

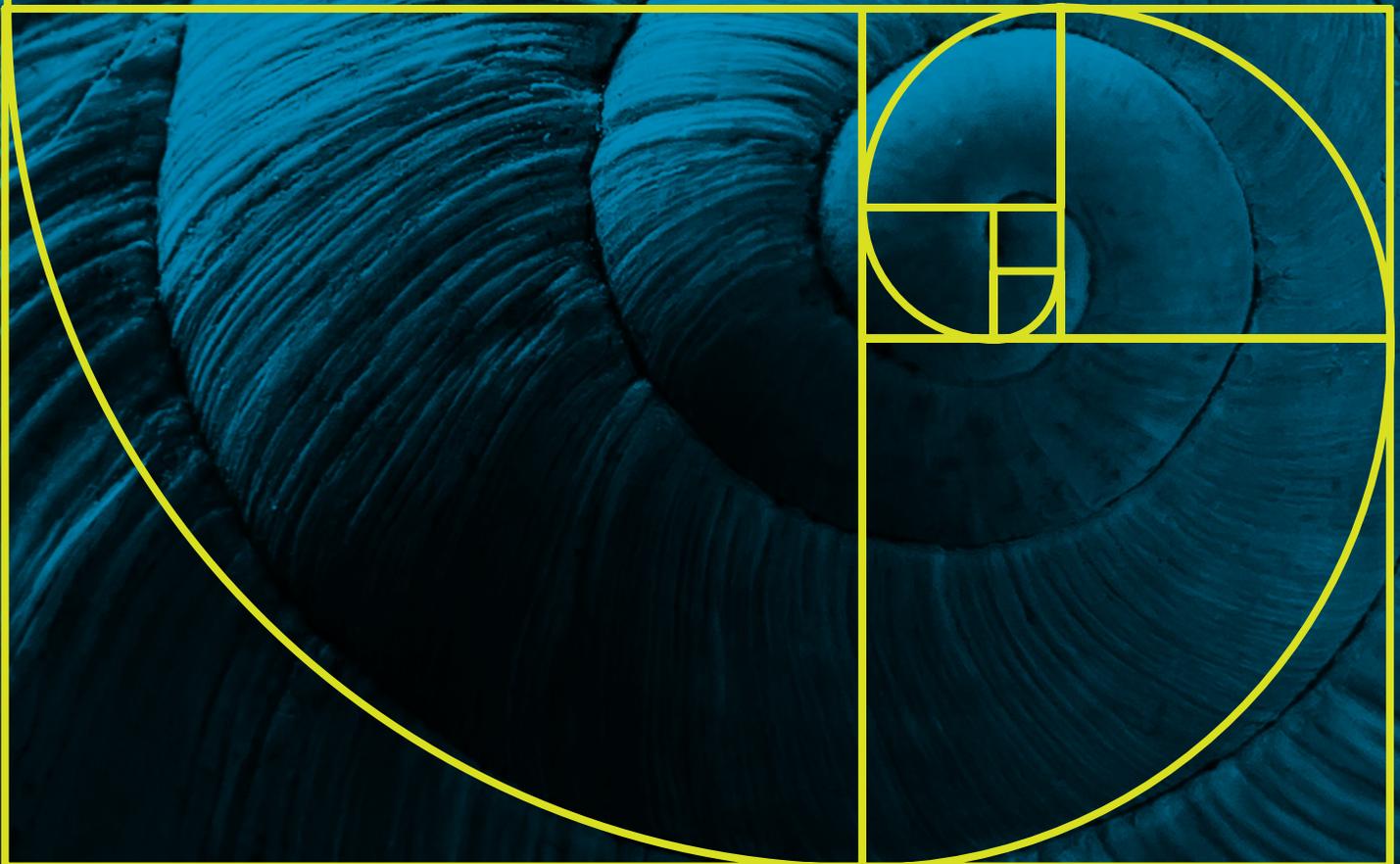


UNIVERSIDAD
TECNOLÓGICA
METROPOLITANA
del Estado de Chile

ISSN (ISSN-L) 2735-6817
ISSN (ONLINE) 2735-6817
ISSN (PRINT) 2735-7155
Volumen 1 • Número 2
Diciembre 2021

Revista de Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos

Grupo MatBio-UTEM
Departamento de Matemática
Facultad de Ciencias Naturales, Matemática y Medio Ambiente





UNIVERSIDAD
TECNOLÓGICA
METROPOLITANA
del Estado de Chile

ISSN: 2735-6817

Volumen 1 • Número 2

Diciembre 2021

Revista de **Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos**

Grupo MatBio-UTEM
Departamento de Matemática
Facultad de Ciencias Naturales, Matemática y Medio Ambiente

revistammsb.utm.cl



EDICIONES UNIVERSIDAD
TECNOLÓGICA METROPOLITANA

© UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA METROPOLITANA
Facultad de Ciencias Naturales, Matemáticas
y Medio Ambiente
Departamento de Matemática
Grupo MatBio-UTEM

Revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos
Journal of Mathematical Modelling of Biological Systems

ISSN online 2735-6817
ISSN print 2735-7155
ISSN-L 2735-6817
Volumen 1, N° 2, diciembre 2021

COMITÉ EDITORIAL

Director
Dr. Miguel Montenegro Concha

Editor jefe
Dr. Ricardo Castro Santis

Editora técnica
Mariela Ferrada Cubillos

Comité ejecutivo
Dr. Fernando Huancas Suarez.
Dra. Cecilia Donoso Concha
Dr. Gustavo Ossandón Araya

Editores nacionales

Dr. Pablo Aguirre
Universidad Técnica Federico Santa María.

Dr. Raimund Bürger
Universidad de Concepción.

Dr. Ramiro Bustamante
Universidad de Chile.

Dr. Fernando Córdova
Universidad Católica del Maule.

Dr. Gonzalo Robledo
Universidad de Chile.

Dra. Katia Vogt Geisse
Universidad Adolfo Ibáñez.

Editores extranjeros

Dr. Ignacio Barradas
Centro de Investigación en Matemáticas - CIMAT, México.

Dr. Diego Griffon
Universidad Central de Venezuela.

Dr. Eduardo Iburgüen-Mondragón
Universidad de Nariño, Colombia.

Dra. Diomar Cristina Mistro
Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

Dr. Fernando R. Momo
Universidad de General Sarmiento, Argentina.

Dr. Jorge Velasco-Hernández
UNAM, México.

