

# Modelamiento matemático para la malaria bajo resistencia y movimiento de la población

Jorge Juan Araujo Alvarez  
Myllee Sarleth Mosquera Rivas

Mayo 2022

## 1 Resumen

En este artículo se presentan dos modelos matemáticos para el estudio de la enfermedad de la malaria, ambos con el objetivo de mostrar y describir la interacción entre mosquitos y humanos en regiones infectadas, en el primer modelo se muestra dicha interacción en una región con presencia de infección, teniendo como hipótesis la resistencia de los humanos a la droga antimalaria y la de los mosquitos a los insecticidas. En el segundo modelo, se considera el movimiento de ambas poblaciones entre regiones, bajo las mismas hipótesis del primer modelo.

## 2 Introducción

La malaria es una infección producida por protozoos del género *Plasmodium*, el cual comprende 6 especies, entre las cuales 4 comúnmente infectan a los humanos: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*, siendo *Plasmodium falciparum* la más letal en humanos y causa de muchas muertes en humanos. La malaria se transmite por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*, aunque pueden existir casos de transmisión vertical de madre embarazada a su hijo, por transfusiones de sangre, trasplante de órganos o al compartir jeringuillas pero, para efectos de este trabajo solo se considerará la transmisión de mosquitos a humanos y viceversa. La malaria puede ser considerado un impedimento para el desarrollo económico de los países, ya que genera costos de tratamiento de los pacientes, como lo son los medicamentos antipalúdicos, los insecticidas, y estrategias de control como la eliminación de criadores, el uso de mallas y mosquiteros, etc. Aún así, estos mecanismos de control no han sido efectivos por la resistencia de los parásitos de la malaria a los medicamentos antipalúdicos, y la migración de la población.

En este artículo se proponen dos modelos matemáticos para la dinámica de transmisión de la malaria, basados en el modelo epidemiológico SIR para los

humanos y SI para los mosquitos, y en el modelo matemático para la malaria propuesto en [1]. En el primer modelo se considera la interacción entre mosquitos y humanos en una región en la que los humanos son resistentes a la droga antimalaria y los mosquitos son resistentes a los insecticidas, mientras que para el segundo modelo se considera el movimiento de la población de humanos y mosquitos, considerando también la resistencia de las poblaciones como en el modelo anterior. Incorporar el uso de medicamentos antipalúdicos e insecticidas como estrategia de control, permite formular un problema de control óptimo de la malaria.

### 3 Modelo en una región

En este modelo se considera una región con la estructura del modelo epidemiológico SIR (Susceptible - Infectada - Recuperada) para la población de humanos, y la estructura del modelo SI (Susceptible - Infectada) para los mosquitos. Representaremos por  $S_h(t)$ ,  $I_h(t)$ ,  $R_h(t)$  el número de humanos susceptibles, infectados, y recuperados en el instante  $t$ , respectivamente. La población de humanos total en el instante  $t$  se denota por  $N_h(t) = S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)$ , de manera similar denotaremos por  $S_v(t)$  y  $I_v(t)$  al número de mosquitos susceptibles e infectados en el instante  $t$ , respectivamente, y la población total de mosquitos estará dada por  $N_v(t) = S_v(t) + I_v(t)$ .

De [1] se define la fuerza de infección de los humanos por  $\beta_h \epsilon \frac{I_v}{N_h}$ , donde  $\beta_h$  representa la probabilidad de que un humano sea infectado por la picadura de un mosquito infectado, y  $\epsilon$  denota la tasa de picaduras de mosquitos per cápita. Análogamente, denotamos por  $\beta_v \epsilon \frac{I_h}{N_h}$  la fuerza de infección de los mosquitos, donde  $\beta_v$  es la probabilidad de infección de un mosquito por el contacto con humanos infectados.

Ahora, se definen las EDOs (Ecuaciones diferenciales ordinarias) que representarán la variación de las poblaciones del modelo definidas anteriormente.

$$1) S'_h = \Lambda_h + \omega R_h - S_h \beta_h \epsilon \frac{I_v}{N_h} - \mu_h S_h.$$

Donde,  $S'_h = \frac{d}{dt} S_h$  representa la variación de la población susceptible de humanos,  $\Lambda_h$  es la tasa constante de reclutamiento,  $\omega R_h$  denota el número de humanos recuperados de la infección,  $S_h \beta_h \epsilon \frac{I_v}{N_h}$  representa a los humanos infectados por el contacto con mosquitos infectados, mientras que  $\mu_h S_h$  denota la cantidad de muertes naturales.

$$2) I'_h = S_h \beta_h \epsilon \frac{I_v}{N_h} - \xi_1 \theta_1 (1 - q_1) I_h - (\delta + \rho + \mu_h) I_h.$$

Donde,  $I'_h$  denota la variación de la población de infectados,  $\xi_1$  es la eficacia de la droga antimalaria, y  $\theta_1$  es la tasa de recuperación debido a la droga así,  $\xi_1 \theta_1 q_1 I_h$  es el número de humanos infectados resistentes a la droga, con  $q_1 \in [0, 1]$  rep-

representa la adquisición de resistencia a la droga, de tal forma,  $\xi_1\theta_1(1 - q_1)I_h$  es la proporción de individuos sensibles a la droga.  $\delta$  simboliza la proporción de humanos infectados que se recuperan espontaneamente por acción del sistema inmune,  $\rho$  denota las muertes por infección y  $\mu_h$  la tasa de muertes naturales.

