chi p(t) - \epsilon m(t), \\
\frac{dp(t)}{dt} &= \phi m(t)\psi\left(\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p(t) + \alpha\frac{A}{C}\dot{P}, \\
\frac{da(t)}{dt} &= -\alpha\frac{A}{C}\dot{P} - \delta a(t), \\
A = p \quad & si \quad \dot{P} < 0 \quad and \\
A = a \quad & \text{de otra manera}
\end{aligned} \tag{3.4}$$

3.5. Casos de estudio: México

Se analizaron algunas regiones con brotes estacionales de dengue en México con el fin de encontrar la correlación estadística entre la incidencia del dengue y la población de mosquitos. También encontramos los factores más importantes que conducen a los brotes de la población de mosquitos y por lo tanto los incrementos de riesgo de dengue.

Se obtuvieron los datos de dengue de enero de 2014 a diciembre de 2014 a nivel estatal de DGE-SINAVE [25]. Los datos incluyen todos los casos notificados de dengue. Concentramos nuestro estudio en ocho estados de México: Baja California Sur, Chiapas, Guerrero, Sonora, Colima, Oaxaca, Sinaloa y Michoacán. Presentamos la relación entre la incidencia de dengue y la población de mosquitos teniendo en cuenta la temperatura y la precipitación.

Suponemos que el riesgo de transmisión del dengue y, por tanto, la incidencia del dengue tienen una relación lineal con la población de vectores. Con esta suposición, una simple correlación de Pearson entre la población de mosquitos pronosticada y la incidencia del dengue nos permite

probar el mecanismo principal de los brotes. En la figura 3.5 se muestran los resultados obtenidos en Baja California Sur y Oaxaca respecto a la predicción de población de mosquitos vs incidencia de dengue.

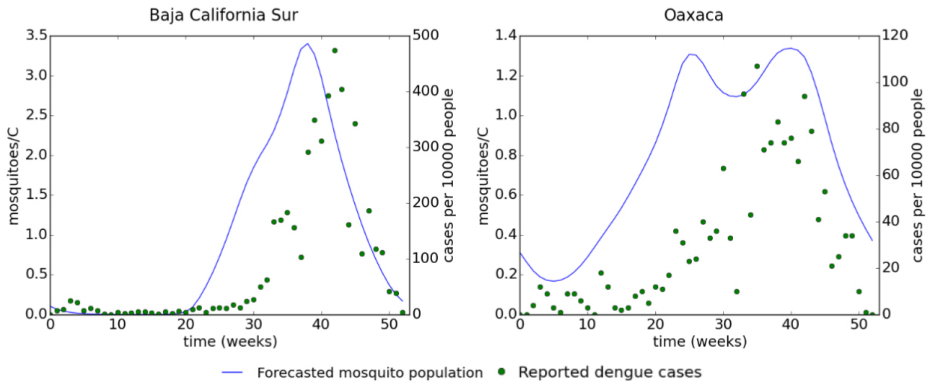

Figura 3.5: Casos de dengue reportados en 2014 y la población de mosquitos pronosticada por el modelo [70].

Por otra parte, en el estado de Michoacán, como se puede observar en la figura 3.6 el mecanismo de diapausa influye más en este estado, ya que en caso de no considerarlo nuestro modelo predice que no habría población de vectores, caso que es imposible, ya que como se observa el estado de Michoacán presenta casos de dengue.

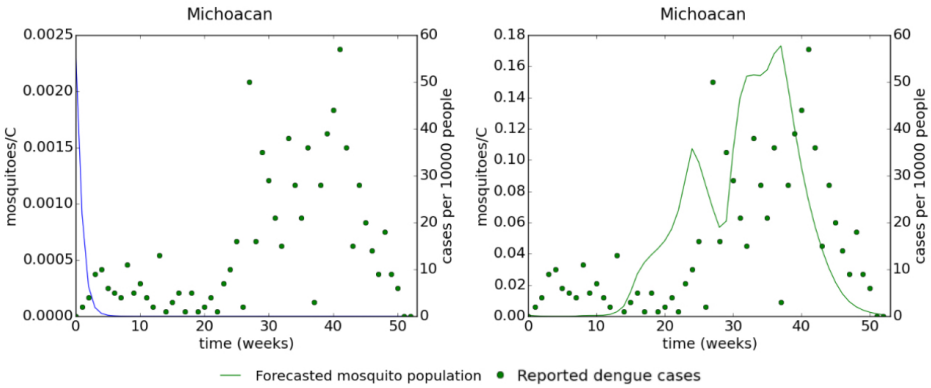

Figura 3.6: Casos de dengue reportados y población de mosquitos pronosticada para el estado de Michoacan durante 2014. Izquierda: Predicción del modelo sin considerar el mecanismo de diapausa. Derecha: Predicción del modelo considerando el mecanismo de diapausa [70].

CAPÍTULO 4

Modelo matemático que incluye movilidad de los criaderos

4.1. Introducción

El dengue es una de las enfermedades transmitidas por vectores más difundidas, con aproximadamente 2,5 mil millones de personas en riesgo de infección y 50 millones de infecciones por año [93]. El dengue es endémico en más de 100 países tropicales y subtropicales [47]. La enfermedad del dengue es una de las enfermedades re-emergentes fácil de propagación [21], la cual impone una carga económica aunado a la salud deteriorada de las personas afectadas. Dos especies de mosquitos son responsables de la transmisión del virus a través de picaduras. El vector más común es *Aedes aegypti*, pero el mosquito asiático *Aedes albopictus* es cada vez más importante debido a la rápida expansión de la distribución global que abarca la mayoría de las regiones tropicales [12, 75].

Los neumáticos de segunda mano se comercializan tanto a nivel local como global. En países con mosquitos *Aedes aegypti*, los neumáticos a menudo almacenan el agua de lluvia y huevecillos [75, 97], proporcionando excelentes hábitats para huevos y larvas, frecuentemente infectados con ambas especies [5, 49]. Los neumáticos han sido un importante mecanismo de dispersión tanto para los mosquitos como para el virus del dengue. *Aedes Albopictus* es originario de Asia, pero invadió el Nuevo Mundo en la década de 1980 a través de neumáticos usados importados y por las plantas de bambú [12, 47]. Actualmente está presente en 20 países de América [12]. El comercio internacional de neumáticos usados también se ha visto implicado en la introducción del vector *Aede albopictus* a Europa [59].

Aedes aegypti fue eliminado en 1960-1970 en el continente americano [64]. Sin embargo, los cambios sociales y económicos subsiguientes en America latina han permitido la rápida reinfestación del vector y del virus del dengue en toda la región (ver figura 6.1). De 1960 a 1990, la producción anual de neumáticos aumentó de 2 a 17 millones [17], sugiriendo que la gestión de su movimiento, disposición y reciclaje podría ser un importante modulador de la dispersión del dengue. Por ejemplo, entre 1981 y 1996, Cuba carecía de transmisión del dengue, el municipio de Santiago de Cuba fue reinfestado en 1992 por *Aedes aegypti* transportado en neumáticos [53].

Dos procesos desempeñan un papel importante en la transmisión del *Aedes aegypti* y el dengue a través de neumáticos. La primera es la etapa de diapausa en el ciclo de vida del mosquito, que permite a los huevos sobrevivir largos períodos en condiciones desfavorables, incluyendo la desecación [89]. También se produce la transmisión vertical o transovarica del dengue, con hembras infectadas que pasan el virus a sus huevos [1, 35, 48, 57, 63]. Los adultos que emergen son por lo tanto capaces de transmitir la enfermedad sin primero interactuar con un huésped infectado [21, 46], causando brotes de dengue en zonas libre de la enfermedad.

En este capítulo evaluamos el rol del transporte de neumáticos que contienen huevos infectados causando brotes en áreas que de otra manera estarían libres de ambos vectores y dengue. El modelo matemático presentado se construye en dos parches, que representan una zona rural con dengue endémico y una zona urbana cuya dinámica comienza como libre del vector y de la enfermedad. Incorporamos la transmisión vertical, diapausa durante el transporte, y la eficiencia del procesamiento de neumáticos. A través de esto se generan escenarios en los que (a) los mosquitos se introducen y establecen en la región pero sin causar un brote de dengue, (b) se produce un brote de dengue, (c) se crea un estado endémico efectivo debido a la afluencia continua de huevos infectados, y (d) la infección se incrementa mediante el aporte adicional de vectores infectados vía transporte de neumáticos. Con el fin de evaluar la gestión del manejo de neumáticos, se presenta un caso de estudio de la aplicación de un programa para reducir los tiempos de procesamiento de neumáticos. Demostramos que si se regula eficazmente, una reducción en el tiempo que los neumáticos se almacenan podría ayudar en el control del dengue.

4.2. Descripción de modelo

Nuestro modelo tiene como objetivo capturar la dinámica de la fiebre del dengue tanto en humanos como en mosquitos hembras. La población humana total N permanece constante. Las poblaciones se dividen en secciones rurales y urbanas, con movimientos que ocurren sólo en los neumáticos que contienen huevos. Los sistemas en los dos parches difieren principalmente por la pérdida y ganancia de huevos de las zonas rurales a las urbanas. La poblacion human total en la zona rural N_R y la área urbana N_U son constantes. La tabla 4.1 describe cada una de las clases

La clase de humanos susceptible tiene una tasa de natalidad per cápita η, y una tasa de mortalidad per cápita idéntica η, lo que significa que la población general permanece estable a

Población	Descripción
S_R	Humanos susceptibles en el área rural.
I_R	Humanos infectados en el área rural.
R_R	Humanos recuperados en el área rural.
S_U	Humanos susceptibles en el área urbana.
I_U	Humanos infectados en el área urbana.
R_U	Humanos recuperados en el área urbana.
M_{SR}	Mosquitos susceptibles en el área rural.
M_{IR}	Mosquitos infectados en el área rural.
E_{SR}	Huevos susceptibles en el área rural..
E_{IR}	Huevos infectados en el área rural.
M_{SU}	Mosquitos susceptibles en el área urbana
M_{IU}	Mosquitos infectados en el área urbana.
E_{SU}	Huevos susceptibles en el área urbana
E_{IU}	Huevos infectados en el área urbana.

Cuadro 4.1: Variables de estado para el modelo con movilidad.

través del tiempo. Los individuos de esta clase se convierten en infecciosos de acuerdo con la tasa de picadura de vectores infectados α. Los vectores se infectan debido a la interacción con humanos infecciosos con una tasa de contacto idéntica α. La velocidad a la que los humanos se recuperan de la infección, después de lo cual se vuelven permanentemente inmunes es γ.

En contraste, los mosquitos nunca se recuperan de la enfermedad. Nuestro modelo sólo considera la fracción κ de los mosquitos que son hembras, ya que los machos no transmiten la enfermedad. Las poblaciones de mosquitos aumentan a través de la eclosión del huevo de acuerdo con la tasa de desarrollo ω y los individuos mueren con una tasa ϵ. Los mosquitos hembra ovipositan a una tasa ϕ y los huevos tienen una tasa de mortalidad intrínseca π. Si un mosquito hembra ya está infectada, una fracción ν de sus huevos ovipositados están infectados (transmisión vertical o transovárica). Los criaderos tienen una capacidad de carga C_a donde $a \in \{r,u\}$, y r es un área rural y u un área urbana.

El número de neumáticos transportados del área rural al área urbana por unidad de tiempo es r y θ es el número medio de neumáticos en el área rural. Por lo tanto rE_{IR}/θ es la tasa de movimiento del huevo. Durante el transporte una fracción χ de huevos sobreviven. $\Psi(\tau_s/\tau_d)$ es la fracción de huevos en los neumáticos que pudieron eclosionar como adultos antes de ser eliminados por el proceso de reciclaje del neumático. Por lo tanto, es una función del tiempo de almacenamiento (τ_s) antes del procesamiento del neumático y el tiempo de desarrollo del huevo (τ_d). Ψ debe ser una función tal que cuando $\tau_s = 0$ entonces $\psi = 0$, mientras que τ_s es mayor que el tiempo de desarrollo de los huevos τ_s, ψ debe acercarse a uno. El diagrama de flujo del modelo se muestra en las figuras 4.1 y 4.2. La tabla 4.2 muestra un resumen de los parámetros.

Siguiendo las hipótesis y parámetros definidos anteriormente, el sistema de ecuaciones diferenciales que modelan la dinámica del dengue en el área rural está dado por:

Parámetros	Descripción
η	Tasa de natalidad y mortalidad natural per cápita en humanos.
γ	Tasa de recuperación per cápita.
α	Tasa de picadura efectiva, por día.
C_a	Capacidad de carga de los criaderos donde $a \in \{r,u\}$, y r es un área rural y u un área urbana.
ϕ	Número de huevos ovipositados por día para cada mosquito hembra.
ϵ	Tasa de mortalidad per cápita de los mosquitos adultos.
π	Tasa de mortalidad per cápita de los mosquitos inmaduros.
ν	Proporción de huevos infectados por transmisión vertical.
ω	Tasa de desarrollo de las etapas inmaduras a maduras.
κ	Fracción de mosquitos que son hembras.
$\frac{r}{\theta}$	Tasa de transporte de huevos per cápita.
χ	Fracción de huevos que sobreviven al transporte.
$\psi(\tau_s/\tau_d)$	Fracción de huevos en neumáticos que pudieron continuar su desarrollo antes del procesamiento del neumático
τ_s,τ_d	Tiempo de almacenamiento de los neumáticos y tiempo de desarrollo de los huevos

Cuadro 4.2: Parámetros para el modelo con movilidad.

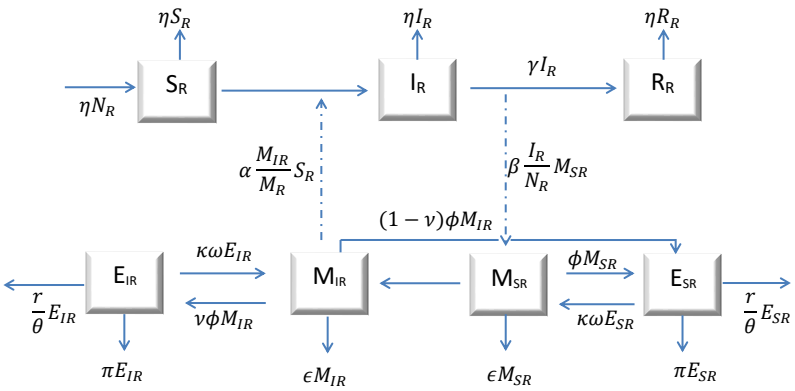

Figura 4.1: Diagrama de flujo para el modelo de dengue con movilidad en el área rural.

$$
\begin{aligned}
\dot{S_R} &= \eta N_R - \alpha \frac{S_R}{N_R} M_{IR} - \eta S_R, \\
\dot{I_R} &= \alpha \frac{S_R}{N_R} M_{IR} - (\eta + \gamma) I_R, \\
\dot{R_R} &= \gamma I_R - \eta R_R, \\
\dot{M_{SR}} &= \kappa\omega E_{SR} - \alpha \frac{I_R}{N_R} M_{SR} - \epsilon M_{SR}, \\
\dot{M_{IR}} &= \kappa\omega E_{IR} + \alpha \frac{I_R}{N_R} M_{SR} - \epsilon M_{IR}, \\
\dot{E_{SR}} &= \phi M_{SR} \left(1 - \frac{E_R}{C_r}\right) + (1-\nu)\phi M_{IR} \left(1 - \frac{E_R}{C_r}\right) - (\pi + \omega + \frac{r}{\theta}) E_{SR}, \\
\dot{E_{IR}} &= \nu\phi M_{IR} \left(1 - \frac{E_R}{C_r}\right) - (\pi + \omega + \frac{r}{\theta}) E_{IR}.
\end{aligned}
$$

Mientras que las ecuaciones diferenciales que modelan la dinámica de la enfermedad del dengue en el área urbana están dadas por:

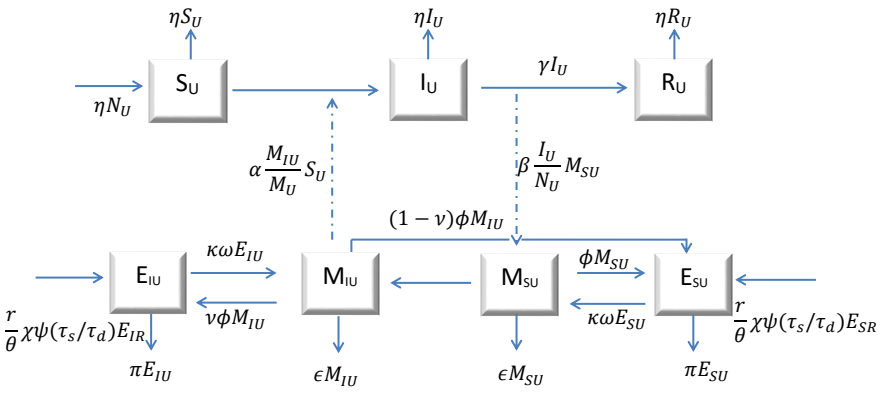

Figura 4.2: Diagrama de flujo para el modelo de dengue con movilidad en el área urbana.

$$
\begin{aligned}
\dot{S_U} &= \eta N_U - \alpha \frac{S_U}{N_U} M_{IU} - \eta S_U, \\
\dot{I_U} &= \alpha \frac{S_U}{N_U} M_{IU} - (\eta + \gamma) I_U, \\
\dot{R_U} &= \gamma I_U - \eta R_U, \\
\dot{M_{SU}} &= \kappa\omega E_{SU} - \alpha \frac{I_U}{N_U} M_{SU} - \epsilon M_{SU}, \\
\dot{M_{IU}} &= \kappa\omega E_{IU} + \alpha \frac{I_U}{N_U} M_{SU} - \epsilon M_{IU}, \\
\dot{E_{SU}} &= \phi M_{SU}\left(1 - \frac{E_U}{C_u}\right) + (1-\nu)\phi M_{IU}\left(1 - \frac{E_U}{C_u}\right) - (\pi + \omega) E_{SU} + \ldots \\
&\quad \frac{r}{\theta}\chi\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right) E_{SR}, \\
\dot{E_{IU}} &= \nu\phi M_{IU}\left(1 - \frac{E_U}{C_u}\right) - (\pi + \omega) E_{IU} + \frac{r}{\theta}\chi\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right) E_{IR}.
\end{aligned}
$$

Donde

$$
\begin{aligned}
N_R &= S_R + I_R + R_R, \\
N_U &= S_U + I_U + R_U, \\
M_R &= M_{SR} + M_{IR}, \\
E_R &= E_{SR} + E_{IR}, \\
M_U &= M_{SU} + M_{IU}, \\
E_U &= E_{SU} + E_{IU}.
\end{aligned}
$$

El modelo tiene en cuenta explícitamente el tiempo de movimiento y almacenamiento de los neumáticos. Nuestro estudio se centra en las condiciones necesarias para cuatro posibles resultados. Escenario I considera la introducción al área urbana de los mosquitos de una zona

rural. En el escenario II un brote de dengue surge en el área urbana como consecuencia de la introducción del mosquito y el virus en huevos infectados. El escenario III induce o mejora un estado endémico en el área urbana a través de la constante introducción de huevos de mosquitos infectados. Por último, en el Escenario IV, consideramos cómo la regulación del mercado de neumáticos de segunda mano podría actuar como una medida de control del dengue. Para demostrar los impactos de la propagación del dengue se calculan los casos secundarios de dengue generados en el área urbana como resultado de un sólo caso en área rural. Esta cantidad puede utilizarse como medida preliminar del impacto de controlar el movimiento de los neumáticos durante los brotes de dengue. Finalmente, aplicamos nuestro modelo a un estudio específico del sistema de manejo de neumáticos en Puerto Rico usando datos de la Autoridad de Residuos Sólidos (ADS) [2].

4.3. Análisis

4.3.1. Introducción de la especie en una región libre de vectores

El transporte de un sólo lote de neumáticos puede conducir a la introducción de una población de mosquitos de las zonas rurales a las urbanas. Para obtener las condiciones en que esto puede ocurrir, determinamos el *número de descendencia básico urbano* (ver apéndice A.1) R_M^u mediante el método de la matriz de siguiente generación [16, 27]. Si $R_M^u > 1$, entonces la población de mosquitos es capaz de establecerse a partir de un pequeño número de huevos, mientras que si las condiciones ambientales causan $R_M^u < 1$ entonces la población de mosquitos eventualmente se extinguirá. En un solo lote de neumáticos N_T , el número de huevos viables que llegan al área urbana esta dado por:

$$\frac{\omega}{\pi+\omega}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)\chi N_T\frac{E_R^*}{\theta} = \frac{\omega}{\pi+\omega}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)\chi N_T\frac{R_M^r-1}{R_M^r}\frac{C_r}{\theta}$$

donde $\frac{\omega}{\pi+\omega}$ es la probabilidad de que un huevo eclosione en un mosquito adulto, E_R^* es el estado estacionario de huevos en el área rural, R_M^r es el *número de descendencia básico rural* (ver apéndice A.2), y $\chi\psi(\frac{\tau_s}{\tau_d})$ es la fracción de huevos que sobreviven antes de completar el ciclo de procesamiento del neumático.