COMITÉ TÉCNICO

Coordinación editorial
Nicole Fuentes
Cristián Jiménez
Ediciones UTEM

Corrección de estilo
Gonzalo López
Erick Pezoa
Siujen Chiang
Ediciones UTEM

Coordinador de diseño, web y difusión
Fabián Flores
Vicerrectoría de Transferencia Tecnológica y Extensión, UTEM

INFORMACIONES

Revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos
Grupo MatBio-UTEM
Departamento de Matemáticas
Facultad de Ciencias Naturales, Matemática y Medio Ambiente

revistammsb.utem.cl
editorial.utem.cl
utem.cl

Dirección:
Las Palmeras 3360, Ñuñoa, Santiago, Chile
Teléfono: (56-2) 27877221

Correo electrónico:
revista.mmsb@utem.cl
editorial@utem.cl

La revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos
utiliza la Licencia Creative Commons de Atribución 4.0
Internacional (CC BY 4.0)

Políticas Editoriales

1. Carácter: la revista Modelamiento Matemático de Sistemas Biológicos (MMSB) es una publicación en línea, de acceso abierto, universal, gratuita y sin restricciones de circulación de sus contenidos. MMSB busca ser reconocida por su calidad de contenidos y rigurosidad en los procesos de edición y publicación.

2. Misión: MMSB busca difundir trabajos originales e inéditos que incrementen el conocimiento y comprensión de sistemas biológicos a través del modelamiento matemático como herramienta principal de análisis. Las áreas temáticas incluidas en la revista son:

- Dinámica de Poblaciones
- Sustentabilidad
- Biodiversidad
- Epidemiología
- Enfermedades no infecciosas
- Biotecnología
- Biomateriales
- Neurociencia
- Genética
- Fisiología
- Biología celular
- Entre otros temas de origen biológico que puedan ser modelados y estudiados matemáticamente

3. Visión: MMSM promueve el acceso al conocimiento de manera democrática y sin fines de lucro, por lo tanto la revista no efectúa cobros por publicación a los autores ni cobros de acceso a los lectores, tampoco restringe la libre circulación de sus artículos (sin embargo, siempre se debe referenciar correctamente a la fuente).

Además, busca valorizar la investigación científica producida en América Latina y el Caribe, ofreciendo una vitrina para los trabajos de investigadores jóvenes de la región, sin perjuicio de que se trata de una publicación disponible para los investigadores de todo el mundo y de todas las edades.

4. Fecha y número de publicaciones anuales: MMSB publicará tres números regulares por cada volumen, en los meses de: abril, agosto y diciembre de cada año. También

podrá publicar números especiales dedicados a una temática específica o vinculados a un evento científico determinado.

5. Alcance idiomático: Español-Inglés.

6. Política de publicación y acceso a los contenidos: MMSB tiene una política de acceso abierto, bajo el principio de disponibilidad gratuita, a los productos de investigación para el público general.

Bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional License.

7. Para los autores: se autoriza establecer copia en repositorios institucionales o personales, de preprint o posprint, siempre y cuando se cite la fuente o sitio institucional donde han sido publicados originalmente.

8. Para los lectores: se autoriza la reproducción total o parcial de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite debidamente la autoría y fuente completa, así como la dirección electrónica de la publicación.

9. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de la editorial, la revista o de la Universidad Tecnológica Metropolitana (UTEM).

10. Código ético: la Revista adhiere al Código del Committee on Publication Ethics (COPE) para discutir y o sancionar toda materia relativa a los aspectos de la ética de la publicación. Véase: COPE Principios de Transparencia y Mejores Prácticas en Publicaciones Académicas, disponible en: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.13>

11. Detección o prevención del plagio: la Revista emplea el sistema de detección de plagio de la Universidad (UTEM) (véase <https://www.arkund.com/es/>), con motivo de salvaguardar la pertinencia u originalidad de los contenidos que se publicarán.

Editorial Policies

1. Character. The Journal of Mathematical Modeling of Biological Systems (MMSM) is an official publication of the Metropolitan Technological University, published through Ediciones UTEM.

2. Mission. MMSB seeks to disseminate original and unpublished works that increase the knowledge and understanding of biological systems through mathematical modeling as the main tool of analysis. The subject areas included in the journal are:

- Population Dynamics
- Sustainability
- Biodiversity
- Epidemiology
- Non-infectious diseases
- Biotechnology
- Biomaterials
- Neuroscience
- Genetics
- Physiology
- Cell biol
- Among other topics of biological origin that can be modeled and studied mathematically.

3. Vision. MMSM promotes access to knowledge in a democratic and non-profit manner, therefore the journal does not charge authors for publication or access charges for readers, nor does it restrict the free circulation of its articles (however, the source must always be correctly referenced).

In addition, it seeks to value the scientific research produced in Latin America and the Caribbean, offering a showcase for the work of young researchers in the region, without prejudice to the fact that it is a publication available to researchers from all over the world and of all ages.

4. MMSB will publish an annual volume, with three issues per volume, with a publication date in April, August and December of each year.

MMSB will also publish special volumes that can be dedicated to a specific topic or linked to a scientific event.

5. Language scope: Spanish-English.

6. Publication policy and access to content. MMSB has an open access policy, under the principle of free availability, to research products for the general public.

Under the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

7. For authors. it is authorized to establish a copy in institutional or personal repositories, preprint or postprint, as long as the source or institutional site where they were originally published is cited.

8. For readers. the total or partial reproduction of the texts published here is authorized as long as the authorship and full source are duly cited, as well as the electronic address of the publication.

9. The opinions expressed by the authors do not necessarily reflect the position of the publisher, the journal or the Universidad Tecnológica Metropolitana (UTEM).

10. Code of Ethics. the Journal adheres to the Code of the Committee on Publication Ethics (COPE) to discuss and or sanction all matters related to ethical aspects of the publication. See: COPE Principles of Transparency and Best Practices in Academic Publications, available at: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.13>

11. Code of Ethics. Detection or prevention of plagiarism. MMSB uses the University's plagiarism detection system (UTEM) (see <https://www.urkund.com/es/>), in order to safeguard the relevance or originality of the content to be published.

Tabla de contenidos

	AUTOR(ES)	PAÍS	INSTITUCIÓN	TÍTULO
	Fernando Saldaña	MÉXICO	Universidad de Guadalajara	
1	José Ariel Camacho-Gutiérrez	MÉXICO	Universidad Autónoma de Baja California	When optimal is not the best: Cost-effectiveness analysis for HPV epidemic models
	Ignacio Barradas	MÉXICO	Centro de Investigación en Matemáticas	
	Andrei Korobeinikov	CHINA	Shaanxi Normal University	
2	Héctor Rojas-Castro	CHILE	Universidad Católica del Maule	Efecto de una mortalidad diferenciada por rasgos fenotípicos sobre la distribución genotípica: Un modelo impulsivo para el caso mendeliano
	Fernando Córdova-Lepe	CHILE	Universidad Católica del Maule	
3	Eduardo González-Olivares	CHILE	Pontificia Universidad Católica de Valparaíso	Influencia del efecto Allee en las presas y de la colaboración entre los depredadores en un modelo de depredación del tipo Leslie-Gower
	Alejandro Rojas Palma	CHILE	Pontificia Universidad Católica de Valparaíso	
4	José Geiser Villavicencio Pulido	MÉXICO	Universidad Autónoma Metropolitana	Modelación de la propagación de la COVID-19: Contribución prospectiva a las Políticas de salud en México a partir del Ro
	Claudia Nila Luévano	MÉXICO		
	Eduardo Jardón Valadez	MÉXICO	Universidad Autónoma Metropolitana	
	Lidia Ivonne Blásquez Martínez	MÉXICO	Universidad Autónoma Metropolitana	