$$3) R'_h = \xi_1\theta_1(1 - q_1)I_h + \delta I_h - (\omega + \mu_h)R_h.$$

Donde,  $(\omega + \mu_h)R_h$  son las muertes naturales y la perdida de inmunidad de los humanos. Análogamente, tenemos las siguientes ecuaciones para la población de mosquitos.

$$4) S'_v = \Lambda_v - S_v\beta_v\epsilon\frac{I_h}{N_h} - \xi_2\theta_2(1 - q_2)S_v - \mu_v S_v.$$

Donde  $\Lambda_v$  es la constante de reclutamiento,  $S_v\beta_v\epsilon\frac{I_h}{N_h}$  simboliza los infectados por el contacto con humanos infectados,  $\mu_v$  es la tasa de muertes naturales de los mosquitos,  $\xi_2$  es la eficacia del insecticida y  $\theta_2$  es la tasa de muerte de los mosquitos debido a los insecticidas y  $q_2 \in [0, 1]$  es la tasa de adquisición de resistencia a la droga, así  $\xi_2\theta_2(1 - q_2)S_v$  expresa la proporción de mosquitos sensibles a los insecticidas.

$$5) I'_v = S_v\beta_v\epsilon\frac{I_h}{N_h} - \xi_2\theta_2(1 - q_2)I_v - \mu_v I_v.$$

Teniendo en cuenta las EDOs, se plantea el siguiente modelo para la malaria bajo resistencia en una región.

$$\left\{ \begin{array}{l} S'_h = \Lambda_h + \omega R_h - S_h\beta_h\epsilon\frac{I_v}{N_h} - \mu_h S_h \\ I'_h = S_h\beta_h\epsilon\frac{I_v}{N_h} - \xi_1\theta_1(1 - q_1)I_h - (\delta + \rho + \mu_h)I_h \\ R'_h = \xi_1\theta_1(1 - q_1)I_h + \delta I_h - (\omega + \mu_h)R_h \\ S'_v = \Lambda_v - S_v\beta_v\epsilon\frac{I_h}{N_h} - \xi_2\theta_2(1 - q_2)S_v - \mu_v S_v \\ I'_v = S_v\beta_v\epsilon\frac{I_h}{N_h} - \xi_2\theta_2(1 - q_2)I_v - \mu_v I_v \\ (N_h(0), N_v(0)) = (S_h(0), I_h(0), R_h(0), S_v(0), I_v(0)) \end{array} \right. \quad (1)$$

Donde  $(N_h(0), N_v(0))$  denota una condición inicial y  $N_h$  y  $N_v$  son vectores formados por  $S_h, I_h, R_h$  y  $S_v, I_v$ , respectivamente.

**Lema:** Para  $(N_h(0), N_v(0))$  una condición inicial no negativa, el sistema (1) tiene una solución única y todas las variables de estado permanecen no negativas para todo tiempo  $t \geq 0$ . Además el conjunto  $\Omega$  (Un conjunto de interés biológico para soluciones del sistema (1)) es positivamente invariante con respecto al sistema (1).

$$\Omega = \{(N_h, N_v) \in R_5^+ : N_h \leq \frac{\Lambda_h}{\mu_h}, N_v \leq \frac{\Lambda_v}{\mu_v}\}$$

### Número reproductivo básico local

Los puntos de equilibrio libre de enfermedad (DFE) se presentan cuando no hay enfermedad, por lo que las poblaciones de infectados se anulan, y por ende se anulan también los recuperados, en este caso,  $S_h > 0, S_v > 0$  y las variables  $I_h = I_v = R_h = 0$ , se denotará esto por  $E_{0_{one}} = (\tilde{N}_h, 0, 0, \tilde{N}_v, 0)$ , donde

$$\tilde{N}_h = \frac{\Lambda_h}{\mu_h}, \tilde{N}_v = \frac{\Lambda_v}{\xi_2 \theta_2 (1-q_2) + \mu_v}, y \quad E_{0_{one}} \in \Omega$$

En [2] se define el número reproductivo básico  $R_{0_{one}}$ , como el número promedio de infecciosos secundarios generados por un solo infeccioso durante la evolución de la infección en toda una población susceptible, lo cual es un umbral para determinar cuándo puede ocurrir un brote, o cuando una enfermedad sigue siendo endémica. Usando el método de operador de próxima generación se obtiene que  $R_{0_{one}}$  está dado por:

$$R_{0_{one}} = \left( \frac{\beta_h \beta_v \epsilon^2}{(\xi_1 \theta_1 (1-q_1) + \delta + \rho + \mu_h)(\xi_2 \theta_2 (1-q_2) + \mu_v)} \frac{\tilde{N}_v}{\tilde{N}_h} \right)^{1/2}$$

### Existencia del equilibrio endémico

**Teorema 1:** Para el modelo (1) el DFE contenido en  $\Omega$  siempre existe. Adicionalmente,

1. Si  $R_{0_{one}} \leq 1$ , no hay un equilibrio endémico
2. Si  $R_{0_{one}} > 1$ , existe un equilibrio endémico

**Teorema 2:** Si  $R_{0_{one}} \leq 1$  el DFE es un local asintóticamente estable (LAS) en  $\Omega$ , y el equilibrio endémico es inestable. Si  $R_{0_{one}} > 1$ , el DFE se convierte en un punto de equilibrio hiperbólico inestable y el equilibrio endémico es LAS en  $\Omega$ .