La introducción de una especie de mosquito se producirá cuando se satisfagan las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} R_M^u = \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega)} &> 1; \\ and \qquad \frac{\omega}{\pi+\omega}\frac{N_T}{\theta}\chi\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)\frac{R_M^r-1}{R_M^r}C_r &> 1. \end{aligned} \tag{4.1}$$

La primera condición indica que una población de mosquitos es sostenible en el área urbana, mientras que la segunda condición representa el transporte de más de un huevo exitoso.

Si el reciclaje de neumáticos se convierte en un mercado establecido con un flujo constante de neumáticos desde el área rural a la urbana, entonces el tiempo de espera T_M antes de la introducción de una especie de mosquito de la población rural a la urbana es dado por la inversa de la tasa de introducción de huevo:

$$T_M = \left[\frac{\omega}{\pi+\omega} r\chi\psi \left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right) \frac{R_M^r - 1}{R_M^r} \frac{C_r}{\theta} \right]^{-1} \qquad para \qquad R_M^r > 1. \tag{4.2}$$

4.3.2. La aparición de un brote de dengue

Si la introducción continua de neumáticos tiene lugar desde una zona rural endémica de dengue a la zona urbana, un brote de dengue podría ocurrir por el transporte de huevos infectados. Para que esto ocurra las condiciones (4.1) se deben cumplir, pero también requiere que el *número reproductivo básico sin transmisión vertical* en el área urbana $R_0^u > 1$. Su valor viene dado por $R_0^u = \sqrt{\frac{\alpha}{\epsilon} \frac{\beta N}{(\eta+\gamma)M^*}}$ (ver apéndice A.3). En esto omitimos la transmisión vertical ya que su efecto es insignificante al comienzo de un brote. Así:

$$\sqrt{\frac{\alpha}{\epsilon} \frac{\beta N}{(\eta+\gamma)M^*}} > 1 \tag{4.3}$$

debe cumplirse además de (4.1).

El tiempo de espera característico antes de un brote T_o es dado por el inverso de la tasa efectiva de introducción de mosquitos hembras infectados:

$$T_o = \left[\frac{\kappa\omega}{\pi+\omega} r\chi\psi \left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right) \frac{E_{IR}^*}{\theta} \right]^{-1} \tag{4.4}$$

donde $\frac{r}{\theta}\chi\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)$ es la fracción de huevos importados con éxito, $\frac{\kappa\omega}{\pi+\omega}$ es la probabilidad de que un huevo eclosión en una hembra mosquito antes de morir de causas naturales.

En el caso de la introducción de un solo lote de neumáticos N_T , además de (4.1) y (4.3), se debe satisfacer la condición siguiente:

$$\frac{\kappa\omega}{\pi+\omega} N_T \chi\psi \left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right) \frac{E_{IR}^*}{\theta} > 1 \tag{4.5}$$

Esto indica con eficacia que más de un mosquito hembra infectada necesita ser introducida.

4.3.3. Inducir y mejorar un estado endémico

Por otra parte, cuando $R_0^u < 1$, la infestación de dengue no es autosostenible, pero debido a la introducción continua de huevos infectados en neumáticos de una zona rural endémica puede inducir un estado endémico en el área urbana. Este estado no se mantiene por la dinámica

intrínseca de la enfermedad en el área urbana y cesará si se interrumpe la introducción de huevos infectados ver figuras 4.3 y 4.4.

En esta situación, el número esperado de casos de dengue en un momento dado I_U^* esta determinado como

$$I_U^* = \frac{M_{IU}^*}{M_{IU}^* - N_U \frac{\eta}{\alpha}} \tag{4.6}$$

donde M_{IU}^* es el estado estacionario de los mosquitos infectados en el área urbana.

y E_{IU}^* esta dada por

$$E_{IU}^* = \frac{r\chi\psi(\frac{\tau_s}{\tau_d})}{\theta(\omega+\pi)} E_{IR}^*$$

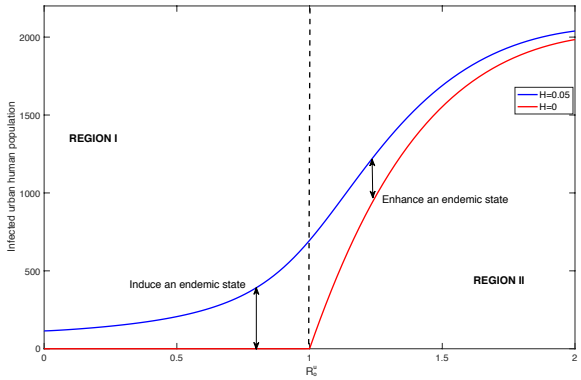

Figura 4.3: Inducir un estado endémico. Es posible inducir un estado endémico de dengue aún cuando $R_0^u < 1$ (Región I) si hay un flujo continuo de neumáticos de una zona rural endémica. Si la enfermedad ya es endémica, el transporte de huevos mejorará el estado endémico (Región II). $H = \frac{r}{\theta}\chi\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)$ representa la variación de los parámetros de flujo de neumáticos [69].

Cuando el dengue ya es endémico en el área urbana, la importación continua de neumáticos puede aumentar el número de personas infectadas (*ver figuras 4.3 y 4.4*). El número de infecciones en un momento dado está dado por (4.6) cuando $R_0^u > 1$.

4.3.4. El mercado de segunda mano como una medida de control del dengue

Si los neumáticos son procesados inmediatamente o al menos poco después de llegar a la zona urbana; $\tau_s << \tau_d$, la introducción del dengue no ocurre. Esto se debe a que los huevos mueren durante el procesamiento del neumático antes de la eclosión.

En el área rural, la disminución del número de huevos reduce el *número reproductivo básico rural (ver apéndice A.4)* R_0^r y por lo tanto el número de casos de dengue se reducen. Para que esto ocurra, la reducción de huevos en el área rural debería cambiar la abundancia de descendientes de $R_M^r > 1$ a $R_M^r < 1$. Si esto no sucede, el riesgo de introducir huevos infectados en el área urbana persistirá a menos que los neumáticos sean procesados inmediatamente. El tiempo máximo de

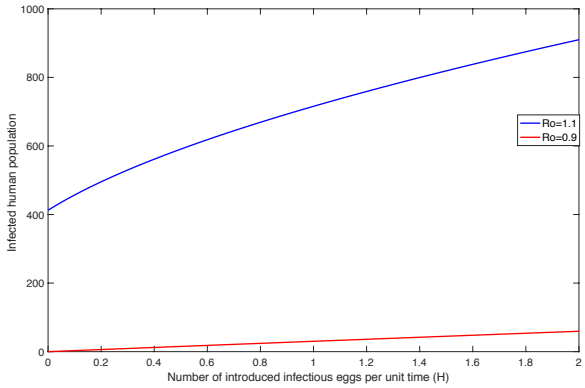

Figura 4.4: Los casos de dengue aumentan a medida que el número de huevos infectados introducidos por unidad de tiempo H se incrementa. Línea roja $R_0^u < 1$ (estado no endémico) y línea azul $R_0^u > 1$ (estado endémico) [69].

almacenamiento τ_s el cual minimizar el riesgo de introducción de dengue puede ser estimado asegurando que la latencia esperada antes de la introducción de un mosquito hembra infectado (4.4) sea mayor que el tiempo de extinción del vector en el área rural.

Podemos utilizar la matriz Jacobiana cuando $R_M^r < 1$ de la demografía del vector (apéndice B.1), para obtener el tiempo de extinción característico. La inversa del menor valor absoluto de sus valores propios es un estimador de su tiempo de extinción. Por lo tanto, debe cumplirse la siguiente condición para reducir el riesgo de dispersión del dengue en un mercado establecido donde los neumáticos se importan continuamente a la zona urbana:

$$T_o < \left|\frac{1}{2}(\gamma + \sqrt{\xi})\right|^{-1} \quad y \quad R_M^r = \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega+r/\theta)} < 1$$

donde $\gamma = -(\epsilon+\pi+\omega+r/\theta)$, $\xi = \gamma^2 - 4\Xi$ y $\Xi = \epsilon(\pi+\omega+r/\theta)(1-R_M^r)$ (ver apéndiceA.2). Esto funciona simultáneamente como una medida de control en el área rural, ya que aumenta la tasa de mortalidad..

4.3.5. Emergencia de la infección en una región libre de dengue por el movimiento de neumáticos

Con el fin de evaluar el impacto de las intervenciones en el comercio de neumáticos sobre la dinámica de la enfermedad, podemos calcular las infecciones humanas secundarias en el área urbana libre de enfermedad causada por las infecciones humanas en el área rural al comienzo de un brote $R_{r\to u}$ (ver apéndice A.6). Habrá un caso inicial de virus del dengue en el área urbana relacionado con el transporte de neumáticos para cada $1/R_{r\to u}$ casos en el área rural, donde

$$R_{r\to u} = \frac{\alpha\kappa\omega r\chi}{\epsilon(\omega+\pi)(\theta(\omega+\pi)+r)}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)\frac{\nu\phi}{\epsilon}\frac{\beta}{(\eta+\gamma)}.$$

Así, de $R_{r\to u}$ obtenemos el número de casos en el área urbana que se derivan de una persona infectada en el área rural.

4.4. Caso de estudio Puerto Rico

Una de las principales barreras para la erradicación del dengue en América Latina es el problema de los neumáticos almacenados. Estos son un sitio favorable para la cría de múltiples insectos, con implicaciones para la transmisión de enfermedades y la salud humana. Como se mencionó anteriormente, los neumáticos usados son uno de los sitios preferidos en los que *Aedes Aegypti* depositan sus huevos, convirtiéndose en una vía importante para su proliferación y causando así brotes de dengue en países tropicales y subtropicales [22].

Algunos países latinoamericanos, como Costa Rica y Perú, han prohibido la importación de neumáticos usados. Esto se debe al peligro percibido para la salud pública, además de las preocupaciones relacionadas con la seguridad vial y la protección del medio ambiente. Costa Rica no posee la tecnología necesaria para tratar neumáticos usados sin causar contaminación ambiental [22]. En Puerto Rico, la acumulación de neumáticos desechados en las instalaciones eléctricas de la isla representa una crisis ambiental y sanitaria. Por lo tanto, el país ha implementado un programa de gestión de neumáticos. Según la Autoridad de Residuos Sólidos (ADS), alrededor de 18,000 neumáticos se desechan cada día; esto equivale a 4,7 millones de dólares de neumáticos al año. A pesar del programa de gestión de neumáticos, no es posible recuperar todos los neumáticos desechados. Entre los principales riesgos para la salud pública de la acumulación excesiva de neumáticos es la propagación de plagas y enfermedades como el dengue. Un total de 6.766 casos confirmados de dengue se notificaron en Puerto Rico en 2013. Por esta razón, las autoridades han decidido reducir la eliminación de neumáticos. Puerto Rico ha introducido instalaciones autorizadas de residuos sólidos en las que se permite la acumulación de neumáticos hasta 90 días [2].

La figura 4.5 muestra la ubicación de los centros de almacenamiento de neumáticos en Puerto Rico. En esta sección utilizamos nuestro modelo para analizar las implicaciones de la gestión de neumáticos para la transmisión del dengue en este contexto geográfico específico.

Parámetros	Valores	Unidades	Referencia
η	0,002	1/días	Estimado
γ	1/7	1/días	[1]
α	0,67	1/días	[1]
C_a	10000 y 1000	huevos	Estimados
ϕ	10	1/días	[32]
ϵ	1/8	1/días	[1]
π	1/8	1/días	[1]
ν	0,3	proporción	[1]
ω	1/8	1/días	[1]
κ	0,5	proporción	Estimado
$\frac{r}{\theta}$	10, 20	1/días	Estimado
χ	0,64	1/días	Estimado usando datos de [2]
$\psi(\tau_s/\tau_d)$		proporción	
τ_s,τ_d	90, 10	días	[2], [32]

Cuadro 4.3: Valores de los parámetros para simular la dinámica de la transmisión del dengue en Puerto Rico a partir de fuentes bibliográficas.

Figura 4.5: La Autoridad de Residuos Sólidos (ADS) ha detectado todos los centros de venta y almacenamiento de neumáticos desechados (*gomeras*) en cada estado de la isla. Los puntos verdes muestran los centros oficiales de almacenamiento temporal de neumáticos en los municipios de Hormigueros, Toa Baja y Las Piedras). Fuente: ADS.

Las figuras 4.6 y 4.7 muestran las poblaciones de humanos infectados en áreas rurales y urbanas. En la figura 4.6 la población infectada en las zonas rurales sin transporte de neumáticos *(línea roja)* demuestra que la enfermedad es endémica. Si se produce el transporte de neumáticos, la población infectada en las zonas rurales se reduce en un 9.79% ó 13% *(línea azul sólida)* y se hace posible que la enfermedad sea erradicada.

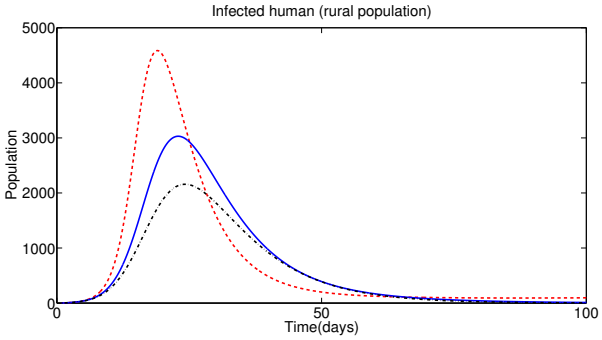

Figura 4.6: Dinámica de la infección del dengue en zonas rurales bajo diferentes escenarios. La línea roja discontinua muestra el tamaño de la población de los humanos infectados cuando no hay transporte de neumáticos con huevos infectados. La línea continua azul muestra la población infectada cuando se produce el transporte de neumáticos ($r/\theta = 10$) y la línea de puntos negros muestra la población infectada cuando se produce el transporte de neumáticos cuando se incrementa el promedio de huevos infectados por neumático ($r/\theta = 20$) [69].

Por el contrario, si hay alrededor de veinte huevos infectados por cada neumático y el transporte a los sitios de almacenamiento se hace sistemáticamente, el número de personas infectadas en el área rural se reduce en 28,61% (línea negra). En esta situación, el transporte de neumáticos actúa como medida de control en las zonas rurales.

Puerto Rico ha implementado un programa para recuperar neumáticos usados. La figura (4.7) muestra la comparación entre el número de personas infectadas dependiendo de si los neumáticos se manejan apropiadamente. La línea azul representa la población infectada en ausencia de un

programa de reciclaje. El programa de reciclaje recupera y procesa 36% de neumáticos en los tres centros de almacenamiento temporal. Teniendo esto en cuenta, el programa ha reducido el número de personas infectadas en áreas urbanas en 13.04% *(línea roja)*.

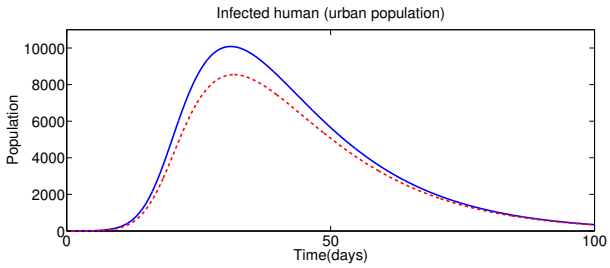

Figura 4.7: Dinámica de la infección del dengue en las zonas urbanas, indicando el impacto del programa de reciclaje de neumáticos. La línea continua azul muestra la dinámica del brote con el transporte no regulado de neumáticos, la línea roja discontinua muestra el brote urbano previsto dada la existencia de este programa [69].

CAPÍTULO 5

Control óptimo en el ciclo de vida del mosquito Aedes aegypti

5.1. Introducción

Aedes aegypti es el vector más importante y común, esta especie es "domestica" ya que está estrechamente asociada con la vivienda humana, dicho vector transmite enfermedades como dengue, zika, chikungunya y el virus mayaro [44, 50, 93] Tales enfermedades son tropicales y subtropicales, estas enfermedades virales se transmite rápidamente en el mundo, lo que la constituye una emergencia de salud pública[44, 93].

Durante 1960 hubo una campaña de erradicación del vector *Aedes aegypti* en el continente Americano [64]. Desafortunadamente algunos países no fueron capaces de erradicarlo, ya que las medidas de control fueron interrumpidas,como consecuencia hubo una re-infestación del mosquito *Aedes aegypti* que causó severos brotes de dengue en Latinoamerica (ver figura 5.1). También se ha observado que desde entonces el dengue se ha propagado con brotes cíclicos que ocurren cada $3-5$ años [64, 93]. Por lo tanto, los programas de control de vectores son esenciales para mitigar el dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores [50].

Existe una gran variedad de literatura que han demostrado que los patrones endémico-epidémicos son causados por la estacionalidad anual de la temperatura, es decir, los parámetros entomológicos están estrechamente relacionados con las condiciones ambientales que causan brotes periódicos de dengue [37, 40, 70, 95, 96].

No existe una vacuna contra el dengue, como consecuencia la única manera de reducir los casos de dengue es implementar medidas de control sobre la población de vectores. Esto es,

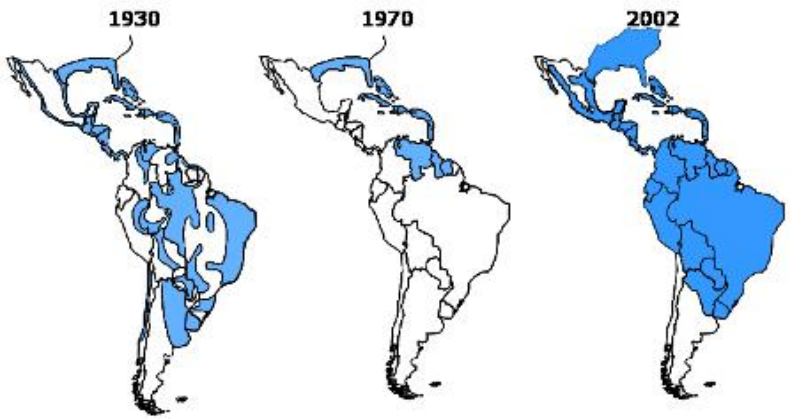

Figura 5.1: Distribución del mosquito *Aedes aegypti* en el continente Americano.

reducir la población de mosquitos inmaduros y adultos a niveles en los que la transmisión del virus se reduzca o se evite [93]. Como se mencionó en el *capítulo 1*, existen diferentes métodos para controlar la población de mosquitos; control químico consiste en la aplicación de adulticidas y larvicidas a la población de vectores, control mecánico consiste en eliminar los criaderos alrededor de los hogares donde los mosquitos hembra ovipositan, el control genético introduce mosquitos machos estériles en la población y finalmente la introducción de un depredador natural de mosquitos larvas y pupas es conocido como control biológico.

Modelos matemáticos han sido usados para encontrar la mejor estrategia en la implementación de un control químico, tal es el caso de [86] donde proponen diferentes estrategias de control para la reducción y prevención de caso de dengue en Cali, Colombia. En [76] presenta un modelo de control óptimo que combina el efecto de las campañas de concientización e implementación de insecticida. Además, existen pocos trabajos teóricos que han estudiado el efecto de una vacuna como una medida de de control en la enfermedad del dengue [77, 78].

Por otra parte, en [65] podemos encontrar un análisis para diferentes escenarios de endemicidad, con el objetivo de evaluar la eficacia y rentabilidad de la intervención aplicada a la población de vectores. Mientras que [23] presenta una estrategia alternativa de fumigación rentable para controlar los brotes de dengue. Algunos modelos se enfocaron en evaluar el impacto y el costo de la técnica de introducir mosquitos estériles como control de vectores [3, 90].

Por otra parte, [6] presenta un análisis comparativo para diferentes estrategias de control de vectores y concluyen que la aplicación de adulticida es lo más eficaz. Algunos estudios muestran la eficacia de las medidas de protección para reducir los casos de dengue [29, 86]. También hay algunos trabajos que evalúan la combinación de dos controles, que evalúan la eficacia de la aplicación de insecticidas junto con el control genético [26], .

En este capítulo planteamos dos modelos matemáticos de control óptimo en el cual se analizan los problemas de control químico y mecánico por el principio del máximo de Pontryagin. Encontramos estrategias óptimas de control para los brotes estacionales de dengue con el fin

de obtener los máximos beneficios con una mínima inversión financiera. Nos enfocamos en tres acciones aplicadas en diferentes estaciones. En primer lugar, el control químico en la población adulta, en segundo lugar, el control químico en la población acuática, y finalmente el control mecánico, es decir, eliminar los sitios de reproducción de mosquitos.