When optimal is not the best: Cost-effectiveness analysis for HPV epidemic models

Cuando lo óptimo no es lo mejor: análisis de costo-efectividad para modelos epidemiológicos del VPH

Fernando Saldaña^{1,2}, José Ariel Camacho-Gutiérrez³, Ignacio Barradas⁴ and Andrei Korobeinikov⁵

¹ *Departamento de Matemática, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México*

² *Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara, México*

³ *Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Baja California, Baja California, México*

⁴ *Centro de Investigación en Matemáticas, Guanajuato, México*

⁵ *School of Mathematics and Information Science, Shaanxi Normal University, Xián, China*

Reception date of the manuscript: 27/10/2021

Acceptance date of the manuscript: 16/12/2021

Publication date: 30/12/2021

Abstract—This paper aims to evaluate the potential cost-effectiveness of healthcare interventions against human papillomavirus (HPV). For this, we consider a two-sex epidemic model for the transmission dynamics of HPV which includes screening, vaccination of adolescent boys and girls, and vaccination of sexually active adults. We first propose public health policies using constant control parameters and develop a cost-effectiveness analysis (CEA) to identify which intervention delivers the best effectiveness for the money invested. Secondly, we consider time-dependent control parameters and formulate an optimal control problem to obtain time-dependent versions of the interventions. As in the case of constant control parameters, we perform a CEA to investigate the cost-effectiveness of the time-dependent control interventions. Our findings suggest that females' vaccination, including adolescent girls and adult women, is the most cost-effective strategy. We also compare constant against the time-dependent healthcare interventions which are optimal in the sense that they minimize the objective functional of the optimal control problem. The results indicate that time-dependent controls are not always more cost-effective than constant controls.

Keywords—Epidemic model, Optimal control, Cost-effectiveness analysis, HPV, Disease modeling

Resumen— Este artículo tiene como objetivo evaluar el potencial costo y efectividad de las intervenciones sanitarias contra el virus del papiloma humano (VPH). Para ello consideramos un modelo epidemiológico estructurado por sexo para la dinámica de transmisión del VPH en una población heterosexual. Este modelo incluye como controles exámenes de tamizaje, vacunación de niños y niñas antes de su iniciación sexual y vacunación de adultos sexualmente activos. Primero proponemos políticas de salud pública utilizando parámetros de control constante y desarrollamos un análisis de costo-efectividad para identificar qué intervención ofrece la mejor efectividad por el dinero invertido. En segundo lugar, consideramos los parámetros de control dependientes del tiempo y formulamos un problema de control óptimo para obtener versiones dependientes del tiempo de las estrategias de control. Como en el caso de los parámetros de control constante, realizamos un CEA para investigar la rentabilidad de las intervenciones de control dependientes del tiempo. Los resultados sugieren que la vacunación de las mujeres, incluidas las adolescentes y las mujeres adultas, es la estrategia más costo-efectiva. También comparamos las intervenciones sanitarias constantes con las dependientes del tiempo que son óptimas en el sentido de que minimizan el funcional objetivo del problema de control óptimo. Los resultados indican que los controles dependientes del tiempo no siempre son más rentables que los controles constantes.

Palabras clave— Modelos epidemiológicos, control óptimo, análisis de costo-efectividad, VPH, epidemiología matemática

INTRODUCTION

Persistent human papillomavirus (HPV) infection is seen as the most important factor contributing to the development of cervical cancer (Herrera et al., 2020). In 2018, about 311 thousand women died of cervical cancer, 85% of these deaths occurred in low- and middle-income countries (Bray et al., 2018). In Mexico, there were more than 7,800 new cases of cervical cancer and more than 4,100 deaths from this cause (Bray et al., 2018). Vaccination against the human papillomavirus is the basic strategy for primary prevention of cervical cancer. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved three vaccines for the prevention of HPV infection: 9-valent HPV vaccine (Gardasil 9, 9vHPV), quadrivalent HPV vaccine (Gardasil, 4vHPV), and bivalent HPV vaccine (Cervarix, 2vHPV). The three vaccines protect against infection by HPV types 16 and 18, two of the high-risk human papillomaviruses that cause most cervical cancers (about 70%). Gardasil-9 was originally approved for use in males and females aged 9 through 26 years. Nevertheless, in 2018, The U.S. Food and Drug Administration approved a supplemental application for Gardasil 9 expanding the approved use of the vaccine to include women and men aged 27 through 45 years (Levy and Downs, 2019).

Since the introduction of HPV vaccines in 2006, HPV vaccination programs have been implemented in several countries. However, there are large discrepancies in coverage and targeted groups of vaccination strategies among countries (Soe et al., 2018). The vaccination program depends on country-specific factors, such as the economic and geographical constraints as well as the healthcare system organization. In several countries, prophylactic vaccination of pre-adolescent females has been introduced supported by modeled evaluations that have found this intervention to be cost-effective (Bogaards et al., 2015). Vaccination of pre-adolescent males may also be cost-effective if females' coverage is below 50% (Canfell et al., 2012). Therefore, it is important to investigate under which conditions the inclusion of males and adult females into existing vaccination programs is cost-effective.

Identifying interventions which have the potential to reduce substantially the disease burden at the best cost is of paramount importance for decision-makers faced with the choice of resource allocation. A number of mathematical models have been proposed to study the epidemiology of HPV and the development of vaccination strategies, for example, (Allali, 2021; Alsaleh and Gumel, 2014; Bogaards et al., 2011; Elbasha and Dasbach, 2010; Malik et al., 2013; Saldaña and Barradas, 2020; Smith et al., 2011). In this context, the optimal control theory has proven to be a very useful tool to identify optimal and potentially practical disease management strategies (Sharomi and Malik, 2017). In spite of this, to the best of authors' knowledge, only a very few studies have used the optimal control framework to investigate the cost-effectiveness of HPV vaccination programs (Brown and Jane White, 2011; Malik et al., 2016).

Here, we consider a two-sex epidemic model consisting of ordinary differential equations based on the susceptible-infected-vaccinated-susceptible (SIVS) compartmental structure. This model was considered in a previous work (Saldaña et al., 2019), and the optimal, in the sense of

minimizing the number of cervical cancer cases and related diseases in females was found there. In this study, we focus on the use of cost-effectiveness analysis to estimate the costs and health gains of alternative healthcare policies. Our ultimate goal is to prioritize the allocation of resources by identifying policies that have the potential to successfully control HPV infection in an efficient manner for the least resources.

HPV MODEL

To study the transmission dynamics of the HPV in a heterosexual population, we consider a two-sex, compartmental model under the SIVS framework introduced in (Saldaña et al., 2019). Only those HPV strains targeted by the nonavalent HPV vaccine are considered in this study. We classify the sexually active population of variable size $N(t)$ by the gender and the infection status; the subscripts f and m denote the female and male subpopulations, respectively.