En [2] prueba los teoremas 1 y 2, basandose en los autovalores de la matriz Jacobiana de  $E_{0_{one}}$ , que permite estudiar la estabilidad de los puntos de equilibrio.

**Teorema 3:** Si  $R_{0_{one}}^2 \leq 1$  entonces el DFE es globalmente asintóticamente estable (GAS) en  $\Omega$ .

El teorema 3 se prueba en [2] demostrando que se cumple el teorema estabilidad de Lyapunov para sistemas estacionarios.

### 3.1 Experimentos numéricos

Para validar los resultados anteriores se usan datos de zonas rurales de Tumaco-Colombia reportados en [3]. Es importante tener en cuenta lo siguiente para los parámetros de el modelo, de acuerdo a lo expuesto en [2]:

-Para los valores de los parámetros correspondientes a los insecticidas, se supone que la fumigación se hace con 2 insecticidas piretroides (Deltametrina y Ciflutrina), los piretroides son un grupo de pesticidas artificiales utilizados para el control de plagas. Debido a las bajas concentraciones en las que se aplican estos insecticidas, se ha conseguido una seguridad de uso constante y una disminución del impacto tóxico en el control de vectores

-Para los parámetros correspondientes a la droga, se asume que los pacientes infectados son tratados con terapia combinada basada en artemisinina (ACT), la artemisinina es conocida como una medicina tradicional para la fiebre y el paludismo, con una acción rápida y eficaz contra los parásitos del paludismo.

Las tablas a continuación muestran los valores de los parámetros correspondientes a los suministros de drogas e insecticidas.

Valores de los parámetros correspondientes a el suplementos de ACT			
Parámetro	Interpretación	Dimensión	Valor
$\xi_1$	Eficacia de la droga	Adimensional	0.7
$\theta_1$	Tasa de recuperación debido a la droga	Day <sup>-1</sup>	0.6
$q_1$	Ratio de adquisición de resistencia a la droga	Adimensional	0.1

Tabla 2

Valores de los parámetros correspondientes a el suplemento de los insecticidas		
Parámetro	Interpretación	Dimensión
$\xi_2$	Eficacia del insecticida	Adimensional
$\theta_2$	Tasa mortalidad por insecticidas	Day <sup>-1</sup>
$q_2$	Ratio adquisición de resistencia a insecticidas	Adimensional
Parámetro	Valor para el Deltametrina	Valor para el ciflutrina
$\xi_2$	0.7	0.2
$\theta_2$	0.3	0.3
$q_2$	0.05	0.2

Tabla 3

## 4 Modelo en 2 regiones

En este modelo estudiamos la dinámica de transmisión de la malaria entre humanos y mosquitos dentro de una región y su dispersión espacial entre dos re-

giones. Las regiones se acoplan a través de una matriz de residencia  $R=[\lambda_{ij}]_{2 \times 2}$ , donde  $\lambda_{ij} = \alpha_{ij} + \beta_{ji}$ , con  $\alpha_{ij}$  la probabilidad de que un humano de la región  $i$  visite la región  $j$ , mientras que  $\beta_{ji}$  es la probabilidad de que un mosquito de la región  $j$  visite la región  $i$ , en este caso, considerando el corto tiempo de vida de los mosquitos, diremos que los mosquitos no viajan a otras regiones, y por tanto  $\beta_{ji} = 0$ , así  $\lambda_{ij} = \alpha_{ij}$ , con  $\lambda_{ij} \in [0, 1]$ , y  $\sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} = 1$ . En este modelo asumimos la existencia de un movimiento bidireccional, es decir, un humano susceptible en la región  $i$  puede ser infectado por un mosquito infectado de la misma región  $i$ , así como un mosquito infectado de la región  $j$  que está visitando el parche  $i$ . Así el modelo en 2 regiones se representa por las siguientes EDOs:

$$\left\{ \begin{array}{l} S'_{h_i} = \Lambda_{h_i} + \omega_i R_{h_i} - S_{h_i} \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{h_j} \epsilon_j \frac{I_{v_j}}{N_{h_j}} - \mu_{h_i} S_{h_i} \\ I'_{h_i} = \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{h_j} \epsilon_j \frac{I_{v_j}}{N_{h_j}} - \xi_{1_i} \theta_{1_i} (1 - q_{1_i}) I_{h_i} - (\delta_i + \rho_i + \mu_{h_i}) I_{h_i} \\ R'_{h_i} = \xi_{1_i} \theta_{1_i} (1 - q_{1_i}) I_{h_i} + \delta_i I_{h_i} - (\omega_i + \mu_{h_i}) R_{h_i} \\ S'_{v_i} = \Lambda_{v_i} - S_{v_i} \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{v_j} \epsilon_j \frac{I_{h_j}}{N_{h_j}} - \xi_{2_i} \theta_{2_i} (1 - q_{2_i}) - \mu_{v_i} S_{v_i} \\ I'_{v_i} = S_{v_i} \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{v_j} \epsilon_j \frac{I_{h_j}}{N_{h_j}} - \xi_{2_i} \theta_{2_i} (1 - q_{2_i}) - \mu_{v_i} I_{v_i} \\ (N_{h_1}(0), N_{v_1}(0), N_{h_2}(0), N_{v_2}(0)) = (N_{h_1}^0, N_{v_1}^0, N_{h_2}^0, N_{v_2}^0) \end{array} \right. \quad (2)$$