5.2. Descripción del modelo

La población de mosquitos es el principal elemento de transmisión del dengue y otras enfermedades, es decir, el riesgo de infecciones está relacionado con la densidad de población de los mosquitos. Así, se introduce un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que modela el ciclo de vida de los mosquitos *Aedes aegypti*. Consideramos la fase aérea y acuática (huevo, larva y pupa) del vector. Además, se tiene en cuenta que los parámetros entomológicos dependen de la temperatura que influye significativamente en el desarrollo de los estadios inmaduros del vector. Denotamos por m a los mosquitos hembra maduros (imago), y p la etapa pre-adulta (pupas). Los mosquitos aumentan con una tasa de desarrollo per cápita ω, la tasa de mortalidad de la población madura y pre-adulta es ϵ y π respectivamente.

La tasa de oviposición es $\phi\left(1-\frac{p}{C}\right)$, donde ϕ es la tasa intrínseca de oviposición y C es la capacidad de carga. Además de esto, introducimos una fracción κ de mosquitos son hembras, χ representa la fracción de huevo que se convierten en larvas y ζ es la fracción de larvas que se convierten en pupas.

La dinámica de ambas etapas descritas anteriormente se modelan con las siguientes ecuaciones diferenciales donde se consideran los parámetros entomológicos ω, ϵ, ϕ, ζ, χ y π dependiente de la temperatura. Observe que el sistema de ecuaciones que se introduce corresponde al modelo I (3.3) presentado en el capítulo 3.

$$\begin{aligned} \frac{dm(t)}{dt} &= \omega p(t) - \epsilon m(t), \\ \frac{dp(t)}{dt} &= \zeta\chi\phi\kappa m(t)\left(1-\frac{p(t)}{C}\right) - (\pi+\omega)p. \end{aligned} \tag{5.1}$$

Previamente, en la sección 2.3 correspondiente al capítulo 2 se mostró el análisis de estabilidad del sistema (5.1), el cual depende del valor umbral *número de descendencia básico* (2.10).

$$R_M = \frac{\kappa\omega\zeta\chi\phi}{\epsilon(\pi+\omega)}$$

en el siguiente sentido:

1. Si $R_M > 1$ el sistema (5.1) admite dos puntos estacionarios donde:
   - El punto estacionario trivial $(0,0)$, es un punto silla inestable

- El punto estacionario no trivial $(\tilde{m}, \tilde{p}) = \left(C\frac{\omega}{\epsilon}\left(\frac{R_M-1}{R_M}\right), C\left(\frac{R_M-1}{R_M}\right)\right)$ es un nodo localmente asintóticamente un nodo

2. Si $0 < R_M < 1$ el sistema (5.1) admite sólo la solución trivial $(0,0)$ la cual es un nodo localmente asintóticamente estable

La demostración de este teorema puedo encontrarse en la sección 2.3.1 correspondiente al teorema 2.2. En este capítulo, nos centramos en tres acciones de control. En primer lugar, disminuir la población de mosquitos adultos aumentando la tasa de mortalidad natural de los mosquitos (ϵ) debido a la aplicación de adulticidas. Segundo, disminuir las poblaciones de mosquitos pre-adultos, es decir, disminuir la proporción de larvas que se convierten en pupas (ζ) debido a la aplicación de larvicidas. Finalmente, la tercer acción consiste en eliminar el sitio de reproducción de los mosquitos reduciendo la capacidad de carga C con campaña para limpiar alrededor de los hogares.

En la siguiente sección presentamos los modelos matemáticos con control para las tres acciones planteadas.

5.3. Modelos con control

En lo que sigue consideraremos parámetros entomológicos que dependen de condiciones ambientales como la temperatura, dividimos nuestro estudio de control en dos estaciones o períodos. Dentro de cada estación los parámetros entomológicos se mantienen constantes, pero entre estas estaciones los parámetros difieren. En el primer período $[0,\ \tilde{t}]$, suponemos que los mosquitos se encuentran en una estación donde las condiciones ambientales para su desarrollo son adecuadas, es decir, se encuentran en una época favorable para su desarrollo. En este caso consideramos los siguientes parámetros entomológicos ω_1, ϵ_1, ζ_1, χ_1, ϕ_1, π_1, y C_1. En la segunda estación $[\tilde{t},\ T]$ supondremos que los mosquitos se encuentran en una estación donde las condicione ambientales para su desarrollo no son las adecuadas, es decir, se encuentran en una época poco favorable para su desarrollo. En este caso consideraremos los siguientes parámetros ω_2, ϵ_2, ζ_2, χ_2, ϕ_2, π_2 y C_2. Además supondremos que la capacidad de carga en ambas estaciones son casi iguales $C_1 \approx C_2$.

En la estación que posee condiciones ambientales adecuadas para el desarrollo del vector, introducimos un problema de control óptimo en el cual se implementan dos acciones, disminuir la población de adultos aumentado la tasa de mortalidad y diminuir la población de vectores en estados inmaduros disminuyendo la proporción de larvas que se convierten en pupas. Introducimos dos variables de control $u_1(t)$ y $u_2(t)$, donde $u_1(t) \in [0,1]$ es una acción dirigida a disminuir la población de mosquitos adultos y $u_2(t) \in [0,1]$ es una acción dirigida a reducir la proporción de larvas que se convierten en pupas. Las variables $u_1(t)$ y $u_2(t)$ deben elegirse para minimizar las poblaciones adultas y pre-adultas, así como el costo del esfuerzo de control. Es decir, minimizar la siguiente función objetivo:

$$J(u_1,\, u_2) = \int_0^{\tilde{t}} \left(A_1 m(t) + A_2 p(t) + \frac{B_1}{2} u_1(t)^2 + \frac{B_2}{2} u_2(t)^2 \right) dt; \tag{5.2}$$

sujeto a las siguientes dos ecuaciones de estado no lineales variables en el tiempo

$$\begin{aligned} \frac{dm(t)}{dt} &= \omega_1 p(t) - (\epsilon_1 + u_1(t)) m(t); \\ \frac{dp(t)}{dt} &= (\zeta_1 - u_2(t)) \chi_1 \phi_1 \kappa m(t) \left(1 - \frac{p(t)}{C_1} \right) - (\omega_1 + \pi_1) p(t); \end{aligned} \tag{5.3}$$

donde $A_1 \neq 0$ y $A_2 \neq 0$ son los coeficientes de peso y expresan las prioridades de reducir la fase aérea o acuática, y $B_1,\, B_2 \geq 0$ es el peso para el esfuerzo de control vectorial que regulariza el control óptimo, es decir, B_1 es el costo de cada aplicación de adulticida y B_2 es el costo de cada aplicación de larvicida, dichos costos están dados en forma cuadrática como usualmente se encuentra en la literatura. Nuestro objetivo es controlar la proliferación de la población de vectores al minimizar el número de mosquitos (m) y pupas (p). Buscamos un control óptimo $(u_1^*,\, u_2^*)$, tal que $J(u_1^*, u_2^*) =$ mín$\{J(u_1,u_2) | (u_1,u_2) \in \Gamma_1\}$, donde $\Gamma_1 = \{(u_1,u_2) | u_i(t)$ *es una función continua a trozos* $[0,\tilde{t}]\}$ es el conjunto de control $0 \leq u_1 \leq u_\epsilon$, $0 \leq u_2 \leq u_\zeta$ son constantes en $[0,1]$.

En el segundo período, implementamos una acción para eliminar los criaderos situados alrededor de los hogares. Introducimos la variable de control $u_3(t)$, donde $u_3(t) \in [1,3]$ es una acción dirigida a eliminar los criaderos, si $u_3 = 1$ no se está realizando ninguna acción de limpieza y eliminación de los criaderos, si $u_3 = 3$ los criaderos se reducen a un tercio. La variable $u_3(t)$ debe elegirse para minimizar la población de mosquitos, así como el costo del esfuerzo de control. Es decir, minimizar la siguiente función objetivo:

$$J(u_3) = \int_{\tilde{t}}^{T} \left(A_3 m(t) + A_4 p(t) + \frac{B_3}{2} u_3(t)^2 \right) dt; \tag{5.4}$$

sujeto a las siguientes dos ecuaciones de estado no lineales variables en el tiempo

$$\begin{aligned} \frac{dm(t)}{dt} &= \omega_2 p(t) - \epsilon_2 m(t); \\ \frac{dp(t)}{dt} &= \zeta_2 \chi_2 \phi_2 \kappa m(t) \left(1 - u_3(t) \frac{p(t)}{C_2} \right) - (\pi_2 + \omega_2) p(t); \end{aligned} \tag{5.5}$$

donde $A_3 \neq 0$ y $A_4 \neq 0$ son los coeficientes de peso y expresan las prioridades de reducir la fase aérea o acuática, y $B_3 \geq 0$ es el peso para el esfuerzo de control vectorial que regulariza el control óptimo, es decir, B_3 es el costo de eliminar los sitios de reproducción, también estos costos se dan en forma cuadrática. Nuestro objetivo es controlar la proliferación de la población

de vectores mediante la minimización de la población de pupas(p) debido a la reducción de los criaderos C. Buscamos un control óptimo (u_3^*), tal que, $J(u_3^*) = \min\{J(u_3)|u_3 \in \Gamma_2\}$, donde $\Gamma_2 = \{u_3|$ *es una función continua a trozos* $[\tilde{t}, T]\}$ es el conjunto de control y $1 \leq u_3 \leq u_c$, es una constante en $[1,3]$.
El marco básico de ambos problemas es probar la existencia del control óptimo y la caracterización del control óptimo. En las siguientes líneas se presentan.

5.3.1. Existencia y unicidad del control óptimo

Está claro que los problemas de control óptimo 5.2-5.3 y 5.4-5.5, solamente son atractivos cuando la enfermedad persiste. Por lo tanto, de aquí en adelante, asumimos que el número de descendencia básico correspondiente al modelo del ciclo de vida del vector 5.1 es mayor que uno. Esto es,

$$R_M = \frac{\kappa\omega\zeta\chi\phi}{\epsilon(\pi+\omega)} > 1. \tag{5.6}$$

Proposición 5.0.1. *Si se satisfacen la relación 5.6, entonces para todas la funciones de control continuas a trozos* $u_1(t) : [0,\ \tilde{t}] \longrightarrow [0, \overline{u_1}]$, $u_2(t) : [0,\ \tilde{t}] \longrightarrow [0, \overline{u_2}]$, *el conjunto de soluciones del problema de valor inicial* $0 \leq u_1(t) \leq u_\epsilon$, $0 \leq u_2(t) \leq u_\zeta\ \forall t \in [0, \tilde{t}]$ *es no vació y acotado en* $[0,\ \tilde{t}]$

Demostración. *Sea* $f = (f_1, f_2) = \left(\frac{dm}{dt}, \frac{dp}{dt}\right)$ *donde* $\frac{dm}{dt}$ *y* $\frac{dp}{dt}$ *corresponden al lado derecho del sistema* (5.3).

Como f *es continua y satisface la condición de Lipschitz con respecto a las variables de estado* (m, p), *por el Teorema de Picard-Lindelöf (ver [24], Teorema 3.1), existe una única solución* $(m(t), p(t)$ *correspondiente a cada pareja de controles* $(u_\epsilon(t), u_\zeta(t)$. *Esta solución es acotada cuando* $t \to \infty$.

Por otra parte, las funciones $f_1(m, p)$ *y* $f_2(m, p)$ *definidas por el lado derecho del sistema* (5.1) *son cuasimonótonas crecientes en el sentido de*

$$\frac{\partial f_1}{dp} \geq 0, \quad \frac{\partial f_2}{dm} \geq 0$$

Entonces por el Teorema de comparación (ver [92]) garantiza que ambas trayectorias $(m(t), p(t)$ *se mantendrán entre las trayectorias generadas por las cotas inferiores y superiores del control, para todo par de controles. Por lo tanto, el sistema con controles* (5.3) *tiene solución única para par de controles* $(u_\epsilon(t), u_\zeta(t),\ t \in [0, \tilde{t}]$. ■

La existencia de un control óptimo puede obtenerse usando un resultado de Fleming y Rishel [41]. A continuación presentamos los resultados para ambos controles.

Teorema 5.1. *Para* $R_M > 1$, *considere el problema de control para el sistema (5.3). Existe* $(u_1^*, u_2^*) \in [0, u_\epsilon] \times [0, u_\zeta] = \Gamma_1$ *tal que*

$$\min_{(u_1,u_2)\in\Gamma_1} J(u_1,u_2) = J(u_1^*,u_2^*)$$

Demostración. *Usamos un resultado de existencia de [41] y [55]. Debemos comprobar si las siguientes propiedades se satisfacen:*

1. *El conjunto de soluciones* (5.3) *es no vacío y acotado para todo par de controles* $(u_\epsilon(t), u_\zeta(t)) \in [0,u_\epsilon]\times[0,u_\zeta]$
2. *El conjunto de control* Γ_1 *es convexo y cerrado en* $\mathbb{R}^2$.
3. *El conjunto de condiciones iniciales* (m_o, p_o) *y el conjunto de estados terminales* $(m(\tilde{t}), p(\tilde{t}))$ *son ambos compactos.*
4. *El sistema (5.3) es lineal respecto al vector de control* $(u_1(t), u_2(t))$ *con coeficientes dependiendo del tiempo y de las trayectorias del estado.*
5. *El integrando de la función objetivo (5.2) es convexa (cuadrática) con respecto a* $(u_1$ *y* $u_2)$ *y satisface*

$$A_1 m(t) + A_2 p(t) + \tfrac{B_1}{2}u_1^2(t) + \tfrac{B_2}{2}u_2^2(t) \geq \tfrac{B}{2}(u_1^2+u_2^2), \text{ donde } B = \tfrac{1}{2}(B_1+B_2) > 0$$

Con el fin de verificar estas propiedades, usamos los resultados Teorema 4.1 y corolario 4.1 de [41] para mostrar la existencia de soluciones del sistema de estado (5.3) con coeficientes acotados, con lo cual obtenemos 1. El conjunto de control Γ_1 *es acotado por definición, así, 2 se satisface. 3 se satisface, ya que las soluciones de estado están acotadas. El integrando de nuestra función objetivo es convexa en* Γ_1*, con lo cual obtenemos 4. Finalmente 5 se satisface. Por lo tanto, podemos concluir que existe un control óptimo* (u_1^*, u_2^*) *que minimiza la función objetivo* $J(u_1,u_2)$. ■

Proposición 5.1.1. *Si se satisfacen la relación 5.6, entonces para todas la funciones de control continuas a trozos* $u_3(t) : [\tilde{t}, T] \longrightarrow [0, \overline{u_3}]$*, el conjunto de soluciones del problema de valor inicial* $1 \leq u_3(t) \leq u_c \ \forall t \in [\tilde{t}, T]$ *es no vació y acotado en* $[\tilde{t}, T]$

Demostración. *La demostración es análoga a la presentada en la proposición* (5.0.1)*. Por lo tanto, podemos concluir que el sistema con control* (5.5) *tiene solución única para el control* $u_c(t)$*,* $t \in [\tilde{t}, T]$. ■.

Teorema 5.2. *Para* $R_M > 1$*, considere el problema de control para el sistema (5.5). Existe* $(u_3^*) \in [1, u_c] = \Gamma_2$ *tal que*

$$\min_{(u_3)\in\Gamma_2} J(u_3) = J(u_3^*)$$

Demostración. *Utilizamos la misma técnica utilizada en la demostración 5.3.1 para probar este teorema. Debemos comprobar si las siguientes propiedades se satisfacen*

1. *El conjunto de soluciones de* (5.5) *es no vacío y acotado para el control* $u_c(t) \in [0, u_c]$.
2. *El conjunto de control* Γ_2 *es convexo y cerrado en* $\mathbb{R}$.
3. *El conjunto de condiciones iniciales* (m_o, p_o) *y el conjunto de las variables terminales* $(m(T), p(T))$ *son ambas compactas.*
4. *El sistema (5.5) es lineal respecto al vector control* $u_3(t)$ *con coeficientes dependiendo del tiempo y de las trayectorias del estado.*
5. *El integrando de la función objetivo (5.4) es convexa con respecto a* u_3 *y satisface*

$$A_3 m(t) + A_4 p(t) + \tfrac{B_3}{2} u_3^2(t) \geq \tfrac{B_3}{2} u_3^2 > 0.$$

Las condiciones $1-5$ *se satisfacen, ya que son las hipótesis del Teorema 4.1 y corolario 4.1 de [41]. Entonces, podemos concluir que existe un control óptimo* u_3^* *que minimiza el funcional objetivo* $J(u_3)$. ■

5.3.2. Caracterización del control óptimo

En está sección, nos centramos en la determinación de un control óptimo para ambos problemas. Comenzamos con la función objetivo (5.2) sujeto a (5.3). Con el fin de obtenerla, definimos la siguiente función Hamiltoniana.

$$\begin{aligned}\mathscr{H}(m,p,u_1,u_2,\lambda_1,\lambda_2) &= A_1 m + A_2 p + \frac{B_1}{2}u_1^2 + \frac{B_2}{2}u_2^2 \\ &\quad + \lambda_1(\omega_1 p - (\epsilon_1 + u_1)m) \\ &\quad + \lambda_2((\zeta_1 - u_2)\chi_1\phi_1\kappa m\left(1 - \frac{p}{C_1}\right) - (\omega_1 + \pi_1)p)\end{aligned}$$

donde $\lambda(t) = (\lambda_1(t), \lambda_2(t))'$ denotan la función vectorial adjunta que satisface

$$\frac{d\lambda}{dt} = \begin{pmatrix} -\mathscr{H}_m \\ -\mathscr{H}_p \end{pmatrix},\ \lambda_t = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

La componente $\lambda(t)$ es el cambio en el valor objetivo calculado sobre soluciones óptimas [54, 74].

Teorema 5.3. *Dado un control óptimo* (u_1^*, u_2^*) *y las soluciones* m^* *y* p^* *del correspondiente sistema (5.3), existe una función vectorial adjunta* $\lambda(t) : [0, \tilde{t}] \longrightarrow \mathbb{R}^2$ *que satisface*

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_1}{dt} &= -A_1 + \lambda_1(t)(\epsilon_1 + u_1^*) - \lambda_2(t)\left((\zeta_1 - u_2^*)\chi_1\phi_1\kappa\left(1 - \frac{p^*}{C_1}\right)\right) \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -A_2 - \lambda_1(t)\omega_1 + \lambda_2(t)\left(\frac{(\zeta_1 - u_2^*)\chi_1\phi_1\kappa m^*}{C_1} + \omega_1 + \pi_1\right)\end{aligned}$$

con condiciones terminales $\lambda_i(\tilde{t}) = 0$ *para* $i = 1,2$.
Además u_1^* *y* u_2^* *están representados por:*

$$\begin{aligned} u_1^*(t) &= \min\left\{\max\left\{\frac{1}{B_1}\lambda_1(t)m^*, 0\right\}, u_\epsilon\right\} \\ u_2^*(t) &= \min\left\{\max\left\{\frac{1}{B_2}\lambda_2(t)\left(\chi_1\phi_1\kappa m^*\left(1-\frac{p^*}{C_1}\right)\right), 0\right\}, u_\zeta\right\} \end{aligned}$$

Demostración. *La forma de las ecuaciones adjuntas y las condiciones terminales son resultados estándar del principio máximo de Pontryagin [74]. De acuerdo a [54] debido a que ambos controles están acotados las condiciones necesarias para la optimalidad de* u_1^* *y* u_2^* *podemos escribirlas de la siguiente manera:*

$$\left\{\begin{array}{ccc} u_1^* = 0 & si & \mathscr{H}_{u_1} > 0 \\ 0 \le u_1^* \le u_\epsilon & si & \mathscr{H}_{u_1} = 0 \\ u_1^* = u_\epsilon & si & \mathscr{H}_{u_1} < 0 \end{array}\right. \quad y \quad \left\{\begin{array}{ccc} u_2^* = 0 & si & \mathscr{H}_{u_2} > 0 \\ 0 \le u_2^* \le u_\zeta & si & \mathscr{H}_{u_2} = 0 \\ u_2^* = u_\zeta & si & \mathscr{H}_{u_2} < 0 \end{array}\right. \tag{5.7}$$

donde

$$\mathscr{H}_{u_1} = B_1u_1 - \lambda_1 m \tag{5.8}$$

$$\mathscr{H}_{u_2} = B_2u_2 - \lambda_2\left(\chi_1\phi_1\kappa m\left(1-\frac{p}{C_1}\right)\right) \tag{5.9}$$

resolviendo las ecuaciones $\mathscr{H}_{u_1} = 0$ *y* $\mathscr{H}_{u_2} = 0$ *y tomando las condiciones necesarias para la optimización obtenemos las expresiones*
$u_1^* = \min\left\{\max\left\{\frac{1}{B_1}\lambda_1 m, 0\right\}, u_\epsilon\right\}$ *y* $u_2^* = \min\left\{\max\left\{\frac{1}{B_2}\lambda_2\left(\chi_1\phi_1\kappa m\left(1-\frac{p}{C_1}\right)\right), 0\right\}, u_\zeta\right\}$. ■

Observe que la condición de transversalidad $\lambda_1(\tilde{t}) = 0$, $\lambda_2(\tilde{t}) = 0$ del sistema adjunto, deberán garantizar que $u_1^*(\tilde{t}) = 0$ y $u_2^*(\tilde{t}) = 0$ lo que significa que ambas acciones de control deben ser suspendidas al final de la estación $[0, \tilde{t}]$ que corresponde a la estación cuando el mosquito tiene las condiciones ambientales favorables para su desarrollo.