Since the majority of HPV cases are asymptomatic, we subdivide the female subpopulation of size $N_f(t)$ into four mutually exclusive compartments: the susceptibles, $S_f(t)$, the vaccinated, $V_f(t)$, and the infectious females unaware, $U_f(t)$, and aware, $I_f(t)$, of their infection, respectively. For the male subpopulation of size $N_m(t)$, we only consider three compartments: the susceptibles, $S_m(t)$, the vaccinated, $V_m(t)$, and the infectious males $I_m(t)$.

The basic assumptions of the model are as follows:

- (i) Individuals enter the sexually active population at a constant rate Λ_k , and leave the population by ceasing sexual activity at a per capita rate μ_k ($k = f, m$).
- (ii) A fraction w_1 of females and a fraction w_2 of males (where $0 \leq w_1, w_2 \leq 1$) are vaccinated before they enter the sexually active class and thus are recruited into their vaccinated compartment. Moreover, the susceptible sexually active females and males are vaccinated at per capita rates u_1 and u_2 , respectively.
- (iii) The vaccine reduces the force of infection by a factor ε with $0 \leq \varepsilon \leq 1$. Thus, the vaccine is absolutely effective when $\varepsilon = 0$ and absolutely ineffective when $\varepsilon = 1$. Therefore, $1 - \varepsilon$ is the vaccine efficacy.
- (iv) The exact duration of vaccine protection is unknown, but clinical trials (Huh et al., 2017) have shown sustained efficacy for at least 5 years. We assume that vaccine-induced immunity wanes at a rate θ ; thus, for $\theta = 0$ the protection is lifelong.
- (v) Females have on average c_f sexual contacts per unit of time. Thus, if h is a transmission probability per contact, then the susceptible females are infected at a rate $c_f h I_m / N_m = \beta_m I_m / N_m$. Analogously, the susceptible males are infected by the unaware infected females at a rate $\beta_f U_f / N_f$ and by the aware infected females at a rate $\tilde{\beta}_f I_f / N_f$. We assume that $0 < \tilde{\beta}_f < \beta_f$, since a female conscious of her infection may take precautions to reduce the probability of transmission.
- (vi) After infection, a fraction p of the infected females may develop symptoms and become aware of their infection, entering the $I_f(t)$ class. The remaining infected females

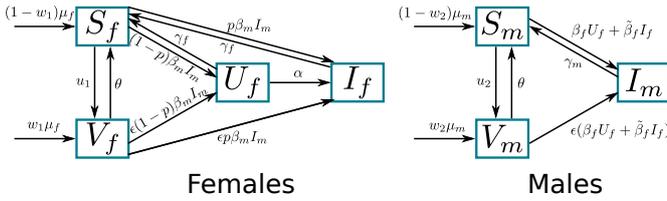


Figure 1: Flow chart of model (1).

move to the unaware class $U_f(t)$. However, the screening allows the unaware infected females to detect their infection and change their status at a rate α .

- (vii) The infected individuals clear the infection naturally at a rate γ_k ($k = f, m$). The existence and magnitude of the naturally acquired protection after HPV infection is still uncertain (Ranjeva et al., 2017). Therefore, we assume no permanent immunity after recovery.

Moreover, since we are interested in the evaluation of several control interventions in a finite time interval $[0, T]$, the host population could be considered as constant. In mathematical terms, we assume $\Lambda_k = r_k N_k$ ($k = f, m$), where the per capita recruitment rate, r_k , is equal to the per capita rate of ceasing sexual activity, μ_k . Please observe that $r_k N_k$ is the total number of individuals recruited into the sexually active population per unit of time. In addition, without loss of generality, we consider a rescaling of our model assuming that $N_f = 1$ and $N_m = 1$. Then, the state variables are expressed as fractions of the populations of each gender and we get the following system of differential equations:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_f &= (1 - w_1)\mu_f - (\beta_m I_m + u_1 + \mu_f)S_f + \gamma_f(U_f + I_f) + \theta V_f, \\
 \dot{U}_f &= (S_f + \varepsilon V_f)(1 - p)\beta_m I_m - (\gamma_f + \alpha + \mu_f)U_f, \\
 \dot{I}_f &= (S_f + \varepsilon V_f)p\beta_m I_m + \alpha U_f - (\gamma_f + \mu_f)I_f, \\
 \dot{V}_f &= w_1\mu_f + u_1 S_f - \varepsilon\beta_m V_f I_m - (\mu_f + \theta)V_f, \\
 \dot{S}_m &= (1 - w_2)\mu_m - (\beta_f U_f + \tilde{\beta}_f I_f + u_2 + \mu_m)S_m + \gamma_m I_m + \theta V_m, \\
 \dot{I}_m &= (\beta_f U_f + \tilde{\beta}_f I_f)(S_m + \varepsilon V_m) - (\gamma_m + \mu_m)I_m, \\
 \dot{V}_m &= w_2\mu_m - (\beta_f U_f + \tilde{\beta}_f I_f)\varepsilon V_m + u_2 S_m - (\mu_m + \theta)V_m.
 \end{aligned} \tag{1}$$

A flow chart depicting the model (1) is shown in Fig. 1. Here all the parameters are assumed to be nonnegative. The intervention measures, namely, the screening and vaccination rates will be called controls and denoted by vector $c = (w_1, w_2, u_1, u_2, \alpha)$. The biologically feasible region for system (1) is

$$\Omega = \{x \in \mathbb{R}_+^7 : S_f + U_f + I_f + V_f = 1, S_m + I_m + V_m = 1\}.$$

Model (1) has a unique disease-free equilibrium state $E_o(c)$ which depends directly on the vector of controls c . The stability properties of $E_o(c)$ are determined by the effective reproduction number $\mathcal{R}_e(c)$.

We remark that the definition of the basic reproduction number, \mathcal{R}_0 , assumes a fully susceptible population and, hence, control measures such as mass vaccination that reduce the number of susceptible individuals in the population should, technically not reduce the value of \mathcal{R}_0 . Therefore, alongside to \mathcal{R}_0 we introduce the effective reproduction number, denoted here as \mathcal{R}_e , which is defined as the actual average number of secondary cases per a primary case. \mathcal{R}_e does not assume

the complete susceptibility of the population; and, therefore, vaccination and other control measures could potentially reduce the value of \mathcal{R}_e . Consequently, in the presence of vaccination, the effective reproduction number can be a better metric for understanding the transmissibility of infectious diseases (Delamater et al., 2019).