Donde  $(N_{h_1}(0), N_{v_1}(0), N_{h_2}(0), N_{v_2}(0))$  denota una condición inicial. Ahora, definamos

$$N_H(t) = N_{h_1}(t) + N_{h_2}(t), N_V(t) = N_{v_1}(t) + N_{v_2}(t) \text{ y}$$

$$\Lambda_H = 2 \max\{\Lambda_{h_1}, \Lambda_{h_2}\}, \mu_H = \min\{\mu_{h_1}, \mu_{h_2}\}$$

$$\Lambda_V = 2 \max\{\Lambda_{v_1}, \Lambda_{v_2}\}, \mu_V = \min\{\mu_{v_1}, \mu_{v_2}\}$$

El conjunto biológico de interes para el sistema (2) es:

$$\tilde{\Omega} = \{(N_{h_1} + N_{v_1}, N_{h_2}, N_{v_2})\} \in R_{10}^+ : N_H \leq \frac{\Lambda_H}{\mu_H} \text{ y } N_V \leq \frac{\Lambda_V}{\mu_V}\}$$

#### 4.1 Experimentos numéricos

Para los experimentos se tienen en cuenta los datos reportados en [1] de zonas rurales y urbanas de Tumaco-Colombia, y las siguientes hipótesis:

1. La regiones 1 y 2 representan áreas rurales (RA) y áreas urbanas (UA), respectivamente.

2. El brote epidemiológico inicial en AR y los individuos en UA adquieren la infección debido al acoplamiento entre las dos regiones.
3. Los mosquitos solo se fumigan con cifultrina.
4. Los humanos infectados son tratados con ACT
5. La tasa de adquisición de resistencia en AR es más alta que en UA, debido a que en AR las personas están más expuestas al parásito. Por lo que tomaremos  $q_{11} = 0.1, q_{12} = 0.09, q_{21} = 0.05$ , y  $q_{22} = 0.04$ .

Además se consideran los siguientes escenarios de acoplamiento expuestos en [2]:

-Desacoplado: En este escenario no hay visitas entre las regiones, es decir que  $\lambda_{11} = \lambda_{22} = 1$ , y  $\lambda_{12} = \lambda_{21} = 0$

-Acoplamiento débil: Escenario en el cual los valores de  $\lambda_{12}$  y  $\lambda_{21}$  son pequeños.

-Acoplamiento fuerte: En este los visitantes de la región 2 pasan bastante tiempo en la región 1, es decir,  $\lambda_{22} < \lambda_{11}$

Valores de los parámetros en la matriz de tiempo de residencia	
Escenario	Valor de los parámetros
Desacoplado	$\lambda_{11} = \lambda_{22} = 1, \lambda_{12} = \lambda_{21} = 0$
Acoplamiento débil	$\lambda_{11} = \lambda_{22} = 0.9, \lambda_{12} = \lambda_{21} = 0.1$
Acoplamiento fuerte	$\lambda_{11} = \lambda_{22} = 0.4, \lambda_{12} = \lambda_{21} = 0.6$

Tabla 3

## 4.2 Análisis de sensibilidad local de parámetros

En [2] se calcula define el número reproductivo básico local ( $R_0$ ) para el modelo de 2 regiones. Considerando un acoplamiento fuerte y los datos de [1], en [2] se establecen los siguientes valores para los índices de sensibilidad de  $R_0$  para ambas regiones:

Índices de sensibilidad para $R_0$ con respecto a los parámetros					
Parámetro	Rural	Urbana	Parámetro	Rural	Urbana
$\Lambda_{h_i}$	-0.033	-0.4	$\lambda_{11}$	0.00012	0.0086
$\omega_i$	0	0	$\lambda_{12}$	0.0042	0.0042
$\beta_{h_i}$	0.01	0.50	$\lambda_{22}$	0.0030	0.0030
$\beta_{v_i}$	0.09	0.49	$\lambda_{21}$	0.3887	0.3887
$\epsilon_i$	0.09	0.90	$q_{1_i}$	-0.003	-0.0014
$\mu_{h_i}$	0.012	-0.49	$q_{2_i}$	-0.1164	-0.00058
$\mu_{v_i}$	-0.011	-0.012	$\xi_{1_i}$	-0.3488	-0.1405
$\rho_i$	-0.0053	-0.0082	$\xi_{2_i}$	0.0034	0.0045
$\delta_i$	-0.0033	-0.0027	$\theta_{1_i}$	-0.54	-0.65
$\Lambda_{v_i}$	0.0133	0.50	$\theta_{2_i}$	-0.45	-0.98

Tabla 4

En la tabla 2 se evidencia que tanto en ambas áreas,  $R_0$  es más sensible a los parámetros correspondientes a la tasa de recuperación debido a la droga  $\theta_{1_i}$ , y a  $\theta_{2_i}$  con  $i = 1, 2$  la tasa de mortalidad debido a los insecticidas.