Por otra parte, para el control mecánico con la siguiente función objetivo (5.4) sujeto a (5.5). Definimos la siguiente función Hamiltoniana.

$$\begin{aligned} \mathscr{H}(m,p,u_3,\lambda_1,\lambda_2) &= A_1m + A_2p + \frac{B_3}{2}u_3^2 + \\ &\quad +\lambda_1(\omega_2 p - \epsilon_2 m) \\ &\quad +\lambda_2(\zeta_2\chi_2\phi_2\kappa m\left(1-\frac{p}{C_2}\right) - (\omega_2+\pi_2)p) \end{aligned}$$

donde $\lambda(t)$ denota y tiene la misma interpretación que se menciono anteriormente.

Teorema 5.4. *Dado un control óptimo u_3^* y las soluciones m^* y p^* del correspondiente sistema (5.5), existe una función vectorial adjunta $\lambda(t):[\tilde{t},T]\longrightarrow\mathbb{R}^2$ que satisface*

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_1}{dt} &= -A_1+\lambda_1(t)(\epsilon_2)-\lambda_2(t)\left(\zeta_2\chi_2\phi_2\kappa\left(1-u_3^*\frac{p^*}{C_2}\right)\right)\\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -A_2-\lambda_1(t)\omega_2+\lambda_2(t)\left(\frac{\zeta_2\chi_2\phi_2\kappa m^*}{C_2}+\omega_2+\pi_2\right)\end{aligned}$$

con condiciones terminales $\lambda_i(T)=0$ para $i=1,2$.
Además u_3^* están representadas por

$$u_3^*(t) = \text{mín}\left\{\text{máx}\left\{\frac{1}{B_3}\lambda_2\left(\zeta_2\chi_2\phi_2\kappa\frac{m^*p^*}{C_2}\right),0\right\},u_c\right\}$$

Demostración. *Nuevamente la forma de las ecuaciones adjuntas y las condiciones terminales son resultados estándar del Principio Máximo de Pontryagin[74]. De acuerdo a [54] debido a que ambos controles están acotados las condiciones necesarias para la optimalidad de u_3^* podemos escribirla de la siguiente forma*

$$\begin{cases} u_3^*=0 & si \quad \mathscr{H}_{u_3}>0\\ 1\le u_3^*\le u_c & si \quad \mathscr{H}_{u_3}=0\\ u_3^*=u_c & si \quad \mathscr{H}_{u_3}<0\end{cases} \tag{5.10}$$

donde

$$\mathscr{H}_{u_3} = B_3u_3-\lambda_2\left(\frac{\zeta_2\chi_2\phi_2\kappa mp}{C_2}\right) \tag{5.11}$$

resolviendo la ecuación $\mathscr{H}_{u_3}=0$ y tomando las condiciones necesarias para la optimización obtenemos la expresión $u_3^*=\text{mín}\left\{\text{máx}\left\{\frac{1}{B_3}\lambda_2\left(\zeta_2\chi_2\phi_2\kappa\frac{m^*p^*}{C_2}\right),0\right\},u_c\right\}$. ■

Observe que las condiciones de transversalidad $\lambda_1(T)=0$, $\lambda_2(T)=0$ del sistema adjunto, deberán garantizar que $u_3^*(T)=0$ lo que significa que la acción de control debe ser suspendida al final de $[\tilde{t},T]$ que corresponde a la estación cuando el mosquito no tiene las condiciones adecuadas para su desarrollo.

5.4. Análisis numérico

En la siguiente sección mostramos las soluciones numéricas de los problemas de control planteados en las secciones anteriores (5.2)-(5.3) y (5.4)-(5.5) usamos un software llamado *Next Generation Optimal Control software (GPOPS)* [66]. En términos generales, este software emplea un método de colocación de cuadratura *hp*-adaptativa gaussiana.

5.4.1. Estrategias de control

Se proponen dos casos de estudio para ambos modelos de control óptimo formulados en la sección anterior para el período favorable y poco favorable de desarrollo del vector. En los dos casos de estudio se acopló la solución numérica para el problema de control óptimo (u_1, u_2) con la solución numérica del segundo problema de control óptimo u_3. Además, hemos considerado ocho estrategias de control (u_1, u_2) siguiendo la idea de [86] (ver tabla 5.1).

El caso de estudio A corresponde cuando iniciamos nuestra estrategia de control de la proliferación de la población de vectores cuando el mosquito *Aedes aegypti* tiene condiciones ambientales favorables para desarrollarse. En este caso comenzamos nuestra simulación con un control óptimo (5.2)-(5.3), después de esto, introducimos un control mecánico (5.4)-(5.5) para finalmente terminar con una simulación de control químico (5.2)-(5.3).

Por otra parte, el caso B corresponde cuando el mosquito no tiene buenas condiciones ambientales para desarrollarse. En este caso pondremos en marcha nuestra estrategia de control eliminando los criaderos, es decir, (5.4)-(5.5), después de esto introducimos un control químico (5.2)-(5.3) para finalmente terminar con una simulación de control mecánico (5.4)-(5.5) (ver tabla 5.3). Las condiciones iniciales en ambos casos de estudio es el punto estacionario no trivial $(\tilde{m}, \tilde{p}) = \left(C\frac{\omega}{\epsilon}\left(\frac{R_M-1}{R_M}\right), C\left(\frac{R_M-1}{R_M}\right)\right)$, ya que este estado estacionario presenta las mejores condiciones para el mosquito *Aedes aegypti*, después de esto, se toman las condiciones iniciales de los estados finales de las simulaciones correspondientes.

Estrategia	Descripción	Valor de u_ϵ	Peso B_1	Valor de u_ζ	Peso B_2
Estrategia 1	Alta letalidad insecticida costoso	0.8	1000	0	0
Estrategia 2	Baja letalidad insecticida barato	0.2	250	0	0
Estrategia 3	Alta letalidad larvicida costoso	0	0	0.7	1000
Estrategia 4	Baja letalidad larvicida barato	0	0	0.2	250
Estrategia 5	Alta letalidad insecticida costoso con Alta letalidad larvicida costoso	0.8	1000	0.7	1000
Estrategia6	Alta letalidad insecticida costoso con Baja letalidadlarvicida barato	0.8	1000	0.2	250
Estrategia 7	Baja letalidad insecticida barato con Alta letalidad larvicida costoso	0.2	250	0.7	1000
Estrategia 8	Baja letalidad insecticida barato con Baja letalidad larvicida barato	0.2	250	0.2	250

Cuadro 5.1: Estrategias para el control químico.

Tomamos dos bloques de diferentes parámetros entomológicos, la primer fila de la tabla 5.2 corresponde al período favorables, cuando el mosquito tiene condiciones ambientales favorables para desarrollarse, es decir, cuando la temperatura se encuentra entre 24^oC y 30^oC La segunda fila corresponde al período poco favorable, cuando el mosquito no tiene condiciones ambientales favorables para desarrollarse, es decir, cuando la temperatura se encuentra entre 15^oC y 20^oC (ver tabla 5.2).

Existen algunos estudios que muestran la eficacia de insecticidas y larvicidas, el rango de

Parámetros	ϕ	ϵ	π	ω	κ	χ	ζ
	10	0.07	0.05	0.05	0.5	0.5	0.8
Valores	10	0.05	0.05	0.05	0.5	0.12	0.3

Cuadro 5.2: Los valores para cada parámetro entomológico se obtuvieron de [42, 43, 61, 81].

mortalidad por insecticida es 15% y 98% [83] y el rango de mortalidad por larvicida es entre 23% y 98% [83], otros resultados muestran que el rango de un nuevo larvicida es entre 50% y 98% [13, 85] o 60% y 70% [80]. Siguiendo la idea presentada en [86] consideramos dos tipos de insecticidas y larvicidas: un insecticida barato con una baja letalidad 20% o un insecticida costoso con una alta letalidad 80%, así que el límite superior del control es $u_1(t) : u_\epsilon = 0.2$ y $u_\epsilon = 0.8$. Finalmente consideramos un larvicida barato con baja letalidad 20% o un larvicida costoso con una alta letalidad 70%, así que el límite de los controles es $u_2(t) : u_\zeta = 0.2$ y $u_\zeta = 0.7$.

5.4.2. Simulaciones

Casos	Controles		
Caso A	Control químico (5.2)-(5.3)	Control mecánico (5.4)-(5.5)	Control químico (5.2)-(5.3)
Caso B	Control mecánico (5.4)-(5.5)	Control químico (5.2)-(5.3)	Control mecánico (5.4)-(5.5)

Cuadro 5.3: Implementación de las simulaciones.

En la función objetivo (5.2) los valores constantes de los peso se eligen como sigue $A_1 = A_2 = 1$ y para B_1 y B_2 ver tabla (5.1).

Por otra parte, en la función objetivo (5.4) los valores constantes de peso se eligen como sigue $A_1 = 1$, $A_2 = 50$ y $B_3 = 3000$.

Las gráficas 5.2 a 5.5 corresponden a las simulaciones que inician con un período favorable para el desarrollo del vector donde se aplica un control químico $[0, \tilde{t}]$ (un período de 4 meses), seguido de un control mecánico que corresponde al período poco favorable $[\tilde{t}, T]$ (un período de 8 meses), para finalizar con un control químico $[T, T\tilde{t}]$ (un período de 4 meses), cuyo período total de la simulación es de un año cuatro meses.

5.4.2.1. Estrategias de control en un período favorable

Para implementar las simulaciones consideramos dos casos de estudio, el caso A comienza con una campaña de control químico seguida de un control mecánico para terminar nuevamente con un control químico. El caso B comienza con una campaña de control mecánico seguida de un control químico para finalizar nuevamente con un control mecánico (ver tabla 5.3), donde el tiempo establecido es $\tilde{t} = 120$ días para el control químico y $T = 245$ días para el control mecánico,

es decir, el período total de simulación del caso A es 485 días y para el caso B el período total de simulación es de 610 días.

La figura 5.2 muestra la solución óptima del caso A para la *estrategia* 1 (línea roja) y *estrategia* 2 (línea discontinua azul). 5.2 (a) muestra las trayectorias de estado óptimas y los controles de (5.2) y (5.3) con condiciones iniciales en el estado estacionario. 5.2 (b) muestra las trayectorias de estado óptimas y los controles de (5.4) y (5.5) donde las condiciones iniciales son las condiciones finales de la primer simulación (ver tabla 5.4). Finalmente, 5.2 (c) muestra las trayectorias de estado óptimas y los controles de (5.2) y (5.3) donde las condiciones iniciales son las condiciones finales de la segunda simulación (ver tabla 5.4). Para ambas estrategias, en 5.2 (a) la fracción de mosquitos comienza a disminuir constantemente en comparación con la fracción de pupa. Como era de espera debido al uso de insecticidas costosos de alta letalidad garantiza un descenso más pronunciado de ambas variables de estado y reduce considerablemente la proporción de mosquitos en el tiempo final $\tilde{t} = 120$ días. Sin embargo, los controles difieren: el insecticida barato de baja letalidad requiere una aplicación de fuerza completa $u_1(t) = u_c = 0.2$ durante 120 días, mientras que el insecticida costoso de alta letalidad solo necesita un insecticida de capacidad completa los primeros 3 días para comenzar más tarde nuevamente en el día 20 hasta 50.

Por otro lado, cuando se aplica el control mecánico la fracción de pupas disminuye al final de las estrategias (ver figura 5.3 (b)). Para la *estrategia* 2 el control $u_3(t)$ es necesario comenzar el control mecánico desde el primer día con la aplicación de fuerza completa, es decir, $u_3(t) = u_c = 3$ pero para la *estrategia* 2 el control $u_3(t)$ la fuerza de aplicación del control mecánico comienza desde el primer día con $u_3(t) = u_c \approx 1.6$. Mientras que para 5.2 (c) cuando el control químico se aplica en un nuevo período, la fracción de pupas comienza a aumentar para ambas estrategias, pero la población de mosquitos sigue siendo controlada y los controles se comportan de manera similar a la figura 5.2 (a).

La figura 5.3 muestra la solución óptima del caso A bajo la *estrategia* 3 y la *estrategia* 4. 5.3 (a) muestra las trayectorias de estado óptimas y el control de (5.2) y (5.3), las condiciones iniciales son la solución estacionaria. 5.3 (b) muestra las trayectorias de estado óptimas y el control de (5.4) y (5.5) donde las condiciones iniciales son la condiciones finales de la primera simulación (ver tabla 5.4). Finalmente 5.3 (c) muestra las trayectorias de estado óptimas y el control de (5.2) y (5.3) donde las condiciones iniciales son la condición final de la segunda simulación (ver tabla 5.4).

La figura 5.3 (a) muestra que el uso de un larvicidas costoso y letal produce la disminución de la población de larvas casi al final de $\tilde{t} = 120$ días y, sin embargo, el uso de larvicida barato y de baja letalidad no garantiza la disminución de la población de larvas, en este caso ambas variables de estado permanecen casi en el estado estacionario. Para ambas estrategias; larvicida costoso de alta letalidad y larvicida barato de baja letalidad requieren una aplicación de fuerza completa, es decir, $u_1(t) = u_c = 0.8$ y $u_2(t) = u_{zeta} = 0.7$ durante 120 días. Por otro lado, el control $u_3(t)$ se comporta de manera similar para ambas estrategias, es decir, es necesario comenzar el control

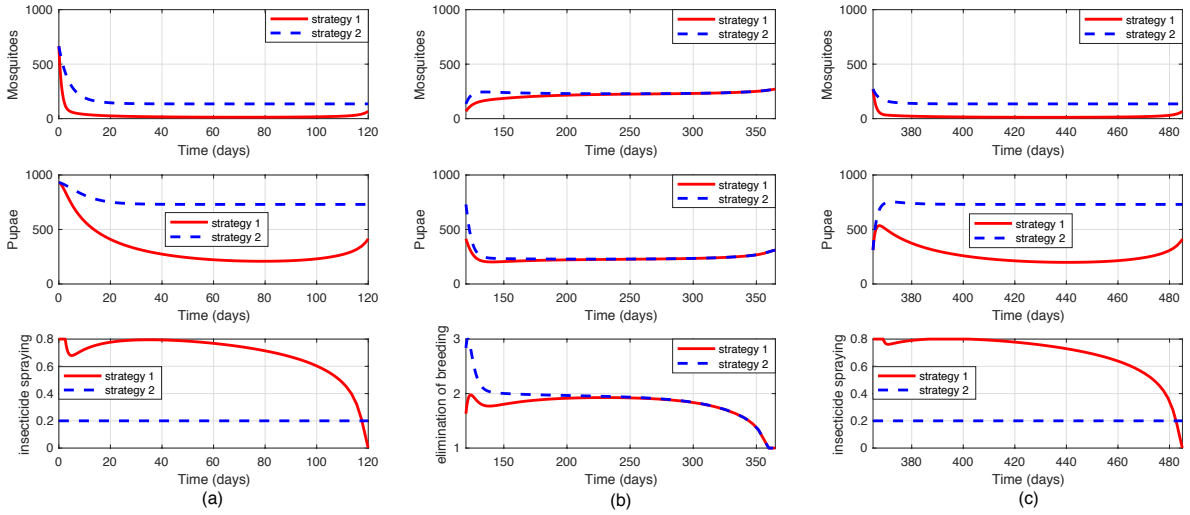

Figura 5.2: Caso A: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) bajo la *estrategia* 1; Insecticida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 2; Insecticida barato de baja letalidad (línea discontinua azul)

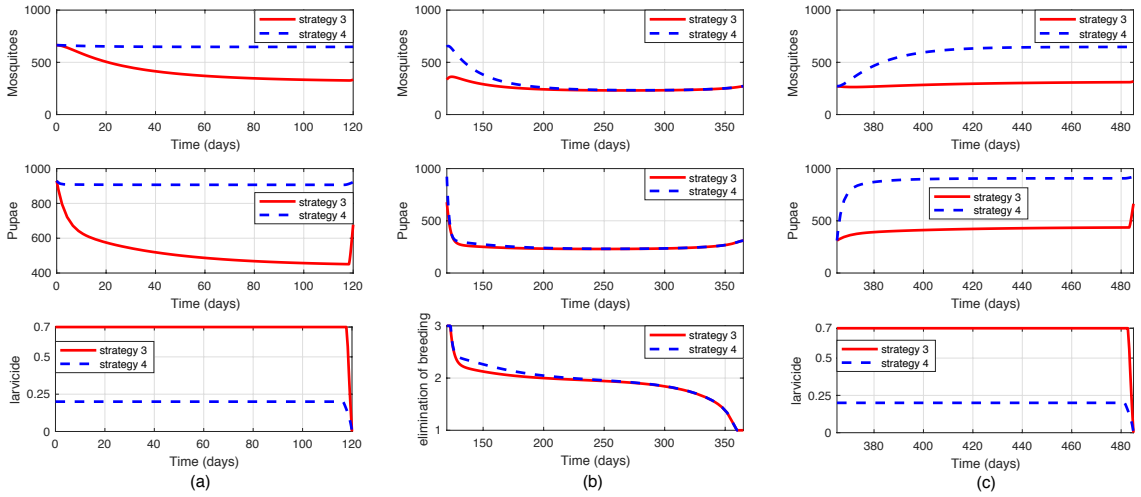

Figura 5.3: Case A: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) bajo la *estrategia* 3; Larvicida costoso de alta mortalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 4; Larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul)

.

mecánico desde el primer día con la aplicación de fuerza total $u_3(t) = u_c = 3$ (ver figura 5.3 (b)).

En las tablas 5.4 y 5.5 podrá encontrar las condiciones iniciales y finales, los costos para el caso A bajo las estrategias propuestas en la tabla 5.1. Mientras que las tablas 5.6 y 5.7 muestra las variables de estado (condiciones iniciales y finales) y los costos para el caso B bajo las estrategias propuestas en la tabla 5.1.

La figura 5.4 muestra las trayectorias de estado óptimas y los controles cuando se aplican

Estrategias	Control químico	Control mecánico	Control químico	Costos
1	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 67{,}1268$ $p_o = 930$ $p_f = 414{,}7682$	$m_o = 67{,}1268$ $m_f = 271{,}3915$ $p_o = 414{,}7682$ $p_f = 310{,}8467$	$m_o = 271{,}3915$ $m_f = 66{,}6134$ $p_o = 310{,}8467$ $p_f = 411{,}7832$	1486520.6
2	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 135{,}1852$ $p_o = 930$ $p_f = 730$	$m_o = 135{,}1852$ $m_f = 271{,}5675$ $p_o = 730$ $p_f = 310{,}9794$	$m_o = 271{,}5675$ $m_f = 135{,}1852$ $p_o = 310{,}9794$ $p_f = 730$	1427705.7
3	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 334{,}2064$ $p_o = 930$ $p_f = 678{,}1741$	$m_o = 334{,}2064$ $m_f = 271{,}6921$ $p_o = 678{,}1741$ $p_f = 311{,}0734$	$m_o = 271{,}6921$ $m_f = 318{,}6222$ $p_o = 311{,}0734$ $p_f = 663{,}1593$	1568375.5
4	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 648{,}6406$ $p_o = 930$ $p_f = 922{,}6189$	$m_o = 648{,}6406$ $m_f = 271{,}8679$ $p_o = 922{,}6189$ $p_f = 311{,}2058$	$m_o = 271{,}8679$ $m_f = 648{,}3815$ $p_o = 311{,}2058$ $p_f = 922{,}5892$	1477962.9

Cuadro 5.4: Resultados para las variables de estado y costos para el caso A bajo las estrategia $1-4$

la *estrategia* 5 y *estrategia* 6. Para ver las condiciones iniciales y finales para cada control de simulación, consulte la tabla 5.5. Para ambas estrategias en 5.2 (a) la fracción de mosquitos comienza a disminuir constantemente en comparación con la fracción de pupa (ver figura 5.4 (a)). Como se esperaba, el uso de un insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad garantiza un descenso más pronunciado de ambas variables de estado y reduce considerablemente la proporción de mosquitos y pupas en el tiempo final $\tilde{t} = 120$ días. Observe que los controles difieren, para el insecticida costoso de alta letalidad requiere una aplicación de fuerza completa $u_1(t) = u_\epsilon = 0.8$ por un par de días, mientra que un larvicida costoso de alta letalidad requiere aplicación de fuerza completa $u_2(t) = u_\zeta = 0.7$ hasta $\tilde{t} \approx 57$ días. Por otro lado, para la *estrategia* 6 el insecticida costoso de alta letalidad se requiere una aplicación de fuerza completa $u_1(t) = u_\epsilon = 0.8$ por un par de días y luego continuar con $u_1(t) = u_\epsilon \approx 0.7$ hasta $\tilde{t} \approx 40$ días mientras que un larvicida barato de baja letalidad requiere una aplicación de fuerza completa $u_2(t) = u_\zeta = 0.2$ durante $\tilde{t} = 120$ días.