Mathematically, both reproduction numbers can be computed via the next-generation operator introduced by Diekmann et al. (Diekmann et al., 1990). Under this approach (see (Saldaña et al., 2019)), we obtain that the effective reproduction number is the geometric mean of the infection transfer from males to females $T_m^f(c)$ and the infection transfer from females to males $T_f^m(c)$, that is,

$$\mathcal{R}_e(c) = \sqrt{T_m^f(c) \cdot T_f^m(c)}. \tag{2}$$

As a consequence of the van den Driessche theorem (Van den Driessche and Watmough, 2002), $\mathcal{R}_e(c)$ is a threshold value and we establish the following result regarding the local stability of the disease-free equilibrium.

Corollary 1 *The disease-free equilibrium $E_o(c)$ of system (1) is locally asymptotically stable for $\mathcal{R}_e(c) < 1$ and unstable for $\mathcal{R}_e(c) > 1$.*

Corollary 1 implies that, if initial infection levels are sufficiently low, reducing and maintaining $\mathcal{R}_e(c) < 1$ ensures disease's elimination. On the contrary, if the value of $\mathcal{R}_e(c)$ is higher than unity, the disease can persist in the population. Fig. 2 illustrates these two possibilities. In Fig. 2(a), we choose screening and vaccination rates that guarantee $\mathcal{R}_e(c) < 1$, so that the infection eventually decreases to zero. On the contrary, in Fig. 2 (b), the screening and vaccination rates are taken equal to zero, thus giving $\mathcal{R}_e(0) > 1$, so the system converges to an endemic equilibrium. Other parameters are fixed with their baseline values in Table 1.

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS FOR CONSTANT CONTROLS

In the following, we carry out a cost-effectiveness analysis to investigate the most cost-effective control strategy against HPV transmission. We propose realistic strategies based on the combination of the five controls incorporated into our model. These strategies are summarized below.

- Strategy S_1 : all controls.
- Strategy S_2 : teenagers' vaccination.
- Strategy S_3 : adults' vaccination.
- Strategy S_4 : females' vaccination.
- Strategy S_5 : males' vaccination.
- Strategy S_6 : teenagers' vaccination and screening.
- Strategy S_7 : adults' vaccination and screening.
- Strategy S_8 : females' vaccination and screening.

Parameter	Range	Mean Value	Units	Source
Vaccine efficacy ($1 - \epsilon$)	[0,9, 1]	0,95	<i>adimensional</i>	(Brisson et al., 2016)
Average duration of vaccine protection ($1/\theta$)	[5, 50]	20	<i>year</i>	(Huh et al., 2017)
Male's transmission rate (β_m)	[0,05, 5]	2,0	year^{-1}	(Brisson et al., 2016)
Unaware females transmission rate (β_f)	[0,05, 5]	2,0	year^{-1}	(Brisson et al., 2016)
Aware females transmission rate ($\tilde{\beta}_f$)	[0,025, 2,5]	0,5	year^{-1}	Assumed
Female's infectious period ($1/\gamma_f$)	[0,83, 2]	1,3	<i>year</i>	(Muñoz et al., 2004)
Male's infectious period ($1/\gamma_m$)	[0,33, 1,2]	0,6	<i>year</i>	(Anic and Giuliano, 2011)
Female fraction that develop symptoms (p)	[0, 1]	0,4	<i>adimensional</i>	Assumed
Female's ceasing sexual activity rate (μ_f)	[0,02, 1]	1/20	year^{-1}	(Malik et al., 2013)
Male's ceasing sexual activity rate (μ_m)	[0,02, 1]	1/25	year^{-1}	(Malik et al., 2013)

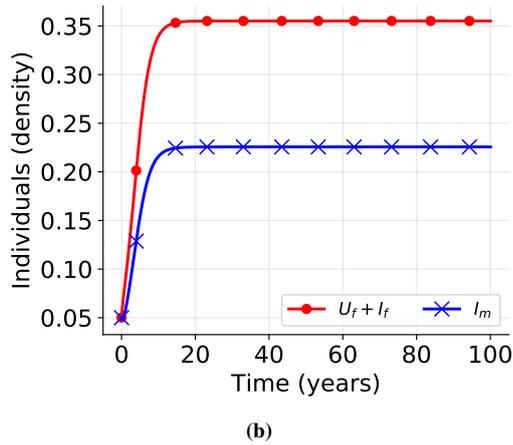
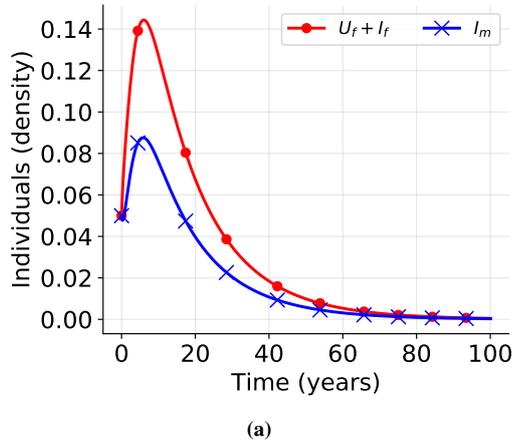
TABLE 1: PARAMETERS OF SYSTEM (1), SAMPLE UNITS AND SOURCE OF ESTIMATION


Figure 2: Prevalence levels for model (1) with $\mathcal{R}_e(c) = 0,9479 < 1$ (a) and $\mathcal{R}_e(c) = 1,4151 > 1$ (b). In case (a) the values of the screening and vaccination rates are $w_1 = 0,1$, $w_2 = 0,07$, $u_1 = 0,05$, $u_2 = 0,03$, and $\alpha = 0,1$. In case (b), the screening and vaccination rates are taken equal to zero. The rest of the parameters are as described in Table 1. The initial conditions are: $S_f(0) = 0,95$, $U_f(0) = 0,03$, $I_f(0) = 0,02$, $V_f(0) = 0$, $S_m(0) = 0,95$, $I_m(0) = 0,05$, $V_m(0) = 0$.

The main objective is to compare the health outcomes of the proposed interventions with respect to their application costs. To this end, we introduce the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), which is usually defined as the additional cost, divided by its additional benefit compared with the next most expensive strategy. Mathematically speaking, for two strategies S_1 and S_2 , the ICER is defined as

$$ICER(S_1, S_2) = \frac{C(S_2) - C(S_1)}{E(S_2) - E(S_1)}, \quad (3)$$

provided that $E(S_1) \neq E(S_2)$. Function $C(\cdot)$ measures the total costs (e.g. intervention cost, cost associated with illness, cost of treatment and monitoring, etc), while function $E(\cdot)$ measures the effectiveness of the intervention using some appropriate health outcome (such as lives saved, total number of infections averted, years of life gained, etc) (Camacho et al., 2019).

We also define the average cost-effectiveness ratio (ACER) for a strategy S as

$$ACER(S) = \frac{C(S)}{E(S)}. \quad (4)$$

The ICER could be interpreted as the additional cost incurred per additional health outcome, and the ACER as the net cost incurred per a unit of health outcome (Bang and Zhao, 2014).