Podemos ver

## 5 Problema de control óptimo

Para formular el problema de control óptimo aplicado al modelo (2), se consideran como controles a los parámetros  $\theta_{ij}$  con  $i, j = 1, 2$ , por lo tanto, serán funciones dependientes del tiempo. Debido a los costos que generan las estrategias de control de la malaria, el primer objetivo será minimizar un índice de desempeño o función de costo por el uso de medicamentos e insecticidas, para esto asumimos que  $\theta_{1_i} \in [0, 1]$ , con  $i = 1, 2$  y  $\theta_{2_j} \in [0, 1]$ , con  $j = 1, 2$  son los controles por drogas e insecticidas, respectivamente, asumiendo  $\theta_{ij} = 0$  si el uso de drogas o insecticidas es ineficaz y  $\theta_{ij} = 1$  si es completamente efectivo (todos los individuos se recuperan con medicación y todos los mosquitos mueren con insecticidas). De esta forma, para  $i, j$  fijos, la variable de control  $\theta_{ij}(t)$  proporciona información sobre la cantidad de fármaco o insecticida que se debe suministrar en el instante  $t$ . El segundo objetivo es minimizar el número de infectados de ambas poblaciones (mosquitos y humanos) en cada región. De acuerdo a estos objetivos, se considera la siguiente función de costo:

$$J[\theta] = \int_0^T [c_1(I_{h_1} + I_{v_1}) + c_2(I_{h_2} + I_{v_2}) + \frac{1}{2}(d_1\theta_{11}^2 + d_2\theta_{21}^2 + d_3\theta_{12}^2 + d_4\theta_{22}^2)]dt$$

Donde,  $\theta = (\theta_{11}, \theta_{21}, \theta_{12}, \theta_{22})$  es el vector de controles,  $c_1$  y  $c_2$  denotan los costos sociales que dependen del número de individuos infectados y el número de mosquitos infectados, y  $\frac{1}{2}(d_1\theta_{11}^2 + d_2\theta_{21}^2 + d_3\theta_{12}^2 + d_4\theta_{22}^2)$  define el costo absoluto asociado a las estrategias de control. Se puede denotar:



$$f_0(t, X, \theta) = c_1(I_{h_1} + I_{v_1}) + c_2(I_{h_2} + I_{v_2}) + \frac{1}{2}(d_1\theta_{11}^2 + d_2\theta_{21}^2 + d_3\theta_{12}^2 + d_4\theta_{22}^2)$$

Donde X representa al vector de estados. De esta forma, el problema de control formulado en [2] es el siguiente:

$$\left\{ \begin{array}{l} \min_{\theta \in U} J[\theta] = \int_0^T f_0(t, X, \theta) dt, \\ S'_{h_i} = \Lambda_{h_i} + \omega_i R_{h_i} - S_{h_i} \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{h_j} \epsilon_j \frac{I_{v_j}}{N_{h_j}} - \mu_{h_i} S_{h_i} \\ I'_{h_i} = \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{h_j} \epsilon_j \frac{I_{v_j}}{N_{h_j}} - \xi_{1_i} \theta_{1_i}(t)(1 - q_{1_i}) I_{h_i} - (\delta_i + \rho_i + \mu_{h_i}) I_{h_i} \\ R'_{h_i} = \xi_{1_i} \theta_{1_i}(t)(1 - q_{1_i}) I_{h_i} + \delta_i I_{h_i} - (\omega_i + \mu_{h_i}) R_{h_i} \\ S'_{v_i} = \Lambda_{v_i} - S_{v_i} \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{v_j} \epsilon_j \frac{I_{h_j}}{N_{h_j}} - \xi_{2_i} \theta_{2_i}(t)(1 - q_{2_i}) - \mu_{v_i} S_{v_i} \\ I'_{v_i} = S_{v_i} \sum_{j=1}^2 \lambda_{ij} \beta_{v_j} \epsilon_j \frac{I_{h_j}}{N_{h_j}} - \xi_{2_i} \theta_{2_i}(t)(1 - q_{2_i}) - \mu_{v_i} I_{v_i} \\ X(0) = (N_{h_1}(0), N_{v_1}(0), N_{h_2}(0), N_{v_2}(0)) = X_0 \\ X(T) = (N_{h_1}(T), N_{v_1}(T), N_{h_2}(T), N_{v_2}(T)) = X_1 \end{array} \right. \quad (3)$$

En esta formulación se asume que el tiempo inicial es  $t_0 = 0$ , y un tiempo T fijo que representa el tiempo de implementación de las estrategias de control, además las variables dinámicas libres  $X_1$  en el tiempo final y la condición inicial  $X_0$  un equilibrio no trivial del sistema (2). Finalmente se asume que los controles pertenecen a un conjunto de controles admisibles  $U$  que contiene a todas las funciones medibles de Lebesgue con valores en el intervalo  $[0,1]$  y  $t \in [0, T]$

### 5.0.1 Existencia del control óptimo

En [2] se utiliza el teorema clásico de existencia propuesto por Lenhart y Workman para probar la existnencia de un control óptimo  $\theta^*$  para el problema de control óptimo (3). Para garantizar la existencia del control óptimo deben verificarse cada una de las siguientes hipótesis:

- H1: (a)  $|f(t, 0, 0)| \leq C$ ,
- (b)  $|f_X(t, X, \theta)| \leq C(1 + |\theta|)$
- (c)  $|f_\theta(t, X, \theta)| \leq C$