Además, cuando se aplica el control mecánico la fracción de mosquitos y pupas aumenta al final de las estrategias. En la figura 5.4 (b) puede ver que para la *estrategia* 5 el control $u_3(t)$ es necesario iniciar el control mecánico desde el primer día con una aplicación de fuerza $u_3(t) = u_c \approx 1.2$ y aumente a $u_c \approx 2$ al día 200 pero para el *estrategia* 6 el control $u_3(t)$ la fuerza de aplicación para el control mecánico comienza en el día 140 $u_3(t) = u_c \approx 1$ para aumentar a $u_c \approx 1.8$ al día 250.

La figura 5.5 muestra las trayectorias de estado óptimas y los controles cuando se aplican la *estrategia* 7 y *estrategia* 8. Para ver las condiciones iniciales y finales para cada control de simulación, consulte la tabla 5.5. La figura 5.5 (a) muestra la proporción de mosquitos y pupas que disminuyen por la aplicación de la *estrategia* 7 pero bajo *estrategia* 8 la proporción de pupas permanece casi en el estado estacionario. Para la *estrategia* 7 y *estrategia* 8 insecticida barato de baja letalidad requiere una aplicación de fuerza completa $u_1(t) = u_\epsilon = 0.8$ para $\tilde{t} = 120$ días, mientras que para la *estrategia* 7; larvicida costoso de alta letalidad requiere una aplicación de fuerza completa $u_2(t) = u_\zeta = 0.7$ hasta el día 80, no es el caso de *estrategia* 8; larvicida barato de baja letalidad que requiere una aplicación de fuerza completa $u_2(t) = u_\zeta = 0.2$ por $\tilde{t} = 120$ días.

Por otro lado, cuando se aplica el control mecánico en el caso de la *estrategia* 8, es necesario comenzar el control mecánico desde el primer día con una aplicación de fuerza alrededor de

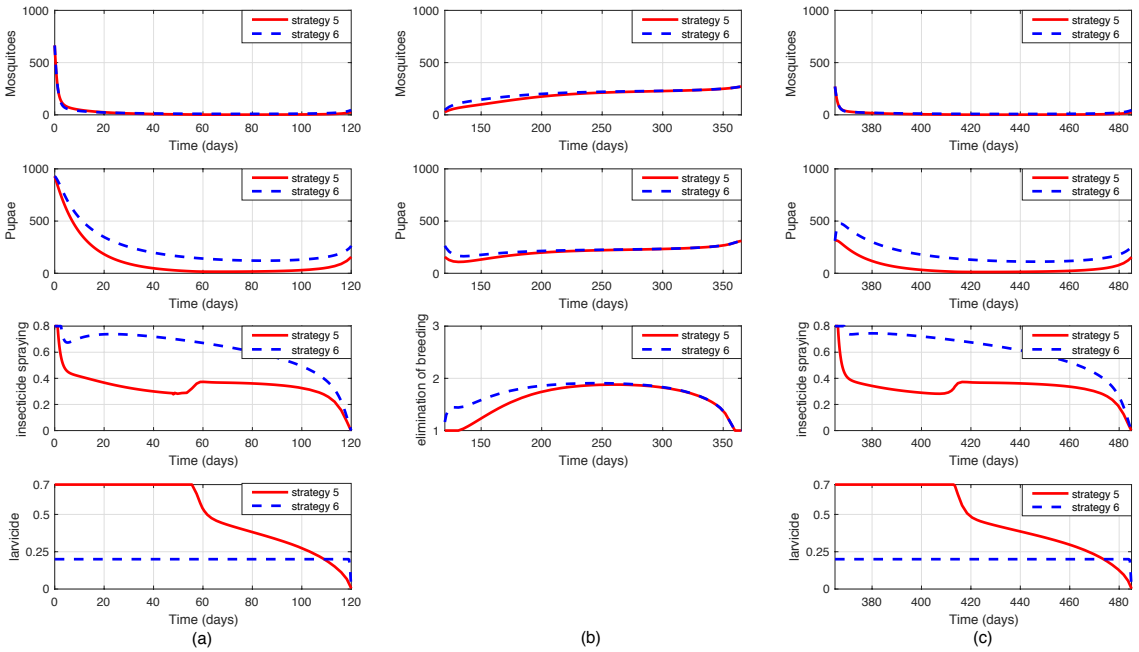

Figura 5.4: Case A: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) bajo la *estrategia* 5; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida rojas) y la *estrategia* 6; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul).

$u_3(t) = u_c \approx 2.8$, mientras que para *estrategia* 7 el control mecánico $u_3(t)$ comienza en el día 140 con una fuerza $u_3(t) = u_c \approx 1$ para aumentar a $u_c \approx 1.7$ al día 250. (ver figura 5.5 (b)).

Estrategias	Control químico	Control mecánico	Control químico	Costos
5	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 26{,}0072$ $p_o = 930$ $p_f = 157{,}4305$	$m_o = 26{,}0072$ $m_f = 270{,}8145$ $p_o = 157{,}4305$ $p_f = 310{,}4109$	$m_o = 270{,}8145$ $m_f = 25{,}6200$ $p_o = 310{,}4109$ $p_f = 155{,}1013$	1379282
6	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 45{,}8608$ $p_o = 930$ $p_f = 263{,}0405$	$m_o = 45{,}8608$ $m_f = 271{,}1997$ $p_o = 263{,}0405$ $p_f = 310{,}7019$	$m_o = 271{,}1997$ $m_f = 44{,}9672$ $p_o = 310{,}7019$ $p_f = 257{,}5688$	1457903.6
7	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 24{,}2745$ $p_o = 930$ $p_f = 163{,}9678$	$m_o = 24{,}2745$ $m_f = 270{,}8245$ $p_o = 163{,}9678$ $p_f = 310{,}4185$	$m_o = 270{,}8245$ $m_f = 23{,}7747$ $p_o = 310{,}4185$ $p_f = 160{,}8855$	1368692.6
8	$m_o = 664{,}2857$ $m_f = 124{,}0735$ $p_o = 930$ $p_f = 658{,}2061$	$m_o = 124{,}0735$ $m_f = 271{,}5438$ $p_o = 658{,}2061$ $p_f = 310{,}9616$	$m_o = 271{,}5438$ $m_f = 124{,}0731$ $p_o = 310{,}9616$ $p_f = 658{,}2056$	1466823.5

Cuadro 5.5: Resultados para las variables de estado y costos para el caso A bajo las estrategia $5-8$

5.4.2.2. Estrategias de control en un período poco favorable

En las gráficas 5.6 a 5.9 corresponden a las simulaciones que inician con un período poco favorable para el desarrollo del vector donde se aplica un control mecánico $[0, \tilde{t}]$ (un período de 8 meses), seguido de un control químico que corresponde al período favorable $[\tilde{t}, T]$ (un período de 4 meses), para finalizar con control mecánico $[T, T + \tilde{t}]$ (un período de 8 meses), cuyo período total es de un año ocho meses. Las condiciones iniciales y finales de cada simulación lo pueden

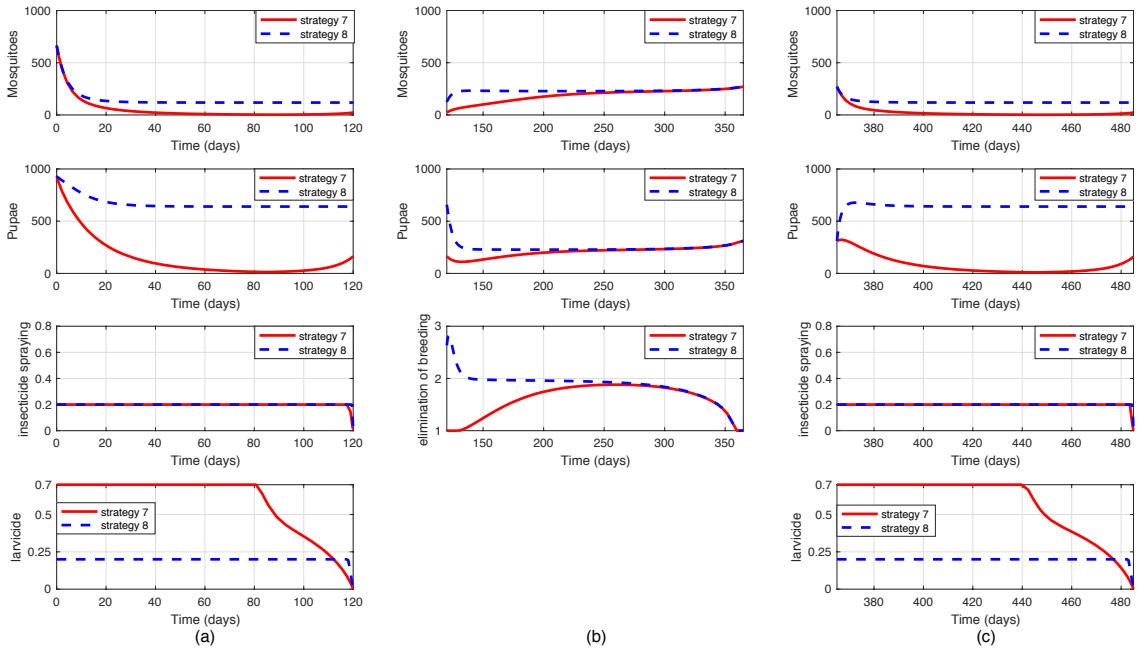

Figura 5.5: Case A: (a) y (c) Soluciones óptimas de (5.2) y (5.3), (b) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5) en *estrategia* 7; Insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida rojas) y *estrategia* 8; Insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul).

encontrar en las tablas 5.6 y 5.7.

Las figura 5.6 (a) - 5.9 (a) muestra la solución óptima para (5.4) y (5.5) con condiciones iniciales en la solución estacionaria. La figura 5.6 (b) - 5.9 (b) muestra la solución óptima del control para (5.2) y (5.3) donde las condiciones iniciales son la condición final de la primera simulación (ver tabla 5.6). Finalmente, la figura 5.6 (c) - 5.9 (c) muestra la solución óptima para (5.4) y (5.5) donde las condiciones iniciales son la condiciones finales de la segunda simulación (ver tabla 5.6).

La figura 5.6 muestra las trayectorias de estado óptimas y los controles cuándo se aplican *estrategia* 1 y *estrategia* 2. Las figuras 5.6 (a), 5.7 (a), 5.8 (a) y 5.9 (a) muestran que ambas poblaciones (mosquitos y pupas) disminuyen cuando se aplica la eliminación de los criaderos con una aplicación de fuerza de $u_3(t) = u_c = 3$ por un par de días y luego ir disminuyendo el esfuerzo de aplicación, en los cuatro casos obtenemos los mismos resultados. Sin embargo, cuando el control químico comienza al final de la eliminación de criaderos, es decir, cuando se aplica la *estrategia* 1 (insecticida costoso de alta letalidad), la población de mosquitos se reduce aún más cuando la *estrategia* 1 se aplica el control $u_1(t)$ requiere la aplicación de fuerza completa, es decir, $u_1(t) = u_c = 0.8$ hasta el día 290 para ir disminuyendo gradualmente el resto del período. Por otro lado, la *estrategia* 2 (insecticida barato de baja letalidad) provoca una disminución de la población de mosquitos, no ocurre lo mismo con las pupas, y esta estrategia requiere una aplicación de fuerza total, es decir, $u_1(t) = u_c = 0.2$ por 120 días (ver figura 5.6(b)). A diferencia de la aplicación

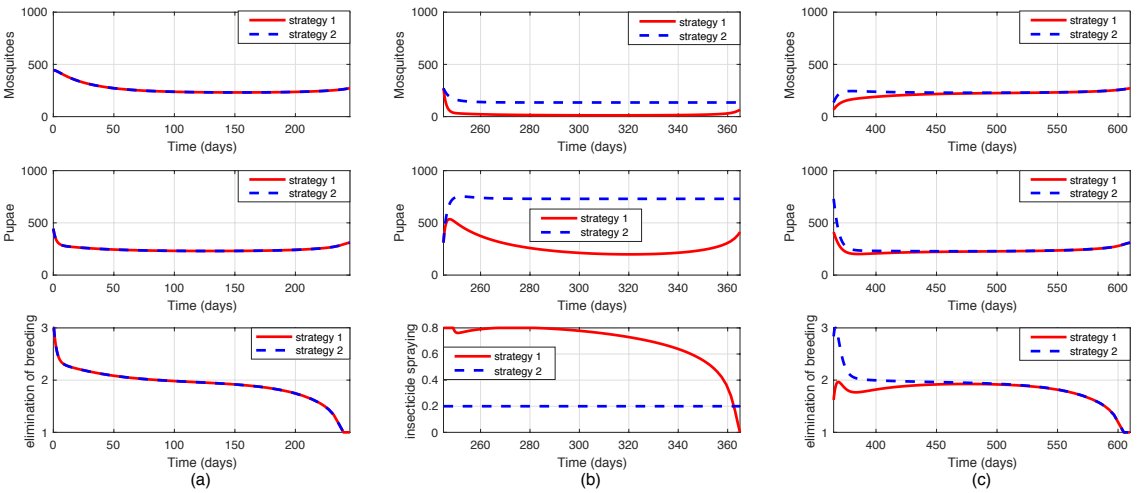

Figura 5.6: Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) bajo la *estrategia* 1; Insecticida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 2; Insecticida barato de baja letalidad (línea discontinua azul).

del primer control mecánico, cuando se aplica nuevamente el control mecánico posterior a una aplicación de control químico, la población de mosquitos y pupas disminuye cuando la aplicación de fuerza para la *estrategia* 1 es $u_3(t) = u_c \approx 1.8$ y la aplicación de fuerza para la*estrategia* 2 es $u_3(t) = u_c \approx 3$ (ver figura 5.6 (c)).

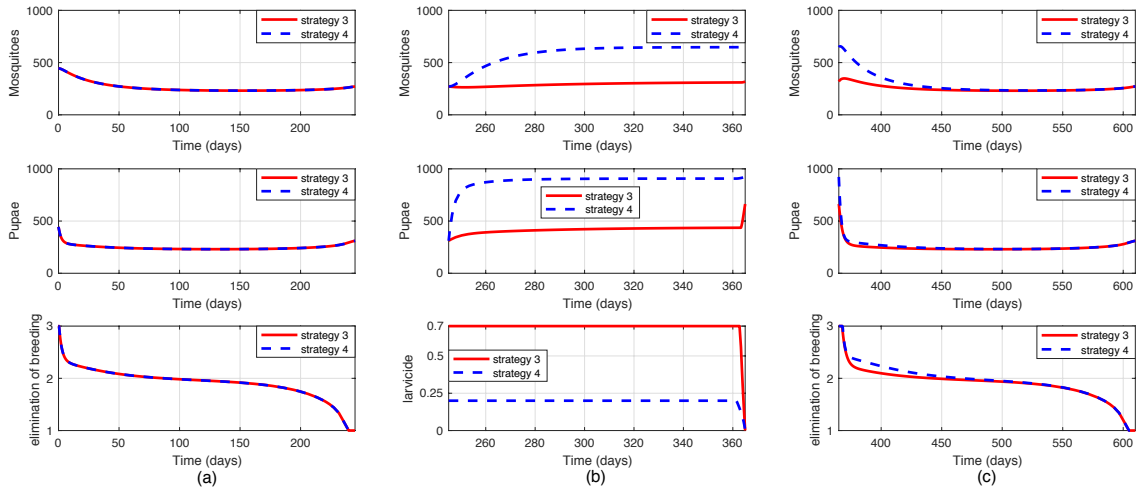

Figura 5.7: Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) en la *estrategia* 3; Larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y la *estrategia* 4; Larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul).

La figura 5.7 muestra las trayectorias de estado óptimas y los controles cuándo se aplican *estrategia* 3 y *estrategia* 4. En la *estrategia* 3 la figura 5.7 (b) muestra que las poblaciones de

mosquitos permanecen casi constante con un fuerza de control $u_2(t) = u_\zeta = 0.7$ por aproximadamente 120 días. Por otro lado, con la *estrategia* 4 la figura 5.7 (b) muestra que ambas poblaciones aumentan debido a que la fuerza de control es $u_2(t) = u_\zeta = 0.2$ por aproximadamente 120 días. Por otra parte, la figura 5.7 (c) muestra los resultados cuándo se aplica el control mecánico nuevamente después de una aplicación de control químico cuya fuerza de control es similar a la mostrada en 5.7 (b).

Estrategias	Control químico	Control mecánico	Control químico	Costos
1	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 66{,}6143$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 411{,}7884$	$m_o = 66{,}6143$ $m_f = 271{,}3889$ $p_o = 411{,}7884$ $p_f = 310{,}8447$	2806945.9
2	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 135{,}1852$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 730$	$m_o = 135{,}1852$ $m_f = 271{,}5675$ $p_o = 730$ $p_f = 310{,}9794$	2808065.1
3	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 318{,}6253$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 663{,}1623$	$m_o = 318{,}6253$ $m_f = 271{,}6808$ $p_o = 663{,}1623$ $p_f = 311{,}0648$	2887271.9
4	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 648{,}3818$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 922{,}5851$	$m_o = 648{,}3818$ $m_f = 271{,}8678$ $p_o = 922{,}5851$ $p_f = 311{,}2057$	2858595.4

Cuadro 5.6: Resultados para las variables de estado y costos para el caso B bajo las estrategia $1-4$

La figura 5.8 muestra el estado óptimo y las trayectorias controladas cuándo se aplican la *estrategia* 5 y la *estrategia* 6. Para ambas poblaciones, los mosquitos y pupas disminuyen con la *estrategia* 5 y 6. Para la *estrategia* 5 la fuerza de control es aproximadamente $u_1(t) = u_\epsilon \; approx 0.4$ al final de la estrategia de control, mientras $u_2(t) = u_\zeta = 0.7$ hasta el día 290 (ver figura 5.8 (b)). Por otro lado, con la *estrategia* 5 la figura 5.7 (b) muestra que la fuerza de control es $u_1(t) = u_\epsilon = 0.7$ hasta que día 280 para ir disminuyendo gradualmente, mientras que $u_2(t) = u_\zeta = 0.2$ por 120 días. Además, la figura 5.8 (c) muestra los resultados de la aplicación de un control mecánico l cual es posterior a una aplicación de control químico. Para la *estrategia* 5 la fuerza del control comienza en el día uno en $u_3(t) = u_c \approx 1{,}3$ mientras que la fuerza de control para la *estrategia* 6 comienza en el día 380 con un esfuerzo de $u_3(t) = u_c = 1$.

La figura 5.9 muestra el estado y las trayectorias óptimas y controla cuándo se aplican la*estrategia* 7 y la *estrategia* 8. Los mosquitos disminuyen con la *estrategia* 7 y 8, no es el caso de la *estrategia* 8 para la población de pupas ya que permanece en el estado estacionario. Como se esperaba, el uso de insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad requiere una aplicación de fuerza total $u_1(t) = u_\epsilon = 0.2$ durante 120 días mientras que $u_2t) = u_\zeta = 0.7$ hasta el día 320. Por otro lado, el uso de el insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida barato de baja letalidad requiere una aplicación de fuerza total para ambos controles $u_1(t) = u_\epsilon = 0.2$ y $u_2(t) = u_\zeta = 0.2$ durante 120 días. Además, la figura 5.9 (c) muestra los resultados cuándo se aplica un control mecánico nuevamente después de una aplicación de control químico. Para *estrategia* 7, el control de fuerza comienza en el día 380 con un esfuerzo de $u_3(t) = u_c = 1$, mientras que la *estrategia* 8 el control comienza en el día uno con un esfuerzo de $u_3(t) = u_c \approx 2.8$.