In this study, we measure the effectiveness of the intervention S computing its cumulative level of infection averted using the following functional:

$$E(S) = \int_0^T (U_f(t) - \tilde{U}_f(t)) + (I_f(t) - \tilde{I}_f(t)) dt, \quad (5)$$

where $U_f(t)$ are the infected unaware females for no control scenario at time t and $\tilde{U}_f(t)$ are the infected unaware females under intervention S (analogously for the infected aware females I_f). The functional (5) focuses on the females because they are at a considerable higher risk of developing severe disease (e.g. cervical cancer) after an HPV infection.

To compute the costs, we propose the following functional

$$C(S) = \int_0^T L(S) + B_1 \tilde{U}_f(t) + B_2 \tilde{I}_f(t) dt, \quad (6)$$

where

$$L(S) = A_1(w_1\mu_f + w_2\mu_m) + A_2(u_1\tilde{S}_f(t) + u_2\tilde{S}_m(t)) + A_3\alpha(\tilde{U}_f(t) + \tilde{S}_f(t)). \quad (7)$$

The parameters A_i ($i = 1, 2, 3$) are positive constants associated with the relative costs of vaccination and screening, and parameters B_j ($j = 1, 2$) represent the medical and social costs associated with the illness. The terms $(w_1\mu_f + w_2\mu_m)$ and $(u_1\tilde{S}_f(t) + u_2\tilde{S}_m(t))$ count the number of vaccinations given prior and after sexual initiation, respectively, and $\alpha(\tilde{U}_f(t) + \tilde{S}_f(t))$ counts the number of individuals that are screened.

The costs attributable to the vaccination includes the price of the vaccine, the cost of delivery, as well as other administration associated costs. It is logical to expect that delivering the vaccine to school boys and girls is cheaper than vaccination of the sexually active individuals; hence, $A_1 < A_2$. Since the costs of screening and follow up are uncertain, for simplicity, we assume that $A_3 \approx A_1$; that is, the costs associated with screening and juveniles vaccination are of the same magnitude. Moreover, it is also considered that unaware infected females are at greater risk of developing HPV-induced cervical cancer than aware infected females; therefore, it can be expected that $B_1 \geq B_2$. Under these considerations, as a base case, we assume $A_1 = 1, A_2 = 5, A_3 = 1, B_1 = 15, B_2 = 10$. Moreover, a time horizon of $T = 100$ years is chosen because in this time frame the majority of the benefits and cost of vaccination can be recognized (Elbasha and Dasbach, 2010). To perform a cost-effectiveness analysis, we use the following algorithm:

1. The list of strategies with their corresponding costs and effectiveness is sorted from lowest to highest costs. Let S_A and S_B be the first and the second elements of the sorted list, respectively.
2. The $ACER(S_A)$ of the first element of the list S_A is computed.
3. The $ICER(S_A, S_B)$ between the first two elements of the list S_A, S_B is computed.
4. The following conditions are assessed:
 - If $ICER(S_A, S_B) \leq 0$, then S_A has higher effectiveness than S_B ; hence, we keep S_A and remove S_B .
 - If $ICER(S_A, S_B) \geq ACER(S_A)$, then S_B has higher effectiveness than S_A , but in proportion is less cost-effective than S_A ; hence, we keep S_A and remove S_B .
 - If $0 < ICER(S_A, S_B) < ACER(S_A)$, then S_B has higher effectiveness than S_A and is in proportion more cost-effective than S_A ; hence, we keep S_B and remove S_A .
5. We return to STEP 2 until we find the most cost-effective strategy.

To fairly compare the proposed strategies, we set the values for the screening and vaccination rates in such a way that the value of the effective reproduction number $\mathcal{R}_e(c)$ is the same for all the strategies. Then, we compute the corresponding costs and the total infection averted over the time horizon for each intervention. These data allow us to compute both the ICER and the ACER using the algorithm proposed above and rank the interventions in order of increasing cost-effectiveness ratios. The results are summarized in Table 2.

The results of the cost-effectiveness analysis suggest that the strategy S_4 (female’s vaccination) is the most cost-effective intervention and S_2 (vaccination before sexual initiation) is the strategy with the second-best performance. These results coincide with several studies that have analyzed HPV transmission at the population level finding that vaccination of pre-adolescent girls is both highly effective and highly cost-effective to reduce the disease burden caused by HPV, see Seto et al. (Seto et al., 2012) and the references therein. However, regardless of the independence of the cost function (6) from infected males, the third most cost-effective strategy is S_5 (male’s vaccination). This result is somehow unexpected; however, it could be explained by the fact that for a heterosexual population, the eradication of the infection can be achieved by vaccinating a considerable proportion of a single-sex. On the other hand, the strategy with the worst performance is S_7 (vaccination of sexually active individuals with female’s screening), thus, even assuming a medium duration of protection for the vaccine (20 years), it is plausible to vaccinate individuals before sexual debut avoiding the potential of an HPV infection.

The simulations of the HPV model showing the effects of strategy S_4 , which is the most cost-effective control strategy according to the results in Table 2, are illustrated in Fig. 3. The simulations show that the number of infected individuals decreases to zero after an approximate time of 40 years. Furthermore, the fraction of vaccinated females increases until it reaches a value of 0,62, whereas the fraction of vaccinated males is maintained at zero.

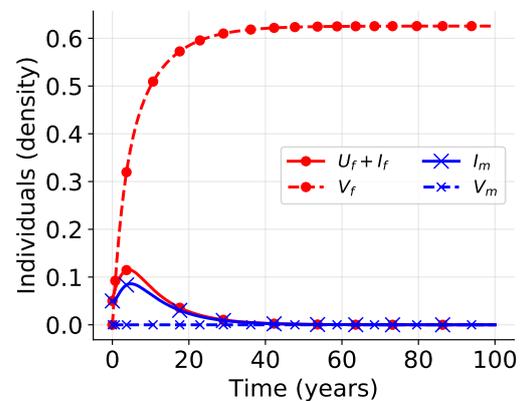


Figure 3: Dynamics of model (1) state variables under intervention S_4 with fixed constant controls $w_1 = 0,3$ and $u_1 = 0,127$

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS FOR OPTIMAL CONTROLS

In the previous sections, we analysed the qualitative properties of the HPV model (1) and performed a cost-effectiveness analysis for constant control policies. Constant control analysis is helpful to understand the mean behavior of the model. However, such a constant control scheme disregards the changing dynamics of the infection and thereby can be a fragile strategy.