H2:  $U$  es convexo

H3:  $f(t, X, \theta) = \alpha(t, X) + \beta(t, X)\theta$

H4:  $f_0(t, X, \theta)$  es convexa para  $\theta \in U$

H5:  $f_0(t, X, \theta) \geq c_1|\theta|^b - c_2$  con  $c_1 > 0$ , y  $b > 1$

Las hipótesis H1(a) y H5 se prueban en [2], ya que las demás son obvias, demostrando la existencia de un control óptimo para (3)

## 6 Principio del mínimo de Pontryagin

En la teoría de control óptimo se utiliza para encontrar el mejor control posible para llevar a un sistema dinámico de un estado a otro. El principio de Pontryagin establece que existe una función vectorial continua  $Z$ , conocida como el vector adjunto, que satisface lo siguiente para todo tiempo  $t$

1.  $H(X^*(t), Z^*(t), \theta^*(t), t) \leq H(X(t), Z(t), \theta(t), t)$
2.  $\frac{dZ}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}$
3.  $Z(T) = 0$

De acuerdo al principio del mínimo de Pontryagin se deduce la solución óptima.

### 6.1 Deducción de una solución óptima

En [2] se hace la deducción de una solución óptima para el problema (3), indicando que el Hamiltoniano asociado al problema (3) es está dado por:

$$H(t, X(t), \theta(t), \mathbf{Z}(t)) = f_0(t, X, \theta) + \mathbf{Z} \cdot f(t, X, \theta) =$$

$$c_1 I_{h_1} + c_1 I_{v_1} + c_2 I_{h_2} + c_2 I_{v_2} + \frac{1}{2} [d_1 \theta_{11}^2 + d_2 \theta_{21}^2 + d_3 \theta_{12}^2 + d_4 \theta_{22}^2] + \sum_{j=1}^{10} z_j \varphi_j$$

Donde  $\mathbf{Z} = (z_1, z_2, \dots, z_{10})$  Es el vector de variables adjuntas que determinan el sistema adjunto y.

**Teorema 4:** Existe una solución óptima  $X^*(t)$  que minimiza  $J$  en  $[0, T]$ , y un vector adjunto de funciones adjuntas  $Z$  tal que:

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= \mu_{h_1} z_1 + \lambda_{12} \beta_{h_2} \epsilon_2 \frac{I_{v_2}}{N_{h_2}} (z_1 - z_2) + \lambda_{11} \beta_{h_1} \epsilon_1 I_{v_1} \frac{N_{h_1} - S_{h_1}}{N_{h_1}^2} (z_1 - z_2) \\ &+ \lambda_{11} \beta_{v_1} \epsilon_1 \frac{I_{h_1} S_{v_1}}{N_{h_1}^2} (z_5 - z_4) + \lambda_{21} \beta_{h_1} \epsilon_1 \frac{I_{v_1} S_{h_2}}{N_{h_1}} (z_7 - z_6) + \lambda_{12} \beta_{v_1} \epsilon_1 \frac{I_{h_1} S_{v_2}}{N_{h_1}} (z_{10} - z_9) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{z}_2 &= -c_1 - [\xi_{11} \theta_{11} (1 - q_{11}) + \delta_1] z_3 + [\delta_1 + \rho_1 + \mu_{h_1} - \xi_{11} \theta_{11} (1 - q_{11})] z_2 \\ &+ \lambda_{11} \beta_{h_1} \epsilon_1 \frac{I_{v_1} S_{h_1}}{N_{h_1}^2} (z_2 - z_1) \lambda_{11} \beta_{v_1} \epsilon_1 S_{v_1} \frac{(N_{h_1} - I_{h_1})}{N_{h_1}^2} (z_4 - z_5) \end{aligned}$$

$$+ \lambda_{21}\beta_{h_1}\epsilon_1 \frac{I_{v_1}S_{h_2}}{N_{h_1}^2} (z_7 - z_6) + \lambda_{12}\beta_{v_1}\epsilon_1 S_{v_2} \frac{N_{h_1}-I_{h_1}}{N_{h_1}^2} (z_9 - z_{10})$$

$$\begin{aligned} \dot{z}_3 &= -\omega_1 z_1 + (\omega_1 + \mu_{h_1}) z_3 + \lambda_{11}\beta_{h_1}\epsilon_1 \frac{I_{v_1}S_{h_1}}{N_{h_1}^2} (z_2 - z_1) \\ &+ \lambda_{11}\beta_{v_1}\epsilon_1 \frac{I_{h_1}S_{v_1}}{N_{h_1}^2} (z_5 - z_4) + \lambda_{21}\beta_{h_1}\epsilon_1 \frac{I_{v_1}S_{h_2}}{N_{h_1}^2} (z_7 - z_6) \\ &+ \lambda_{12}\beta_{v_1}\epsilon_1 \frac{I_{h_1}S_{v_2}}{N_{h_1}^2} (z_{10} - z_9), \end{aligned}$$

$$\dot{z}_4 = [\xi_{21}\theta_{21} (1 - q_{21}) + \mu_{v_1}] z_4 + \left[ \lambda_{11}\beta_{v_1}\epsilon_1 \frac{I_{h_1}}{N_{h_1}} + \lambda_{21}\beta_{v_2}\epsilon_2 \frac{I_{h_2}}{N_{h_2}} \right] (z_4 - z_5)$$