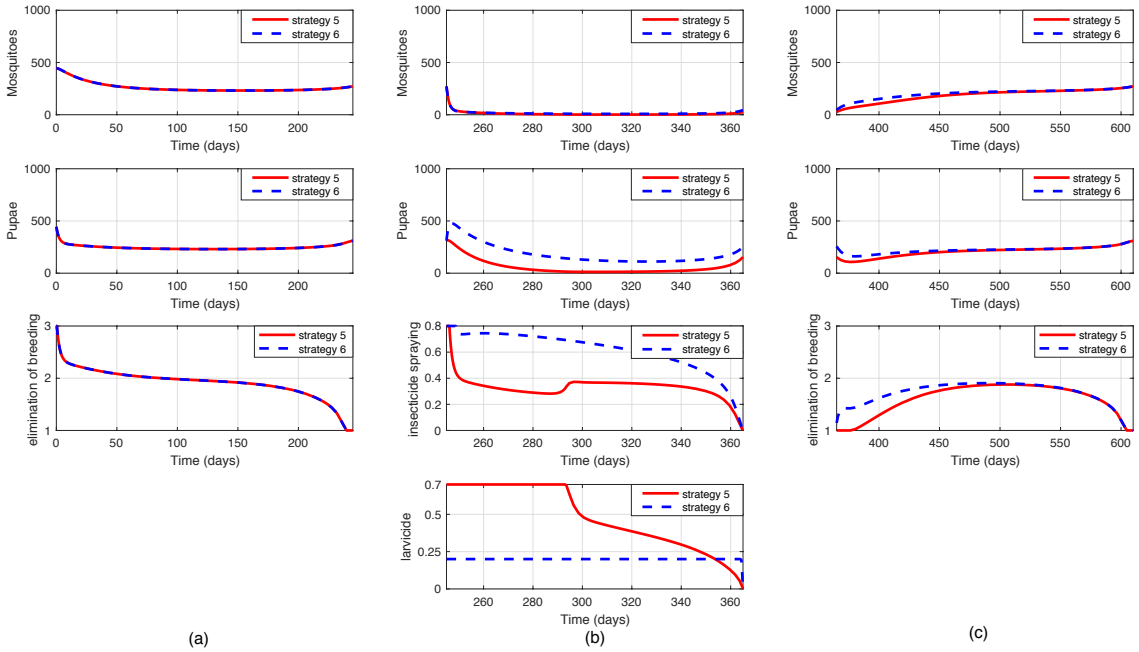

Figura 5.8: Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) en la *estrategia* 5; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y la *estrategia* 6; Insecticida costoso de alta letalidad combinado con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul).

Estrategias	Control químico	Control mecánico	Control químico	Costos
5	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 25{,}6204$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 155{,}1039$	$m_o = 25{,}6204$ $m_f = 270{,}7996$ $p_o = 155{,}1039$ $p_f = 310{,}3997$	2680106.37
6	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 44{,}9694$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 257{,}5814$	$m_o = 44{,}9694$ $m_f = 271{,}1884$ $p_o = 257{,}5814$ $p_f = 310{,}6934$	2761631.9
7	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 23{,}7758$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 160{,}8927$	$m_o = 23{,}7758$ $m_f = 270{,}8054$ $p_o = 160{,}8927$ $p_f = 310{,}4040$	2675985.1
8	$m_o = 444{,}44$ $m_f = 271{,}7361$ $p_o = 444{,}44$ $p_f = 311{,}1065$	$m_o = 271{,}7361$ $m_f = 124{,}0731$ $p_o = 311{,}1065$ $p_f = 658{,}2056$	$m_o = 124{,}0731$ $m_f = 271{,}5440$ $p_o = 658{,}2056$ $p_f = 310{,}9617$	2823489.4

Cuadro 5.7: Resultados para las variables de estado y costos para el caso B bajo las estrategia $5-8$.

.

5.4.3. Análisis costo-beneficio

En la siguientes sección presentamos el análisis de costo-beneficio. En la última columna de las tablas (5.4-5.7) se muestra el costo de cada uno de los casos de estudio con las diferentes estrategias introducidas. Estos costos se obtuvieron con el principio de máximo de Pontryagin. Las condiciones de optimalidad necesarias puede interpretarse desde un punto de vista económico.

Para el problema 5.2 - 5.3, de (5.8), las condiciones necesarias para la optimización de $u_1^*(t)$ y $u_2^*(t)$ y las correspondientes trayectorias de estado $m^*(t) = (t; u_1^*(t))$, $p^*(t) = (t; u_2^*(t))$ puede escribirse como

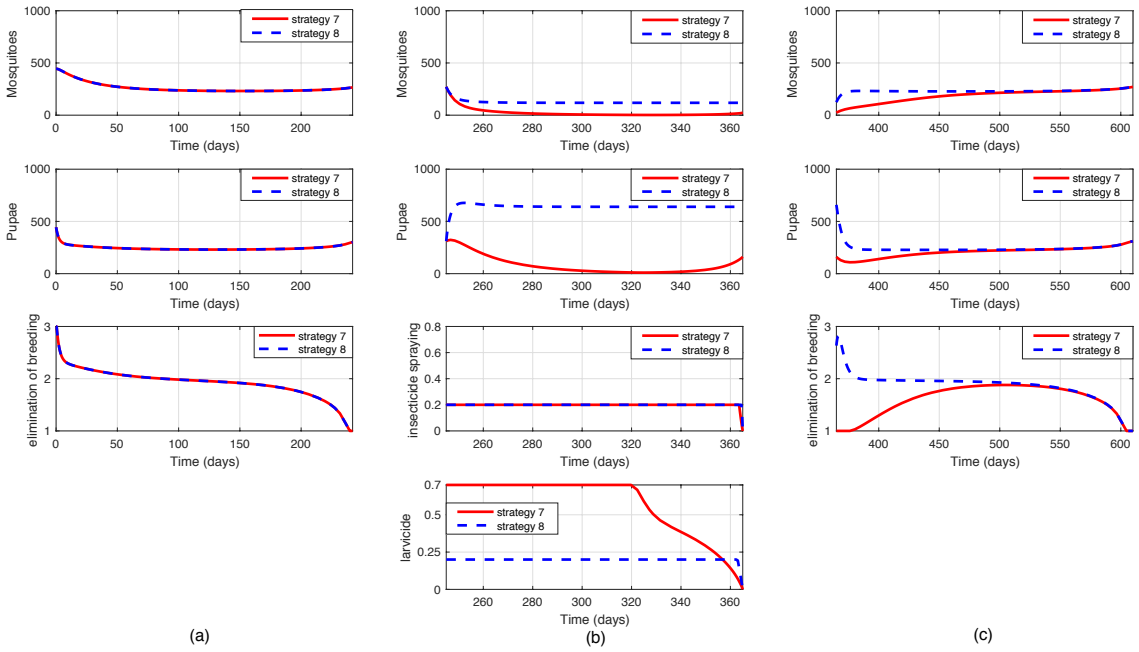

Figura 5.9: Caso B: (a) y (c) soluciones óptimas de (5.4) y (5.5), (b) soluciones óptimas de (5.2) y (5.3) bajo la *estrategia* 7; Insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad (línea sólida roja) y *estrategia* 8; Insecticida barato de baja letalidad combinada con larvicida barato de baja letalidad (línea discontinua azul).

$$B_1 u_1^*(t) - \lambda_1(t) m^*(t) = 0, \text{ para todo } t \in [0, \tilde{t}], \tag{5.12}$$

donde $B_1 u_1^*(t)$ y $\lambda_1(t) m^*(t)$ expresan los costos marginales de la acción del control de insecticida $u_1^*(t)$ y su beneficio marginal.

De manera similar

$$B_2 u_2^*(t) - \lambda_2(t)\left(\chi_1 \phi_1 \kappa m^*(t)\left(1 - \frac{p^*(t)}{C_1}\right)\right) = 0, \quad \text{para todo } t \in [0, \tilde{t}], \tag{5.13}$$

representan el costo marginal de la acción de control de larvicidas $u_2^*(t)$ y su beneficio marginal.

Por otro lado, para el problema 5.4 - 5.5, de (5.11) las condiciones necesarias para la optimización de $u_3^*(t)$ se puede escribir como

$$B_3 u_3^*(t) - \lambda_2(t)\left(\frac{\zeta_2 \chi_2 \phi_2 \kappa m^*(t) p^*}{C_2}\right) = 0, \text{ para todo } t \in [\tilde{t}, T]. \tag{5.14}$$

De (5.7) si el costo marginal de u $1(t)$ o $u_2(t)$ es mayor que su beneficio marginal, es decir, $\mathscr{H}_{u1} > 0$ o $\mathscr{H}_{u_2} > 0$ entonces es óptimo no usar esta estrategia en absoluto ($u_1^*(t) = 0$ o $u_2^*(t) = 0$). De la misma manera, si el costo marginal de $u_1(t)$ o $u_2(t)$ es menor que su beneficio marginal, es decir, $\mathscr{H}_u 1 < 0$ o $\mathscr{H}_{u_2} < 0$, entonces es óptimo usar todos los recursos disponibles ($u_1^*(t) = u_\epsilon$

o $u_2^*(t) = u_\zeta$). Las estrategias mostradas en la sección anterior se han derivado sobre la base de este principio.

A menudo, se utiliza el análisis de costo-efectividad en la investigación en salud para analizar el costo de la intervención en términos de enfermedad evitada, vidas salvadas o años de vida ganados. Utilizamos el índice estándar *Promedio de relación de costo-efectividad* (ACER) por sus siglas en inglés, que trata con una única estrategia de intervención y la evalúa contra su opción de línea de base. Calculamos este índice dividiendo el costo neto de la intervención por el número de vectores eliminados por la intervención [10]:

$$ACER = \frac{\text{Costo de la estrategia X}}{\text{Proporción de vectores eliminados bajo la estrategia X}} \tag{5.15}$$

Para la estimación del costo neto de cada estrategia descrita en la tabla 5.2, podemos utilizar una relación lineal de costo unitario por cantidad gastada, que está en línea con el costo marginal incluido en (5.12) y (5.13), esto es,

$$\text{Costo total de la estategia}(u_1^*(t), u_2^*(t)) = \int_0^{\tilde{t}} [B_1 u_1^*(t) + B_2 u_2^*(t)] dt \tag{5.16}$$

Para el caso del control mecánico la estimación del costo neto de cada estrategia descrita en la tabla 5.2, podemos utilizar una relación lineal de costo unitario por cantidad gastada, que está en línea con el costo marginal incluido en (5.14), esto es,

$$\text{Costo total de la estategia}(u_3^*(t)) = \int_{\tilde{t}}^{T} [B_3 u_3^*(t)] dt \tag{5.17}$$

Mostramos el resultado de las ocho estrategias en la tabla 5.8 de acuerdo con la fórmula (5.15), en esta tabla presentamos el resultado para las simulaciones del caso A. Según esto, los resultados la *estrategia* 7 (insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad) es la mejor política en términos de costo-beneficio.

Estrategias	Beneficio m	ACER	Beneficio p	ACER
7	640.511	2136.8740	769.1145	1779.5693
5	638.6657	2159.6396	774.8987	1779.9513
6	619.3185	2354.0449	672.9312	2168-1082
1	597.6723	2487.1833	518.2168	2868.5303
8	540.2126	2715.2708	271.7944	5396.8128
2	529.1005	2698.3639	200	7138.5285
3	345.6637	4537.28	266.8407	5877.5722
4	15.9042	92929.0942	7.4108	199433.65

Cuadro 5.8: Estimaciones del costo total, proporción de vectores eliminados (beneficios) y ACERs respectivo para todas las estrategias de control propuestas para el caso A.

Por otro lado, en la tabla 5.9 puede encontrar el resultado para las ocho estrategias de acuerdo con la fórmula (5.15), en esta tabla presentamos el resultado para las simulaciones del caso B. De acuerdo con estos resultados la *estrategia* 7 (insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costoso de alta letalidad) también es la mejor política en términos de costo-beneficio.

Estrategias	Beneficio m	ACER	Beneficio p	ACER
7	173.6346	15411.5890	134.036	19964.6744
5	173.6444	15434.4532	134.0443	19994.1837
6	173.2511	15940.0540	133.7466	20648.2403
1	173.0511	16220.32	133.5953	21010.8132
2	172.8725	16243.5615	133.4606	21040.4051
8	172.896	16330.5651	133.4783	21153.1687
4	172.5722	16564.63	133.2343	21455.4014
3	172.7592	16712.6954	133.3752	21647.7418

Cuadro 5.9: Estimaciones del costo total, proporción de vectores eliminados (beneficios) y ACERs respectivo para todas las estrategias de control propuestas para el caso B.

Con base a los resultados mostrados en las tablas 5.8 y 5.9 podemos determinar que la mejor estrategia para el caso de estudio A y B corresponde a la *estrategia* número 7, es decir, la mejor estrategia a utilizar es hacer uso de un insecticida económico con una letalidad baja combinado con un larvicida costoso con una letalidad alta. Mientras que la mejor época para obtener el mejor costo-beneficio para iniciar la aplicación de los controles que nos permitan reducir la población de vectores es el caso B, es decir, se debe de iniciar con un control químico seguido con un control mecánico. Por lo tanto, la campaña de control de vectores se debe de iniciar en el período favorable para el desarrollo del vector con controles químicos seguido de una limpieza y eliminación de los criaderos en el período poco favorable (ver figura 5.10).

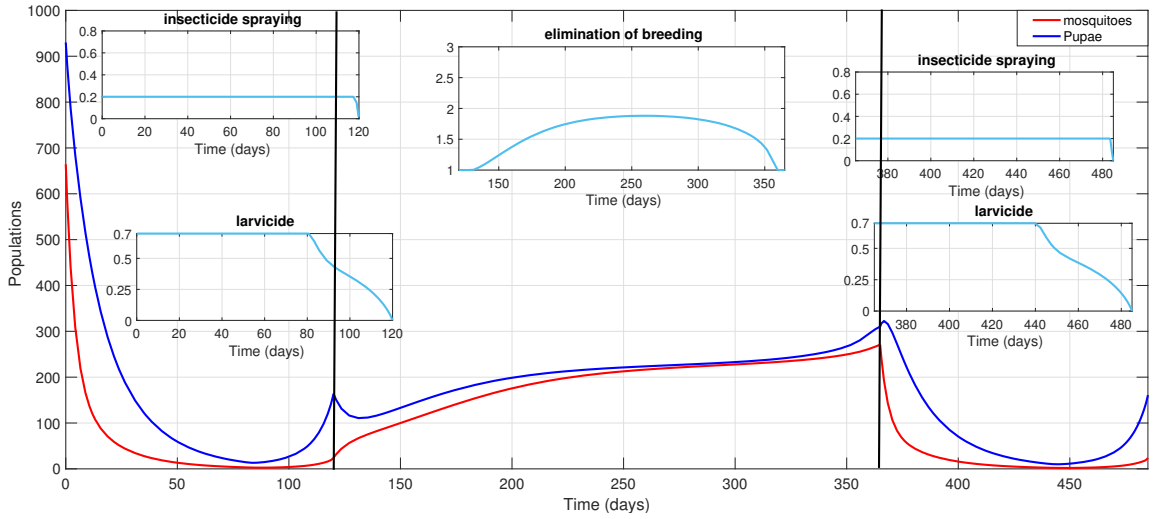

Figura 5.10: Población de vectores controlada con la mejor estrategia costo-beneficio (*estrategia* 7)

Por otra parte, utilizando el modelo endémico completo 2.3 desarrollado en el capítulo dos pronosticado la población de humanos infectados sin utilizar ningún tipo de control en la población de vectores (ver figura 5.11 línea azul), utilizando el mismo modelo hemos incluidos las soluciones de la población de vectores controlados en los dos períodos de estudios, es decir, en el período favorable se aplicó control químico siguiendo la *estrategia* 7; aplicación de larvicida costoso de alta letalidad combinado con un insecticida económico de baja letalidad, ya que esta estrategia resultó ser la mejor en cuanto al análisis costo-beneficio realizado en la sección anterior. En el período poco favorable se aplicó la eliminación de criaderos. Los resultados obtenidos de estas estrategias fueron remplazados en el sistema 2.3 obteniendo como resultado la población de humanos descrita en la figura 5.11 línea roja. Cabe hacer notar que el porcentaje de humanos infectados se ve reducido por un 49% al utilizar un larvicida costoso de alta letalidad combinado con un insecticida económico de baja letalidad por un período de 120 días. Mientras que para el período poco favorable, en la aplicación de eliminación de criaderos la población de humanos infectados se ve reducida en un 32,5% respecto a la población no controlada.

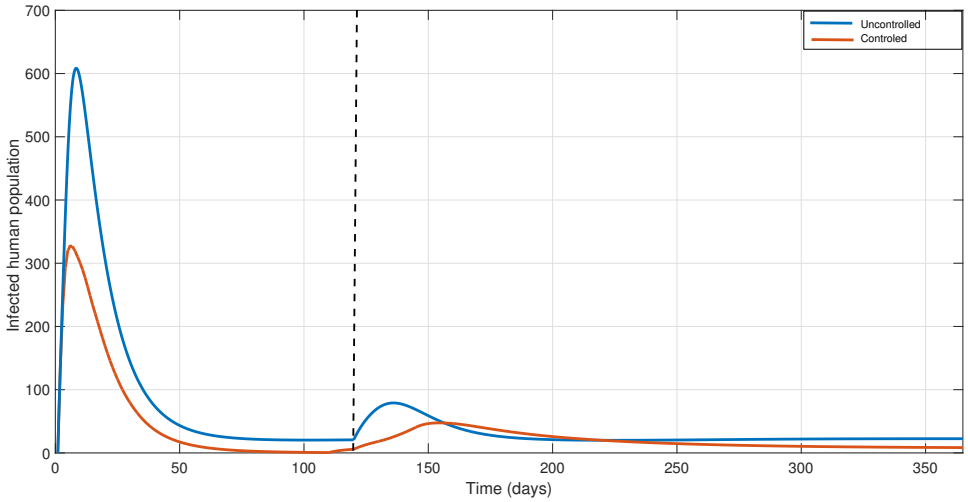

Figura 5.11: Población de humanos infectados pronosticados para un modelo endémico utilizando la estrategia de control número 7.

La figura 5.12 muestra la población de mosquitos controlado bajo la *estrategia* 7 y la población de humanos infectados que se pronostican sin controlar la población de vectores (línea roja) y la línea azul muestra la probable población de humanos infectados al controlar la población de vectores bajo la estrategia 7.

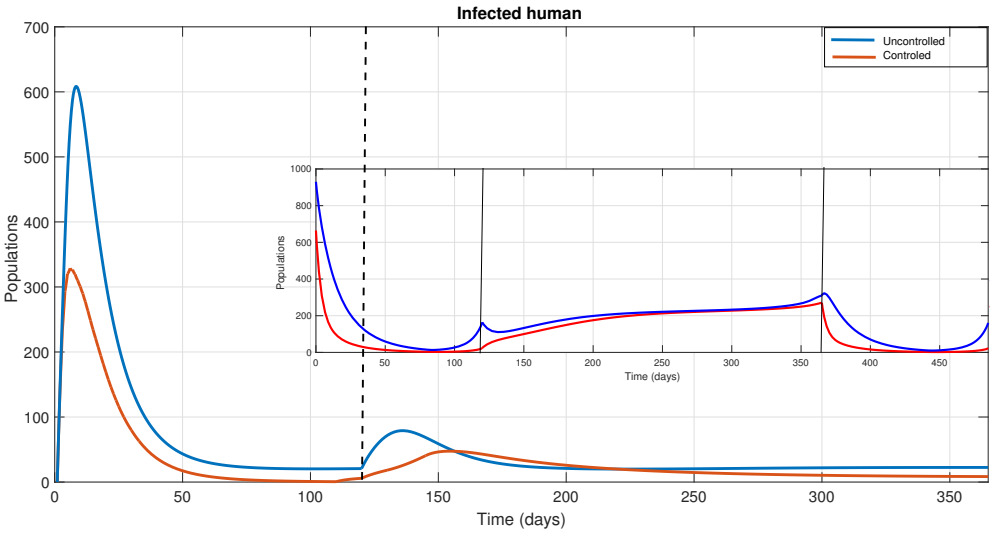

Figura 5.12: Población de humanos infectados pronosticados para un modelo endémico vs población de mosquitos controlada.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

En el capítulo dos se presenta un modelo para la dinámica de la enfermedad del dengue en el cual se considera la transmisión vertical, los períodos de incubación de la enfermedad en la población de vectores y humanos. Mediante un desacople del sistema original de seis ecuaciones se obtuvieron dos sistemas uno de dimensión dos, que corresponde únicamente a la población de vectores y uno de dimensión cuatro que corresponde a la población de humanos con vectores infectados. En ambos sistemas se realizaron los análisis cualitativos correspondiente en los cuales se obtuvieron las condiciones que nos permiten tener la estabilidad o inestabilidad de nuestros sistema mediante el parámetro *número de descendencia básico (tasa neta reproductiva)* y el número reproductivo básico.

En el capítulo tres se presenta un modelo matemático para el ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti* con y sin diapausa. Además se presentan los resultados numéricos para el sistema de dos ecuaciones sin diapausa, en el cual se determinó las regiones de atracción, es decir, el tiempo que necesita el sistema para llegar a una vecindad del estado estacionario estable. Por otra parte, se muestra que el parámetro *número de descendencia básico (tasa neta reproductiva)* no es un indicador suficiente para determinar si habrá o no un aumento de la población de vectores y como consecuencia un brote de dengue. Por lo tanto, los brotes estacionales de dengue son atribuidos a la estacionalidad, se presentan algunos casos de estudios en el cual se refleja claramente la importancia de considerar el efecto de diapausa en el modelo, ya que en el estado de Michoacán se relacionan los casos de dengue con el modelo matemático con diapausa.