For monetary and time resources, as well as disease elimination, it is essential to find the right time and the right

Strategy	$C(S_i)$	$E(S_i)$	Rank
$S_1 (w_1 = 0,03, w_2 = 0,03, u_1 = 0,05, u_2 = 0,05, \alpha = 0,1)$	\$ 70.33	31.77	# 7
$S_2 (w_1 = 0,81 w_2 = 0,81)$	\$ 47.86	31.04	# 2
$S_3 (u_1 = 0,068, u_2 = 0,05)$	\$ 69.07	31.71	# 6
$S_4 (w_1 = 0,3, u_1 = 0,127)$	\$ 49.24	32.43	# 1
$S_5 (w_2 = 0,3, u_2 = 0,119)$	\$ 55.07	31.86	# 3
$S_6 (w_1 = 0,66 w_2 = 0,6, \alpha = 0,4)$	\$ 59.50	31.99	# 5
$S_7 (u_1 = 0,046, u_2 = 0,05, \alpha = 0,2)$	\$ 73.30	32.01	# 8
$S_8 (w_1 = 0,15, u_1 = 0,1, \alpha = 0,3)$	\$ 58.03	32.65	# 4

TABLE 2: CONTROL STRATEGIES WITH FIXED CONSTANT CONTROLS TOGETHER WITH THEIR COSTS (USING (6)) AND CUMULATIVE LEVEL OF INFECTION AVERTED. THE RANKING OF THE STRATEGIES IS ACCORDING TO THE COST-EFFECTIVENESS ALGORITHM. FOR ALL THE STRATEGIES, THE VALUE OF THE EFFECTIVE REPRODUCTION NUMBER IS $\mathcal{R}_e(c) = 0,9$

amount of control administration. Therefore, it is valuable to incorporate time-dependent screening and vaccination into our model and explore the most cost-effective strategy via the optimal control theory.

Including time-dependent controls $c(t) = (w_1(t), w_2(t), u_1(t), u_2(t), \alpha(t))$ and considering

$$S_f = 1 - U_f - I_f - V_f, \quad S_m = 1 - I_m - V_m$$

we obtain the following five-dimensional control model for HPV dynamics:

$$\begin{aligned} \dot{U}_f &= (S_f + \varepsilon V_f)(1 - p)\beta_m I_m - (\gamma_f + \alpha(t) + \mu_f)U_f, \\ \dot{I}_f &= (S_f + \varepsilon V_f)p\beta_m I_m + \alpha(t)U_f - (\gamma_f + \mu_f)I_f, \\ \dot{V}_f &= w_1(t)\mu_f + u_1(t)S_f - \varepsilon\beta_m V_f I_m - (\mu_f + \theta)V_f, \\ \dot{I}_m &= (\beta_f U_f + \tilde{\beta}_f I_f)(S_m + \varepsilon V_m) - (\gamma_m + \mu_m)I_m, \\ \dot{V}_m &= w_2(t)\mu_m - (\beta_f U_f + \tilde{\beta}_f I_f)\varepsilon V_m + u_2(t)S_m - (\mu_m + \theta)V_m. \end{aligned} \tag{8}$$

Here, the controls are subject to constraints

$$0 \leq w_1(t), w_2(t), u_1(t), u_2(t), \alpha(t) \leq 1. \tag{9}$$

The control model (8) is defined on a finite time interval $[0, T]$ and the set of admissible controls, denoted $D(T)$, is defined as the set of all possible Lebesgue measurable functions which for almost all $t \in [0, T]$ satisfy constraints (9).

For an optimal control problem, it is necessary to define a quantitative criterion to evaluate the performance of the admissible controls. In mathematical terms, this quantitative criterion leads to the definition of an objective functional, and an optimal control is one that minimizes (or maximizes) this functional. For the control model (8) and the set of admissible controls $D(T)$, we want to minimize the overall impact of the infection and the level of efforts that would be needed to control the infection over T years. Thus, we consider system (8) together with the following objective functional

$$\begin{aligned} J(c) &= \int_0^T B_1 U_f + B_2 I_f + \\ &\frac{1}{2} (A_1(w_1^2 + w_2^2) + A_2(u_1^2 + u_2^2) + A_3\alpha^2) dt. \end{aligned} \tag{10}$$

It is generally assumed that the quadratic terms penalize high levels of control administration (to avoid costly interventions) because increasing the availability of vaccines and other resources often leads to a waste" (Sharomi and Malik,

2017). Nevertheless, it is important to mention that the sum of weighted squares of the controls is probably the most common form of the objective functional in the literature due to its mathematical convenience. In particular, for functionals of these type, it is possible, by virtue of the Pontryagin maximum principle, to obtain the optimal controls as explicit functions of the state and adjoint variables.

For the sake of simplicity and comparison, in this paper the objective functional (10) considers the sum of weighted squares of the controls and also uses the same weight parameters of the cost function (6).

The general optimal control problem is to find optimal vaccination and screening rates

$$c^* = (w_1^*(t), w_2^*(t), u_1^*(t), u_2^*(t), \alpha^*(t))$$

such that

$$J(c^*) = \min_{c \in D(T)} J(c) \tag{11}$$

subject to the dynamics of the HPV control model (8).

Theorem 4.1 in (Fleming and Rishel, 1975, Chapter III) ensures the existence of an optimal control and the corresponding solution for this problem. Proofs of such statements can be found in (Camacho and Jerez, 2019; Saldaña *et al.*, 2019).

Here, we must clarify the following: (i) Although optimal controls c^* are expected to be more cost-effective than constant controls, this is not known *a priori* because c^* minimize the objective functional (10) and the ICER measures the cost using (6); (ii) The cost function (6) can also be used as an objective functional for the optimal control; however, generally speaking, an optimal control problem could have multiple goals and therefore, the objective functional may include other factors besides costs.

Characterization of the optimal controls

Here, we obtain the optimality system that corresponds to complement the control model (8) with a dual system for adjoint variables. Then, we can achieve the characterization of the optimal controls in terms of the state and adjoint variables.

The Pontryagin maximum principle converts the optimal control problem (11) into a problem of minimizing pointwise

the Hamiltonian

$$\begin{aligned}
 H = & B_1 U_f + B_2 I_f + \frac{1}{2} [A_1 (w_1^2 + w_2^2) + A_2 (u_1^2 + u_2^2) + A_3 \alpha^2] \\
 & + \psi_1 \dot{U}_f + \psi_2 \dot{I}_f + \psi_3 \dot{V}_f + \psi_4 \dot{I}_m + \psi_5 \dot{V}_m
 \end{aligned} \quad (12)$$

with respect to the controls. Here, ψ_i for $i = 1, \dots, 5$ are adjoint variables which satisfy the following system of differential equations:

$$\begin{aligned}
 \dot{\psi}_1 = & -B_1 + [(1-p)\beta_m I_m + \gamma_f + \alpha^* + \mu_f] \psi_1 + (p\beta_m I_m - \alpha^*) \psi_2 \\
 & + u_1^* \psi_3 - \beta_f [(1-I_m - V_m) + \varepsilon V_m] \psi_4 + \beta_f \varepsilon V_m \psi_5, \\
 \dot{\psi}_2 = & -B_2 + (1-p)\beta_m I_m \psi_1 + (p\beta_m I_m + \gamma_f + \mu_f) \psi_2 + u_1^* \psi_3 \\
 & - \tilde{\beta}_f [(1-I_m - V_m) + \varepsilon V_m] \psi_4 + \tilde{\beta}_f \varepsilon V_m \psi_5, \\
 \dot{\psi}_3 = & [(1-p)\psi_1 + p\psi_2] (1-\varepsilon) \beta_m I_m + (\varepsilon \beta_m I_m + u_1^* + \mu_f + \theta) \psi_3, \\
 \dot{\psi}_4 = & -\beta_m ((1-U_f - I_f - V_f) + \varepsilon V_f) [(1-p)\psi_1 + p\psi_2] + \\
 & \varepsilon \beta_m V_f \psi_3 + (\beta_f U_f + \tilde{\beta}_f I_f + \gamma_m + \mu_m) \psi_4 + u_2^* \psi_5, \\
 \dot{\psi}_5 = & (\beta_f U_f + \tilde{\beta}_f I_f) ((1-\varepsilon)\psi_4 + \varepsilon \psi_5) + (u_2^* + \theta + \mu_m) \psi_5,
 \end{aligned} \quad (13)$$