$$\dot{z}_5 = -c_1 + [\xi_{21}\theta_{21} (1 - q_{21}) + \mu_{v_1}] z_5 + \lambda_{11}\beta_{h_1}\epsilon_1 \frac{S_{h_1}}{N_{h_1}} (z_1 - z_2) + \lambda_{21}\beta_{h_1}\epsilon_1 \frac{S_{h_2}}{N_{h_1}} (z_6 - z_7)$$

$$\begin{aligned} \dot{z}_6 &= -\mu_{h_2} z_6 + \lambda_{12}\beta_{h_2}\epsilon_2 \frac{I_{v_2}S_{h_1}}{N_{h_2}^2} (z_2 - z_1) + \lambda_{21}\beta_{v_2}\epsilon_2 \frac{I_{h_2}S_{v_1}}{N_{h_2}^2} (z_5 - z_4) \\ &+ \lambda_{22}\beta_{h_2}\epsilon_2 I_{v_2} \frac{N_{h_2}-S_{h_2}}{N_{h_2}^2} (z_6 - z_7) + \lambda_{21}\beta_{h_1}\epsilon_1 \frac{I_{v_1}}{N_{h_1}} (z_6 - z_7) + \lambda_{22}\beta_{v_2}\epsilon_2 \frac{I_{h_2}S_{v_2}}{N_{h_2}^2} (z_9 - z_{10}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{z}_7 &= -c_1 - (\xi_{12}\theta_{12} (1 - q_{12}) + \delta_2) z_8 + [\xi_{12}\theta_{12} (1 - q_{12}) + \delta_2 + \rho_2 + \mu_{h_2}] z_7 \\ &+ \lambda_{12}\beta_{h_2}\epsilon_2 \frac{I_{v_2}S_{h_1}}{N_{h_2}^2} (z_2 - z_1) + \lambda_{21}\beta_{v_2}\epsilon_2 S_{v_1} \frac{(N_{h_2}-I_{h_2})}{N_{h_2}^2} (z_5 - z_4) \\ &+ \lambda_{22}\beta_{h_2}\epsilon_2 \frac{I_{v_2}S_{h_2}}{N_{h_2}^2} (z_7 - z_6) + \lambda_{22}\beta_{v_2}\epsilon_2 S_{v_2} \frac{N_{h_2}-I_{h_2}}{N_{h_2}^2} (z_9 - z_{10}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{z}_8 &= -\omega_2 z_6 + (\omega_2 + \mu_{h_2}) z_8 + \lambda_{12}\beta_{h_2}\epsilon_2 \frac{I_{v_2}S_{h_1}}{N_{h_2}^2} (z_2 - z_1) + \\ &\lambda_{21}\beta_{v_2}\epsilon_2 \frac{I_{h_2}S_{v_1}}{N_{h_2}^2} (z_5 - z_4) + \lambda_{22}\beta_{h_2}\epsilon_2 \frac{I_{v_2}S_{h_2}}{N_{h_2}^2} (z_7 - z_6) + \lambda_{22}\beta_{v_2}\epsilon_2 \frac{I_{h_2}S_{v_2}}{N_{h_2}^2} (z_{10} - z_9), \end{aligned}$$

$$\dot{z}_9 = [\xi_{22}\theta_{22} (1 - q_{22}) + \mu_{v_2}] z_9 + \left[ \lambda_{22}\beta_{v_2}\epsilon_2 \frac{I_{h_2}}{N_{h_2}} + \lambda_{12}\beta_{v_1}\epsilon_1 \frac{I_{h_1}}{N_{h_1}} \right] (z_9 - z_{10}),$$

$$z_{10} = -c_2 + [\xi_{22}\theta_{22} (1 - q_{22}) + \mu_{v_2}] z_{10} + \lambda_{22}\beta_{h_2}\epsilon_2 \frac{S_{h_2}}{N_{h_2}} (z_6 - z_7) + \lambda_{12}\beta_{h_2}\epsilon_2 \frac{S_{h_1}}{N_{h_2}} (z_1 - z_2)$$

con condición de transversalidad  $Z(t) = 0$  y la siguiente caracterización de los controles:

$$\begin{cases} \theta_{11}^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\xi_{11}(1-q_{11})I_{h_1}(z_2-z_3)}{d_1} \right\}, 1 \right\} \\ \theta_{21}^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\xi_{21}(1-q_{21})(S_{v_1}z_4 + I_{v_1}z_5)}{d_2} \right\}, 1 \right\} \\ \theta_{12}^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\xi_{12}(1-q_{12})I_{h_2}(z_7-z_8)}{d_3} \right\}, 1 \right\} \\ \theta_{22}^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, \frac{\xi_{22}(1-q_{22})(S_{v_2}z_9 + I_{v_2}z_{10})}{d_4} \right\}, 1 \right\} \end{cases} \quad (4)$$

En [2] se prueba la existencia del control óptimo, demostrando que se cumplen las condiciones del principio del mínimo de Pontryagin.