En el capítulo cuatro se presenta un modelo matemático que incluye aspectos como la transmisión vertical y el movimiento de ciertos criaderos del mosquito *Aedes aegypti*. Nuestro modelo muestra que el movimiento de los neumáticos que contienen huevos de mosquito en estado de diapausa tiene el potencial de transferir tanto mosquitos con el virus de las zonas rurales a las

zonas urbanas donde se puede inducir un estado endémico, es decir, un estado de persistencia del dengue en el área urbana. Mediante la aplicación de nuestro modelo a un caso de estudio particular en Puerto Rico, donde se implementa un programa de control de residuos donde se incluye el manejo de neumáticos en la isla, muestra que la recolección de neumáticos puede conducir a la disminución de casos de dengue, ya que como se menciona en la introducción de este capítulo los neumáticos dejados al aire libre son una fuente de producción de vectores lo cual aumenta el riesgo de transmisión de dengue. Por lo tanto, podemos concluir que el comercio de neumáticos de segunda mano si no se regula de manera adecuada (tiempo de almacenamiento) podrían producir brotes de dengue en regiones donde no se encuentra el vector. La regulación de neumáticos reduce la disponibilidad de criaderos de mosquitos y por lo tanto produce una disminución o eliminación de casos de dengue.

En el capítulo cinco se presenta un modelo simple para el ciclo de vida de los mosquitos *Aedes aegypti*, dividimos nuestro análisis en dos problemas de control, en el primer problema se introducen dos acciones de control (insecticida pulverizado y larvicida) cuando el mosquito tiene buenas condiciones ambientales , es decir, cuando la temperatura se encuentra entre 24 y 30^oC, en el segundo problema se introduce un control mecánico con el objetivo de reducir los criaderos disponibles para ser aplicado en un período poco favorable de desarrollo del vector. Además, se introducen intervenciones con 8 estrategias utilizando insecticida, larvicida y sus combinaciones, utilizando el principio del máximo de Pontryagin se han determinan los costos de cada estrategia. Un análisis costo-efectividad del modelo nos ha permitido predecir y evaluar el impacto de cada estrategia de control óptima en cada período de estudio y determinar el programa de intervención con un mejor costo-beneficio. Esta política de intervención consiste en combinar tres acciones de control: Insecticida barato de baja letalidad combinado con larvicida costosa de alta letalidad continuando con la eliminación de los criaderos disponibles. Este resultado muestra que si el programa de control del vector comienza con una campaña de control químico, es decir, usando insecticida y larvicida seguido de una campaña de control mecánico, la población de vectores permanecerá controlada a bajo costo, es decir, el mejor período para iniciar el control de vectores es el período favorable de desarrollo del vector.

APÉNDICE A

Apéndice

A.1. Apéndice A: Número de descendencia básico urbano

Considerando las últimas cuatro ecuación del modelo urbano y haciendo $\dot{M_{SU}} + \dot{M_{IU}}$ y $\dot{E_{SU}} + \dot{E_{IU}}$ obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{M} &= \kappa\omega E - \epsilon M, \\ \dot{E} &= \phi M - (\pi+\omega)E + \frac{r\chi}{\theta}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)E_R. \end{aligned} \tag{A.1}$$

Calculamos el número de descendencia básico urbano usando el método presentado en [16, 27] podemos escribir el sistema (A.1) como $\dot{\mathfrak{X}} = \mathfrak{F} - \mathfrak{V}$.

$$\dot{\mathfrak{x}} = \begin{pmatrix} \dot{M} \\ \\ \dot{E} \end{pmatrix}, \quad \mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \kappa\omega E \\ \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} \epsilon M \\ \\ (\pi+\omega)E - \phi M\left(1 - \frac{E}{C}\right) - \frac{r\chi}{\theta}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)E_R \end{pmatrix}.$$

La matriz jacobiana F y V, asociadas con $\mathfrak{F}$ y $\mathfrak{V}$ respectivamente, el punto de equilibro libre de vectores $M^* = 0$, $E^* = 0$ son

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \kappa\omega \\ \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} \epsilon & 0 \\ \\ -\phi & (\pi+\omega) \end{pmatrix}, \quad V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\epsilon} & 0 \\ \\ \frac{\phi}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{1}{\pi+\omega} \end{pmatrix},$$

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{\kappa\omega}{\pi+\omega} \\ \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Los valores propios de K son 0 y $\frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega)}$, así, el número básico de descendencia urbano viene dado por:

$$R_M^u = \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega)}$$

A.2. Apéndice B: Demografía del vector

Considerando las últimas cuatro ecuaciones del modelo rural y haciendo $\dot{M_{SR}} + \dot{M_{IR}}$ y $\dot{E_{SR}} + \dot{E_{IR}}$ obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{M} &= \kappa\omega E - \epsilon M, \\ \dot{E} &= \phi M - (\pi + \omega + \frac{r}{\theta})E. \end{aligned} \tag{B.1}$$

Calculamos el numero de descendencia básico rural, usando el método [16, 27] podemos escribir el sistema (B.1) como $\dot{\mathfrak{X}} = \mathfrak{F} - \mathfrak{V}$.

$$\dot{\mathfrak{x}} = \begin{pmatrix} \dot{M} \\ \\ \dot{E} \end{pmatrix}, \quad \mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \kappa\omega E \\ \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} \epsilon M \\ \\ (\pi + \omega + \frac{r}{\theta})E - \phi M\left(1 - \frac{E}{C}\right) \end{pmatrix}.$$

La matriz jacobiana F y V, asociada con $\mathfrak{F}$ and $\mathfrak{V}$ respectivamente, en el punto de equilibro libre de vectors $M^* = 0, E^* = 0$ son

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \kappa\omega \\ \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} \epsilon & 0 \\ \\ -\phi & (\pi + \omega + \frac{r}{\theta}) \end{pmatrix}, \quad V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\epsilon} & 0 \\ \\ \frac{\phi}{\epsilon(\pi+\omega+\frac{r}{\theta})} & \frac{1}{\pi+\omega+\frac{r}{\theta}} \end{pmatrix},$$

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega+\frac{r}{\theta})} & \frac{\kappa\omega}{\pi+\omega+\frac{r}{\theta}} \\ \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Los valores propios de K son 0 y $\frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega+\frac{r}{\theta})}$, así, el número de descendencia básico viene dado por:

$$R_M^r = \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi + \omega + \frac{r}{\theta})}$$

El sistema tiene dos estados estacionarios $E^* = M^* = 0$ y $M^* = \frac{C\kappa\omega}{\epsilon}\left(\frac{R_M^r - 1}{R_M^r}\right)$, $E^* = C\left(\frac{R_M^r - 1}{R_M^r}\right)$. Se realiza la linealización alrededor de la solución estacionaria trivial Para ello, se calculará la matriz jacobiana alrededor del punto de equilibrio $(0,0)$.

$$\mathbf{D}F(0,0) = \begin{pmatrix} -\epsilon & \kappa\omega \\ \\ \phi & -(\pi + \omega + \frac{r}{\theta}) \end{pmatrix}.$$

Obtenemos el siguiente polinomio característico

$$\lambda^2 + (\epsilon + \pi + \omega + \frac{r}{\theta})\lambda + \epsilon(\pi + \omega + \frac{r}{\theta})(1 - R_M) = 0$$

cuyas raíces tiene la forma

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2}(\gamma \pm \sqrt{\xi})$$

donde $\gamma = -(\epsilon + \pi + \omega + \frac{r}{\theta})$, $\xi = \gamma^2 - 4\Xi$ y $\Xi = \epsilon(\pi + \omega + \frac{r}{\theta})(1 - R_M)$.

A.3. Apéndice C: Número reproductivo básico sin transmisión vertical en el área urbana.

En lo que sigue se calculara el número reproductivo básico. Las clases de infectados en el modelo urbano son: I_U, E_{IU} y M_{IU}, así, las matrices $\mathfrak{F}$ y $\mathfrak{V}$ toman la siguiente forma

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \alpha \frac{S_U}{N_U} M_{IU} \\ 0 \\ \alpha \frac{I_U}{N_U} M_{SU} \end{pmatrix} \qquad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} (\eta + \gamma) I_{IU} \\ (\pi + \omega) E_{IU} - \frac{r}{\theta} \chi \psi (\tau_s / \tau_d) E_{IR} \\ \epsilon M_{IU} - \kappa \omega E_{IU} \end{pmatrix}$$

Las matrices jaconianas son:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \alpha \frac{S_U}{N_U} \\ 0 & 0 & 0 \\ \alpha \frac{M_{SU}}{N_U} & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad V = \begin{pmatrix} (\eta + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & (\pi + \omega) & 0 \\ 0 & -\kappa\omega & \epsilon \end{pmatrix}$$

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{(\eta+\gamma)} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\pi+\omega} & 0 \\ 0 & \frac{\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{1}{\epsilon} \end{pmatrix}$$

Entonces, evaluamos las matrices jacobianas en el punto de equilibrio libre de enfermedad $S_U = N_U, M_{SU} = M_U$, $E_{SU} = E_U$, $I_U = M_{IU} = E_{IU} = 0$. Calculamos los valores propios de $K = FV^{-1}$, ya que el número reproductivo básico es el radio espectral, entonces se necesita el máximo de los valore propios de K, este será el número reproductivo básico.

$$K = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{\alpha}{\epsilon} \\ 0 & 0 & 0 \\ \frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Hay tres valores propios, uno de ellos es cero, el otro es el más pequeño, por lo que el máximo es

$$R_0^u = \sqrt{\frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*}\frac{\beta}{\epsilon}}$$

A.4. Apéndice D: Número reproductivo básico en el área rural

Calculamos el número reproductivo básico usando el método de la matriz de siguiente generación $\dot{\mathfrak{X}} = \mathfrak{F} - \mathfrak{V}$ [16]. La clase de infectados en el modelo rural son: I_R, E_{IR} and M_{IR}, entonces, la información se separa en dos matrices, la primera corresponde a una nueva infección y la segunda corresponde a la progresión de la enfermedad, es decir

$$\dot{\mathfrak{X}} = \begin{pmatrix} \dot{I} \\ \dot{E_{IR}} \\ \dot{M_{IR}} \end{pmatrix}$$

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \alpha\frac{S_R}{N_R}M_{IR} \\ \nu\phi M_{IR}\left(1-\frac{E_R}{C_r}\right) \\ \alpha\frac{I_R}{N_R}M_{SR} \end{pmatrix} \qquad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} (\eta+\gamma)I_{IR} \\ (\pi+\omega+\frac{r}{\theta})E_{IR} \\ \epsilon M_{IR} - \kappa\omega E_{IR} \end{pmatrix}$$

Las matrices jacobianas son

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \alpha\frac{S_R}{N_R} \\ 0 & -\frac{\nu\phi M_{IR}}{C_r} & \nu\phi\left(1-\frac{E_R}{C_r}\right) \\ \alpha\frac{M_{SR}}{N_R} & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad V = \begin{pmatrix} (\eta+\gamma) & 0 & 0 \\ 0 & (\pi+\omega)+\frac{r}{\theta} & 0 \\ 0 & -\kappa\omega & \epsilon \end{pmatrix}$$

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{(\eta+\gamma)} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\theta}{\theta(\pi+\omega)+r} & 0 \\ 0 & \frac{\theta\kappa\omega}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)} & \frac{1}{\epsilon} \end{pmatrix}$$

Evaluados las matrices jacobianas en el punto de equilibrio libre de enfermedad $S_R = N_R$, $M_{SR} = M_R$, $E_{SR} = E_R$, $I_R = M_{IR} = E_{IR} = 0$. Entonces determinamos los valores propios de $K = FV^{-1}$ ya que el número reproductivo básico es el radio espectral. De esto se necesita el máximo de los valores propios de K, que es el número reproductivo básico.

$$K = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha\theta\kappa\omega}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)} & \frac{\alpha}{\epsilon} \\ 0 & \frac{\nu\phi\theta\kappa\omega}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)}\left(1-\frac{E}{C_r}\right) & \frac{\nu\phi}{\epsilon}\left(1-\frac{E}{C_r}\right) \\ \frac{\alpha N}{M^*\eta+\gamma} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Hay tres valores propios, uno de ellos es cero, el otro es más pequeño, por lo que el máximo es

$$R_0^r = \frac{1}{2}\frac{\nu\phi\kappa\omega\theta}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)}\left(1-\frac{E_R^*}{C_r}\right)+\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{\nu\phi\kappa\omega\theta}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)}\left(1-\frac{E_R^*}{C_r}\right)\right)^2+\frac{4\alpha}{\epsilon}\frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*}}$$

A.5. Apéndice E: Número reproductivo básico en el área urbana

Calculamos el número reproductivo básico urbano. La clase de infectados en el modelo urbano son: I_U, E_{IU} y M_{IU}, así las matrices $\mathfrak{F}$ y $\mathfrak{V}$ toman la siguiente forma

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \alpha\frac{S_U}{N_U}M_{IU} \\ \nu\phi M_{IU}\left(1-\frac{E_U}{C_u}\right) \\ \alpha\frac{I_U}{N_U}M_{SU} \end{pmatrix} \qquad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} (\eta+\gamma)I_{IU} \\ (\pi+\omega)E_{IU}-\frac{r}{\theta}\chi\psi(\tau_s/\tau_d)E_{IR} \\ \epsilon M_{IU}-\kappa\omega E_{IU} \end{pmatrix}$$

Las matrices jacobianas son:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \alpha\frac{S_U}{N_U} \\ 0 & -\frac{\nu\phi M_{IU}}{C_u} & \nu\phi\left(1-\frac{E_U}{C_u}\right) \\ \alpha\frac{M_{SU}}{N_U} & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad V = \begin{pmatrix} (\eta+\gamma) & 0 & 0 \\ 0 & (\pi+\omega) & 0 \\ 0 & -\kappa\omega & \epsilon \end{pmatrix}$$

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{(\eta+\gamma)} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\pi+\omega} & 0 \\ 0 & \frac{\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{1}{\epsilon} \end{pmatrix}$$

Entonces, evaluamos las matrices jacobianas en el punto de equilibrio libre de enfermedad $S_U = N_U, M_{SU} = M_U$, $E_{SU} = E_U$, $I_U = M_{IU} = E_{IU} = 0$. Encontramos los valores propios de$K = FV^{-1}$ Ya que el número reproductivo básico es el radio espectral. El máximo de los valores propios de K es el número reproductivo básico.

$$K = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)} & \frac{\alpha}{\epsilon} \\ 0 & \frac{\nu\phi\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)}\left(1-\frac{E_U}{C_u}\right) & \frac{\nu\phi}{\epsilon}\left(1-\frac{E_U}{C_u}\right) \\ \frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*} & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Hay tres valores propios, uno de ellos es cero, el otro es más pequeño, por lo que el número máximo es

$$R_0^u = \frac{1}{2}\frac{\nu\phi\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)}\left(1-\frac{E_U^*}{C_u}\right)+\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{\nu\phi\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)}\left(1-\frac{E_U^*}{C_u}\right)\right)^2+\frac{4\alpha}{\epsilon}\frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*}}$$

El número reproductivo básico del modelo completo es el máximo de los dos números reproductivos, *número reproducción rural* y *número de reproducción urbana*.

$$R_0 = \max\{R_0^r, R_0^u\}$$

A.6. Apéndice F: Número de transmisiones del área rural a la urbana

Para encontrar la transmisión del número de reproducción rural a urbana, seguimos la misma idea para calcular los números básicos de reproducción anteriores, por lo que queremos saber cuántas infecciones podrían causar un individuo de la población rural en la población urbana por el movimiento de neumáticos infectados, Por eso se considera que en la población rural la enfermedad es endémica. Las clases infectadas en el modelo completo son: I_R, E_{IR}, M_{IR}, I_U, E_{IU}, M_{IU}. La información se divide en dos matrices, la primera corresponde a una nueva infección $\mathfrak{F}$ y la segunda corresponde a la progresión de la enfermedad$\mathfrak{V}$, esto es

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \alpha\frac{S_U}{N_U}M_{IU} \\ \nu\phi M_{IU}\left(1-\frac{E_U}{C_u}\right) \\ \alpha\frac{I_U}{N_U}M_{SU} \\ \alpha\frac{S_R}{M_R}M_{IR} \\ \nu\phi M_{IR}\left(1-\frac{E_R}{C_r}\right) \\ \alpha\frac{I_R}{N_R}M_{SR} \end{pmatrix} \qquad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} (\eta+\gamma)I_{IU} \\ (\pi+\omega)E_{IU}-\frac{r}{\theta}\chi\psi(\tau_s/\tau_d)E_{IR} \\ \epsilon M_{IU}-\kappa\omega E_{IU} \\ (\eta+\gamma)I_{IR} \\ (\pi+\omega)E_{IR}+\frac{r}{\theta}E_{IR} \\ \epsilon M_{IR}-\kappa\omega E_{IR} \end{pmatrix}$$

Las matrices jacobianas son:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \alpha\frac{S_U}{N_U} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha\frac{M_{SU}}{N_U} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \nu\phi\left(1-\frac{E_U}{C_u}\right) & -\frac{\nu\phi M_{IU}}{C_u} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha\frac{S_R}{N_R} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha\frac{M_{SR}}{N_R} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \nu\phi\left(1-\frac{E_R}{C_r}\right) & -\frac{\nu\phi M_{IR}}{C_r} \end{pmatrix}$$

$$V = \begin{pmatrix} (\eta+\gamma) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \epsilon & -\kappa\omega & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (\pi+\omega) & 0 & 0 & -\frac{r}{\theta}\chi\psi(\tau_s/\tau_d) \\ 0 & 0 & 0 & (\eta+\gamma) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \epsilon & -\kappa\omega \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & (\pi+\omega+\frac{r}{\theta}) \end{pmatrix}$$

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{(\eta+\gamma)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\epsilon} & \frac{\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)} & 0 & 0 & \frac{\kappa\omega r\chi}{\epsilon(\pi+\omega)(\theta(\pi+\omega)+r)}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right) \\ 0 & 0 & \frac{1}{(\pi+\omega)} & 0 & 0 & \frac{r\chi}{(\pi+\omega)(\theta(\pi+\omega)+r)}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right) \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{(\eta+\gamma)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\epsilon} & \frac{\kappa\omega\theta}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\theta}{\theta(\pi+\omega+r)} \end{pmatrix}$$

Entonces evaluamos las matrices jacobianas en el punto de equilibrio libre de enfermedad. Entonces determinamos $K = FV^{-1}$. Para obtener *número de transmisiones del área rural al área urbana*, obtenemos K^3 con esta matriz obtenemos la población rural infecciosa

$$R_{r\to u} = \frac{\alpha\kappa\omega r\chi}{\epsilon(\omega+\pi)(\theta(\omega+\pi)+r)}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)\frac{\nu\phi}{\epsilon}\frac{\alpha}{(\eta+\gamma)}$$

A.7. Apéndice G: Resumen de los números reproductivos

- Número de descendencia básico urbano.

$$R_M^u = \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega)}$$

- Número de descendencia básico rural.

$$R_M^r = \frac{\kappa\omega\phi}{\epsilon(\pi+\omega+\frac{r}{\theta})}$$

- Número reproductivo básico sin transmisión vertical en el área urbana.

$$R_0^u = \sqrt{\frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*}\frac{\beta}{\epsilon}}$$

- Número reproductivo básico en el área urbana.

$$R_0^u = \frac{1}{2}\frac{\nu\phi\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)}\left(1-\frac{E_U^*}{C_u}\right)+\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{\nu\phi\kappa\omega}{\epsilon(\pi+\omega)}\left(1-\frac{E_U^*}{C_u}\right)\right)^2+\frac{4\alpha}{\epsilon}\frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*}}$$

- Número reproductivo básico del área rural.

$$R_0^r = \frac{1}{2}\frac{\nu\phi\kappa\omega\theta}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)}\left(1-\frac{E_R^*}{C_r}\right)+\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{\nu\phi\kappa\omega\theta}{\epsilon(\theta(\pi+\omega)+r)}\left(1-\frac{E_R^*}{C_r}\right)\right)^2+\frac{4\alpha}{\epsilon}\frac{\alpha N}{(\eta+\gamma)M^*}}$$

- Númerp de transmisión del área rural al área urbana.

$$R_{r\to u} = \frac{\alpha\kappa\omega r\chi}{\epsilon(\omega+\pi)(\theta(\omega+\pi)+r)}\psi\left(\frac{\tau_s}{\tau_d}\right)\frac{\nu\phi}{\epsilon}\frac{\alpha}{(\eta+\gamma)}$$

Teorema A.1. Teorema de Bendixon-Dulac. *Sea $M\subset\mathbb{R}^2$ un conjunto abierto y $\varphi: M\longrightarrow\mathbb{R}^2$ de clase C^1 de tal manera que $div(\varphi)=\frac{\partial\varphi f}{\partial x}+\frac{\partial\varphi g}{\partial y}$ mantiene signo constante y distinto de cero en casi todas partes en una regiÃşn simplemente conexa $R\subset M$, entonces el sistema autÃşnomo*

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt}&=f(x,y)\\ \frac{dy}{dt}&=g(x,y)\end{aligned}$$

no tiene soluciones periÃşdicas contenidas en R.

Bibliografía

[1] ADAMS, B., Y BOOTS, M. How important is vertical transmission in mosquitoes for the persistence of dengue? Insights from a mathematical model. *Epidemics 2*, 1 (2010).

[2] A.D.S. Autoridad de Desperdicios Sólidos. Manejo de Neumáticos en Puerto Rico. *http://www.ads.pr.gov/programas/neumaticos/* (2014), última revisión marzo 2017.

[3] ALPHEY, N., ALPHEY, L., Y BONSALL, M. B. A model framework to estimate impact and cost of Genetics-Based sterile insect methods for dengue vector control. *Plos One 6*, 10 (2011), e25384.

[4] ALTIZER, S., DOBSON, A., HOSSEINI, P., HUDSON, P., PASCUAL, M., Y ROHANI, P. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters 9*, 4 (2006), 467–484.

[5] ALVES HONÓRIO, N., CABELLO, P. H., Y ET.AL. Preliminary data on the performance of Aedes aegypti and Aedes albopictus immatures developing in water-filled tires in Rio de Janeiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 101*, 2 (2006), 225–228.

[6] AMAKU, M., COUTINHO, F., RAIMUNDO, S., LOPEZ, L., BURATTINI, M., Y MASSAD, E. A comparative analysis of the relative efficacy of Vector-Control strategies against dengue fever. *B Math Biol 76*, 3 (2014), 697–717.

[7] ANDERSON, R. M. *Population dynamics of infectious disease. Theory and applications*. Springer-Science, 1982.

[8] ANDERSON, R. M., Y MAY, R. M. *Infectious Disease of Humans. Dynamics and Control*. Oxford University Press, 1992.

[9] ARINO, O., Y HBID, M. L. *Delay Differential Equations and Applications*, vol. 205. Springer, Series II: Mathematics, Physics and Chemistry, 2006.

[10] BANG, H., Y ZHAO, H. Average cost-effectiveness ratio with censored data. *Journal of biopharmaceutical statistics 2*, 22 (2012), 401–415.

[11] BARRIOS, J., PIÉTRUS, A., Y ET. AL. A differential inclusion approach for modeling and analysis of dynamical systems under uncertainty: Application to dengue disease transmission. *Soft Computing: A fusion of foundations methodologies and applications, Springer Verlang 2* (2012), 1–17.

[12] BELLI, A., AROSTEGUI, J., GARCIA, J., AGUILAR, C., LUGO, E., LOPEZ, D., VALLE, S., LOPEZ, M., HARRIS, E., Y COLOMA, J. Introduction and establishment of Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) in Managua, Nicaragua. *Journal of Medical Entomology 52*, 4 (2015).

[13] BOND, J., MARINA, C., Y WILLIAMS, T. The naturally derived insecticide spinosad is highly toxic to Aedes and Anopheles mosquito larvae. *Med Vet Entomol 18*, 1 (2004), 50–56.

[14] BRAUER, F., Y CASTILLO-CHAVEZ, C. *Mathematical models in population biology and epidemiology*. Text in Applied Mathematics. Springer, 2010.

[15] BRAUER, F., Y NOHEL, J. A. *The qualitative theory of ordinary differential equations an introduction*. Dover publications, Inc. New York, 1989.

[16] BRAUER, F., VAN DEN DRIESSCHE, P., Y WU, J. *Mathematical epidemiology*, vol. 408. Mathematical Biosciences Subseries, Lecture Notes in Mathematics, Springer, 2008.

[17] BRISEÑO-GARCÍA, B., GÓMEZ-DANTÉS, H., ARGOTT-RAMÍREZ, E., MONTESANO, R., VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, A. L., IBÁÑEZ-BERNAL, S., MADRIGAL-AYALA, G., RUÍZ-MATUS, C., FLISSER, A., Y TAPIA-CONYER, R. Potential risk for dengue hemorrhagic fever: the isolation of serotype dengue-3 in mexico. *Emerging Infectious Diseases 2*, 2 (1996).

[18] BUSENBERG, S., Y COOK, L. K. *Vertically transmitted disease: Models and Dynamics*, vol. 23. Biomathematics, Springer Verlang, 1993.

[19] BUSENBERG, S., COOK, L. K., Y POZIO, M. A. Analysis of a model of a vertically transmitted disease. *Journal of Mathematical Biology, Springer Verlang 17* (1983), 305–329.

[20] BUSENBERG, S., Y VAN DEN DRIESSCHE, P. Analysis of a disease transmission model in a population with varying size. *Journal of Mathematical Biology, Springer Verlang 28* (1990), 257–270.

[21] C. COOK, G., Y I. ZUMLA, A. *Tropical Disease*, twenty second ed. Saunder Elsevier, 2008. p. 753-761.

[22] CANTANHEDE, A., Y MONGE, G. Estado del arte del manejo de llantas usadas en las Américas. *Organización Panamericana de la Salud* (Lima, 2012).

[23] CHU, H., CHAN, T., Y JAO, F. GIS-aided planning of insecticide spraying to control dengue transmission. *Int J Health Geogr 12*, 1 (2013), 1–9.

[24] CODDINGTON, A., Y LEVINSON, N. *Theory of Ordinary Differential Equations*. International series in pure and applied mathematics. Tata McGraw-Hill, 1955.

[25] DGE. Dirección General de Epidemiologia, Panoramas Epidemioógicos Semanales. *Source: www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/panodengue/intd_dengue.html* (2014).

[26] DIAS, W. O., WANNER, E. F., Y CARDOSO, R. A multiobjective optimization approach for combating Aedes aegypti using chemical and biological alternated step-size control. *Math Biosci 269* (2015), 37–47.

[27] DIEKMANN, O., HEESTERBEEK, J., Y METZ, J. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in the heterogeneous population. *Mathematical Biology 28*, 4 (1990), 365–382.

[28] DIEKMANN, O., VAN GILS, S. A., VERDUYN LUNEL, S. M., Y WALTHER, H. O. *Delay equations. Functional, Complex and Nonlinear Analysis*, vol. 110. Applied Mathematical Sciences. Springer-Verlag, 1995.

[29] DORSETT, C., OH, H., PAULEMOND, M., Y RYCHTÁR, J. Optimal repellent usage to combat dengue fever. *B Math Biol 78*, 5 (2016), 916–22.

[30] ELSGOLTZ, L. *Ecuaciones diferenciales y cálculo variacional*. Moscú, Mir, 1992.

[31] ERITJA, R., ESCOSA, R., LUCIENTES, J., MARQUÉS, E., MOLINA, R., ROIZ, D., Y RUIZ, S. Worldwide invasion of vector mosquitoes: present european distribution and challenges for spain. *Biological Invasions 7*, 1 (2005), 87–97.

[32] ESTEVA, L., RIVAS, G., Y YANG, H. Modelling parasitism and predation of mosquitoes by water mites. *Journal of Mathematical Biology 53*, 4 (2006), 540–555.

[33] ESTEVA, L., Y VARGAS, C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical Biosciences 150*, 2 (1998), 131–151.

[34] ESTEVA, L., Y VARGAS, C. A model for dengue disease with variable human population. *Journal of Mathematical Biology 38*, 3 (1999), 220–240.

[35] ESTEVA, L., Y VARGAS, C. Influence of vertical and mechanical transmission on the dynamics of dengue disease. *Mathematical Biosciences 167*, 1 (2000), 51–64.

[36] ESTEVA, L., Y VARGAS, C. Coexistence of different serotypes of dengue virus. *Journal of Mathematical Biology 46*, 1 (2003), 31–47.

[37] ESTEVA, L., Y YANG, H. Assessing the effects of temperature and dengue virus load on dengue transmission. *Journal of Biological Systems 23*, 4 (2015), 555–575.

[38] FENG, Z., Y VELASCO-HERNÁNDEZ, J. X. Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever. *Journal of Mathematical Biology, Springer Verlang 35* (1997), 523–544.

[39] FERREIRA, C. P., Y GODOY, W. A. *Ecological Modelling Applied to Entomology. Chapter 3: Abiotic Effects on Population Dynamics of Mosquitoes and Their Influence on Dengue Transmission*, vol. 1. Sociedade Entomológica Do Brasil and Springer, 2014.

[40] FERREIRA, C. P., Y GODOY, W. A. *Ecological Modelling Applied to Entomology. Chapter 4: Modelling the implications of temperature on the life cycle of Aedes aegypti mosquitoes*, vol. 1. Sociedade Entomológica Do Brasil and Springer, 2014.

[41] FLEMING, W., Y RISHEL, R. *Deterministic and stochastic optimal control*. Applications of mathematics. Springer-Verlag, 1975.

[42] FOCKS, D., HAILE, D., DANIELS, E., Y MOUNT, G. Dynamic life table model for Aedes aegypti (Diptera: Culicidae): Analysis of the literature and model development. *J Med Entomol 30*, 6 (1993), 1003–1017.

[43] FOCKS, D., HAILE, D., DANIELS, E., Y MOUNT, G. Dynamic life table model for Aedes aegypti (Diptera: Culicidae): Simulation results and validation. *J Med Entomol 30*, 6 (1993), 1018–1028.

[44] GARCÍA-RIVERA, E. J., Y RIGAU-PÉREZ, J. G. *Denge virus, Chapter 17; Congenital and Perinatal Infections: A concise Guide to Diagnosis*. Humana Press, 2006. p. 187-198.

[45] GRATZ, N. G. Critical review of the vector status of Aedes albopictus. *J Med and Vet Ent 18* (2004).

[46] GUBLER, D. J. *The Arbovirus: Epidemiology and Ecology*, vol. 2 of *CRC, Boca Raton, FL.* Humana Press, 1986. p. 213.

[47] GUBLER, D. J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in Microbiology 10*, 2 (2002).

[48] GÚNTHER, J., MARTÍNEZ-MUÑOZ, J., PÉREZ-ISHIWARA, D., Y SALAS-BENITO, J. Evidence of vertical transmission of dengue virus in two endemic localities in the state of oaxaca, mexico. *Intervirology 50*, 5 (2007), 347–352.

[49] HIGA, Y., THI YEN, N., KAWADA, H., HAI SON, T., THUY HOA, N., Y TAKAGI, M. Geographic distribution of Aedes aegypti and Aedes albopictus collected from used tires in Vietnam. *Journal of the American Mosquito Control Association 26*, 1 (2010), 1–9.

[50] HUGO, L., MAURICIO, H., AVILA, J. E., Y M, A. C. *Dengue in Latin America: A Persistent and Growing Public Health Challenge*. springer, 2015.

[51] HUI-MING, W., XUE-ZHI, L., Y MAIA, M. An epidemic model of a vector-borne disease with direct transmission and time delay. *Journal of Mathematical Analysis and Applications 342* (2008), 895–908.

[52] KEELING, M. J., Y ROHANI, P. *Modeling infectious disease in humans and animals*. Princeton University Press, 2008.

[53] KOURÍ, G., GUZMÁN, M. G., VALDÉS, L., CARBONEL, I., DEL ROSARIO, D., VAZQUEZ, S., LAFERTÉ, J., DELGADO, J., Y CABRERA, M. V. Reemergence of dengue in Cuba: a 1997 epidemic in Santiago de Cuba. *Emerging Infectious Diseases 4*, 1 (1998).

[54] LENHART, S., Y WORKMAN, J. T. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman & Hall/CRC Mathematical and Computational Biology. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton London New York, 2007.

[55] LUKES, D. L. *Differential equations : classical to controlled*. Academic Press, New York, 1982.

[56] MANCHECO, M., KROEGER, A., Y ORDÓÑES GONZÁLEZ, J. Manual técnico para el control de malaria, dengue, chagas, leishmaniosis y oncocercosis. *editorial Pax México, primera edición* (2001).

[57] MARTINS, V. E. P., ALENCAR, C. H., KAMIMURA, M. T., DE CARVALHO ARAÚJO, F. M., DE SIMONE, S. G., DUTRA, R. F., Y GUEDES, M. I. F. Occurrence of Natural vertical transmission of dengue-2 and dengue-3 viruses in Aedes aegypti and Aedes albopictus in Fortaleza, Ceará, Brazil. *PLoS ONE 7*, 7 (2012), e41386.

[58] MASSAD, E., Y FORATTINI, O. P. Modelling the temperature sensitivity of some physiological parameters of epidemiologic significance. *Ecosystem Health 4*, 2 (1998), 119–129.

[59] MEDLOCK, J. M., HANSFORD, K. M., SCHAFFNER, F., VERSTEIRT, V., HENDRICKX, G., ZELLER, H., Y BORTEL, W. V. A Review of the Invasive Mosquitoes in Europe: Ecology, Public Health Risks, and Control Options. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases 12*, 6 (2012), 435–447.

[60] MOORE, C. G., MC LEAN, R. G., MITCHELL, C. J., NASCI, R. S., TSAI, T. F., CALISHER, C. H., MARFIN, A. A., MOORE, P. S., Y J., G. D. Guidelines for arbovirus surveillance programs in the united states. *CDC. Fort Collins, Colorado* (1983), 17–19.

[61] MOULAY, D., MA, A., Y KWON, H. Optimal control of chikungunya disease: larvae reduction, treatment and prevention. *Math Biosci Eng Mbe 9*, 2 (2012), 369–92.

[62] MUÑOZ LOAIZA, A., FRAGUELA COLLAR, A., Y ALEXANDROV KUTEYNIKOVA, V. Modelado matemático del dengue clásico. Tesis doctoral. FCFM-BUAP. Noviembre 2017.

[63] MURILLO, D., HOLECHEK, S. A., MURILLO, A. L., SANCHEZ, F., Y CASTILLO-CHAVEZ, C. Vertical Transmission in a Two-Strain Model of Dengue Fever.

[64] PAHO. Plan continental de ampliación e intensificación del combate al Aedes aegypti. informe de un grupo de trabajo, caracas, venezuela. *Washington, DC, Pan American Health Organization, (Document OPS/HCP/HCT/90/97, in Spanish) (http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/doc407.pdf)* (Abril 1997).

[65] PARHAM, P. E., Y HUGHES, D. A. Climate influences on the cost-effectiveness of vector-based interventions against malaria in elimination scenarios. *Phil Trans R Soc B 370*, 1665 (2015), 20130557.

[66] PATTERSON, M. A., Y RAO, A. V. GPOPS-II: a MATLAB software for solving Multiple-Phase optimal control problems using hp-Adaptive gaussian quadrature collocation methods and sparse nonlinear programming. *Acm Transactions Math Softw Toms 41*, 1 (2014), 1.

[67] PEIXOTO, M. Structural stability on two-dimensional manifolds. *Topology 1*, 2 (1962), 101 – 120.

[68] PERKO, L. *Differential Equations and Dynamical System*, third ed. Text in Applied Mathematics 7. Springer, 2001.

[69] PLIEGO PLIEGO, E., VELÁZQUEZ-CASTRO, J., EICHHORN, M. P., Y FRAGUELA-COLLAR, A. Increased efficiency in the second-hand tire trade provides opportunity for dengue control. *Journal of Theoretical Biology 437* (2017), 126–136.

[70] PLIEGO PLIEGO, E., VELÁZQUEZ-CASTRO, J., Y FRAGUELA-COLLAR, A. Seasonality on the life cycle of Aedes aegypti mosquito and its statistical relation with dengue outbreaks. *Applied Mathematical Modelling 50* (2017), 484–496.

[71] PLIEGO PLIEGO, E., VELÁZQUEZ-CASTRO, J., VASILIEVA, O., Y FRAGUELA-COLLAR, A. Optimal control in a life-cycle model for *Aedes aegypti* mosquitoes with seasonality. *Preprint Applied Mathematical Modelling* (2017).

[72] PONGSUMPUN, P., Y KONGNUY, R. Model for the transmission of dengue disease in pregnant and non-pregnant patients. *International Journal of Mathematical Models and Methods in Applied Sciences 1*, 3 (2007), 127–132.

[73] PONGSUMPUN, P., Y TANG, I. A realistic age structured transmission model for dengue hemorrhagic fever in thauland. *Sputheast. Asian J. Trop. Med. Public Health 32*, 2 (June 2001), 336–340.

[74] PONTRYAGIN, L. *Mathematical Theory of Optimal Processes*. Classics of Soviet Mathematics. Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York, 1962.

[75] REZZA, G. Aedes albopictus and the reemergence of dengue. *BMC., Public health 12*, 72 (2012).

[76] RODRIGUES, H., MONTEIRO, T. M., Y TORRES, D. Dynamics of dengue epidemics when using optimal control. *Math Comput Model 52*, 9-10 (2010), 1667–1673.

[77] RODRIGUES, H., MONTEIRO, T. M., Y TORRES, D. Vaccination models and optimal control strategies to dengue. *Math Biosci 247* (2014), 1–12.

[78] RODRIGUES, H., TERESA, M., MONTEIRO, T., TORRES, D. F., SIMOS, T. E., PSIHOYIOS, G., TSITOURAS, C., Y ANASTASSI, Z. Optimal control of a dengue epidemic model with vaccination. (2011), 1232–1235.

[79] RODRIGUES, H. S., MONTEIRO, M. T. T., Y TORRES, D. F. M. Seasonality effects on dengue: basic reproduction number, sensitivity analysis and optimal control. *Mathematical Methods in the Applied Sciences* (2014).

[80] RODRÍGUEZ COTO, M. M., TERÁN ZAVALA, M. D. C., BISSET LAZCANO, J. A., RICARDO LEYVA, Y., FRENCH PACHECO, L., Y FUENTES LÓPEZ, I. Efficacy of pyriproxyfen in reference strains of Aedes aegypti susceptible and resistant to temephos. *Revista Medica Cubana 65*, 3 (2013), 224–229.

[81] RUEDA, L., PATEL, K., AXTELL, R., Y STINNER, R. Temperature-dependent development and survival rates of culex quinquefasciatus and Aedes aegypti (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol 27*, 5 (1990), 892–8.

[82] SÁNCHEZ GARDUÑO, F., MIRAMONTES, P., Y GUTIÉRREZ SÁNCHEZ, J. L. *Clásicos de la Biologá Matemática*. Siglo XXI editores, 2002.

[83] SANTACOLOMA, L., CHAVES, B., Y BROCHERO, H. L. Susceptibility of natural populations of dengue vector to insecticides in colombia. *Biomédica 32*, 3 (2012), 333–343.

[84] SECRETARÍA DE SALUD. *Manual para la vigilancia, diagnóstico, prevención y control del dengue*. Secretaría de Salud. México, D.F., 2009.

[85] SEMIZ, G., CETIN, H., ISIK, K., Y YANIKOGLU, A. Effectiveness of a naturally derived insecticide, spinosad, against the pine processionary moth thaumetopoea wilkinsoni tams (Lepidoptera: thaumetopoeidae) under laboratory conditions. *Pest Manag Sci 62*, 5 (2006), 452–455.

[86] SEPULVEDA, L. S., Y VASILIEVA, O. Optimal control approach to dengue reduction and prevention in cali, colombia. *Math Method Appl Sci* (2016).

[87] SZU-CHIEH, C., Y MENG-HUAN, H. Modeling the transmission dynamics of dengue fever: Implications of temperature effects. *Science of Total Environment 431* (2012), 385–391.

[88] THIRIÓN ICAZA, J. El mosquito Aedes aegypti y el dengue en México. *Bayer environmental science* (Abril 2003).

[89] THOMAS, S. M., OBERMAYR, U., Y ET.AL. Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause european aedine strain, Aedes albopictus (Diptera: Culicidae). *Parasites and vectors 5*, 100 (2012).

[90] THOMÉ, R., YANG, H., Y ESTEVA, L. Optimal control of Aedes aegypti mosquitoes by the sterile insect technique and insecticide. *Math Biosci 223*, 1 (2010), 12–23.

[91] TOMASULO, A. Fifth dengue serotype discovered. health map. global health, local information. *http:/ /healthmap.org/site/diseasedaily/article/fifth-dengue- serotype-discovered-102513* (2013).

[92] WALTER, W. *Ordinary Differential Equations*. Graduate Texts in Mathematics. Springer New York, 1998.

[93] W.H.O. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. *For research on disease of poverty* (2009).

[94] YANG, H. M., DA GRAÇA MACORIS, M. D. L., GALVANI, K. C., Y MACORIS ANDRIGHETTI, M. T. Follow up estimation of Aedes aegypti entomological parameters and mathematical modellings. *Biosystems 103*, 3 (2010).

[95] YANG, H. M., MACORIS, M. L. G., GALVANI, K. C., ANDRIGHETTI, M. T. M., Y WANDERLEY, D. M. V. Assessing the effects of temperature on dengue transmission. *Epidemiology and infection 137*, 8 (2009), 1179–1187.

[96] YANG, H. M., MACORIS, M. L. G., GALVANI, K. C., ANDRIGHETTI, M. T. M., Y WANDERLEY, D. M. V. Assessing the effects of temperature on the population of Aedes aegypti, the vector of dengue. *Epidemiology and infection 137*, 8 (2009), 1188–1202.

[97] YEE, D. Tires as habitats for mosquitoes: a review of studies within the eastern united states. *Journal Medical Entomology 45*, 4 (2008), 81–93.