## 6.2 Resultados Computacionales

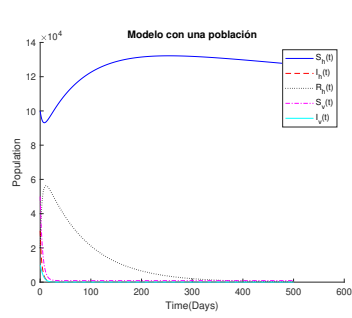


Figure 1: Modelo 1 con Parametros de baja trasmisión

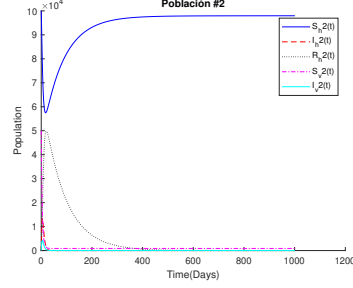
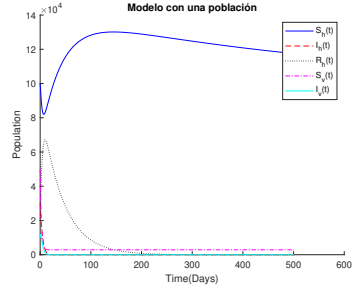


Figure 2: Modelo 2 Población 2 con Parametros de baja trasmisión



Modelo 1 con Parametros de Alta trasmisión

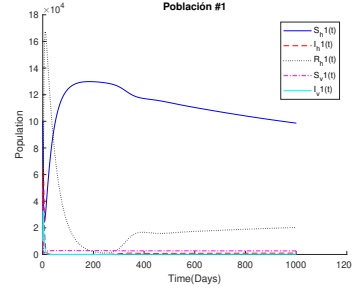
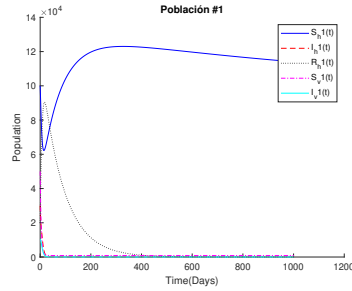


Figure 3: Modelo 2 Población 1 con Parametros de Alta trasmisión



Modelo 2 Población 1 con Parametros de baja trasmisión

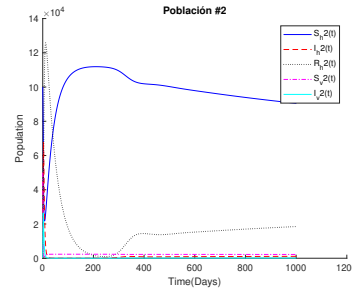


Figure 4: Modelo 2 Población 2 con Parametros de Alta trasmisión

Aquí presentamos los resultados de las EDOs, fueron resueltas por el metodo Runge-Kutta 4, para todos los casos. Estos son solo algunos ejemplos de los posibles escenarios que se pueden obtener modificando los parametros del modelo. Estas figuras muestran el comportamiento de la población, tanto de los mosquitos como de los humanos, por tanto, nuestro control optimo se moverá o cambiará según este comportamiento. Lastimosamente, la implementación del método forward-backward sweep para resolver el control óptimo, dado que tuvimos complicaciones en el resultado de los valores de los Zs terminos con la implementación del metodo Backward-Runge-Kutta 4 (error señalado en el código adjunto)

## 7 Conclusión

Aunque este modelo matemático para la dinámica de la malaria intenta ser lo suficientemente detallista con los factores que afectan el modelo, su comportamiento sigue siendo difícil de modelar y asemejar con la realidad, pues a pesar de que se estudia principalmente la infección por *Plasmodium falciparum* existen otras infecciones que causan la malaria, como lo es el *Plasmodium vivax*, pues de acuerdo a reportes del Instituto nacional de la Salud es este último la segunda infección en causar más casos de malaria en Colombia. Cabe resaltar que calcular los parámetros de estos modelos es más fácil en la población de humanos que en la de mosquitos, por lo que el valor de los parámetros es un factor a tener en cuenta a la hora de analizar que tan realista puede llegar a ser el modelo. Los resultados del modelo apuntan a resultados deseables, pero poco realistas pues como lo es en el segundo modelo, que la infección desaparezca en ambas regiones en menos de 100 días es casi improbable, pues considerando que hasta la fecha existen poblaciones afectadas por la malaria, el modelo no es tan realista. El uso desmesurado de drogas e inmunización, no suelen ser beneficiarios a largo plazo por la inmunidad que crea la enfermedad y los mosquitos, por tanto, se sugiere un uso responsable de este, ya que si no se tiene implicaría una constante renovación y potenciación para lo cual no hay recursos infinitos. Además, se podría llegar al punto de tocar techo y no poder crear drogas más eficientes por eso las entidades no deberían concentrarse en erradicar la enfermedad, sino de controlar efectos graves sobre todo para los niños y los adultos mayores.

## 8 Referencias

- [1] Romero-Leiton J. and Ibargüen-Mondragón E., “Stability analysis and optimal control intervention strategies of a malaria mathematical model”, *Appl. Sci.*, 21 (2019), 184–218.
- [2] Montoya, C., Romero Leiton, J. P. (2020). Modelamiento Matemático para malaria bajo resistencia y movimiento poblacional. *Revista integración, Temas*

De matemáticas, 38(2), 133–163. <https://doi.org/10.18273/revint.v38n2-2020006>

[3] Fernández, J. (2019). Puntos de equilibrio, estabilidad y simulación de la relación anfitrión-vector en un modelo epidémico. (20.<sup>a</sup> ed.). Leioa. Recuperado de <https://addi.ehu.es/handle/10810/38559>