with transversality conditions $\psi_k(T) = 0$ for $k = 1, \dots, 5$. For this control problem, applying the maximum principle from, we obtain the following characterization for the optimal controls:

$$\begin{aligned}
 w_1^*(t) = & \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, -\frac{\mu_f}{A_1} \psi_3(t) \right\} \right\}, \\
 w_2^*(t) = & \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, -\frac{\mu_m}{A_1} \psi_5(t) \right\} \right\}, \\
 u_1^*(t) = & \min \left\{ u_{\max}, \max \left\{ 0, -\frac{1}{A_2} (1-U_f(t) - I_f(t) - V_f(t)) \psi_3(t) \right\} \right\}, \\
 u_2^*(t) = & \min \left\{ u_{\max}, \max \left\{ 0, -\frac{1}{A_2} (1-I_m(t) - V_m(t)) \psi_5(t) \right\} \right\}, \\
 \alpha^*(t) = & \min \left\{ \alpha_{\max}, \max \left\{ 0, \frac{1}{A_3} (\psi_1(t) - \psi_2(t)) U_f(t) \right\} \right\}.
 \end{aligned} \quad (14)$$

The control model (8), the system of differential equations for the adjoints (13) and the control characterization above form the optimality system. The optimality system will allow us to obtain time-dependent versions of the control strategies $S_1 - S_8$. To achieve this, we solve numerically such system using the forward-backward sweep method described in (Lenhart and Workman, 2007, Chapter 4). The time-dependent profiles for the control strategies (denoted $S_i^*(t)$, $i = 1, 2, \dots, 8$) are shown in Fig. 4.

Cost-effectiveness analysis for time-dependent control strategies

Next, we want to determine the most cost-effective of the time-dependent control strategies $S_i^*(t)$ ($i = 1, 2, \dots, 8$) illustrated in Fig. 4. As in the case of constant controls, we need to compare the costs and the effectiveness of the interventions. This is done using the cost-effectiveness algorithm presented in section . The results of this analysis can be found in Table 3.

The results presented in Table 3 indicate that $S_4^*(t)$ is the most cost-effective strategy. This result coincides with the results for the constant control case (see Table 2). Hence, female's vaccination is the intervention with the best performance for control of HPV infection. Nevertheless, for time-dependent control strategies, the second most cost-effective intervention is female's vaccination and screening, $S_8^*(t)$;

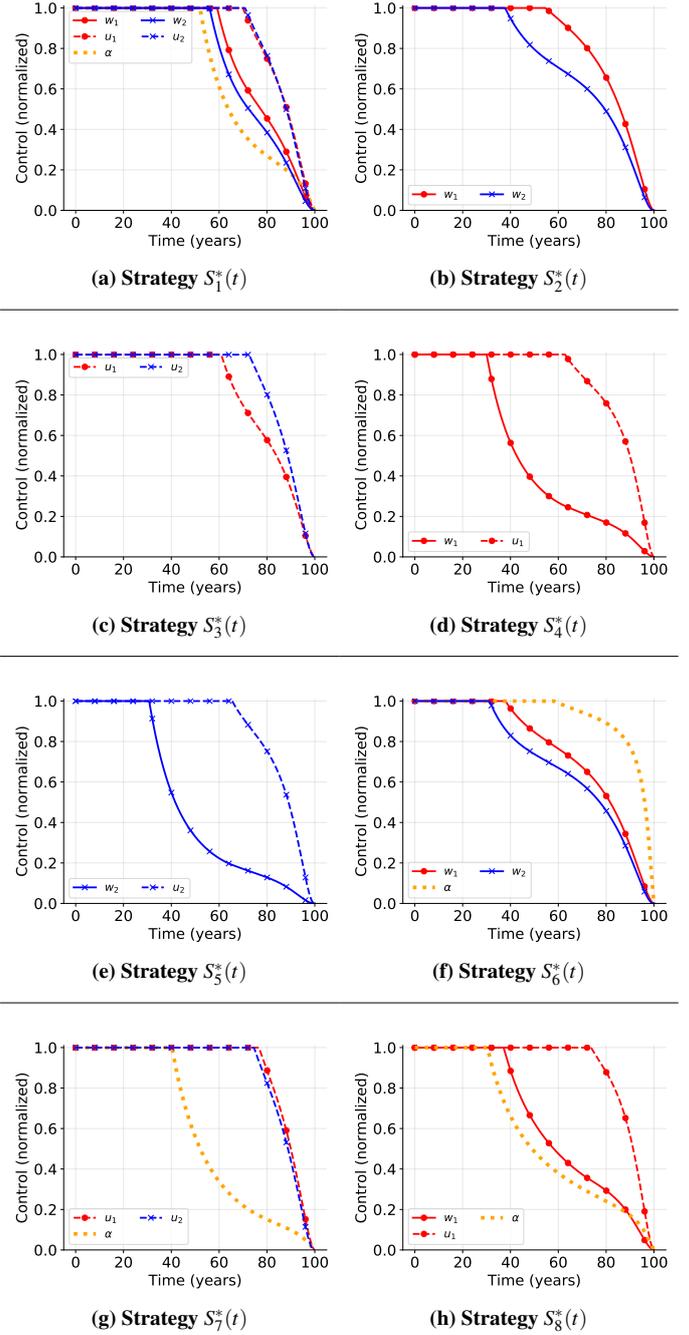


Figure 4: Time-dependent profiles of the control strategies derived from the optimal control problem (11).

Strategy	$C(S_i^*)$	$E(S_i^*)$	Rank
$S_1^*(t)$	\$ 64.48	31.76	#8
$S_2^*(t)$	\$ 48.65	30.86	#3
$S_3^*(t)$	\$ 64.04	31.69	#7
$S_4^*(t)$	\$ 47.92	32.39	#1
$S_5^*(t)$	\$ 53.69	31.82	#4
$S_6^*(t)$	\$ 59.23	31.85	#5
$S_7^*(t)$	\$ 64.36	31.99	#6
$S_8^*(t)$	\$ 50.80	32.61	#2

TABLE 3: COSTS (USING (6)), CUMULATIVE LEVEL OF INFECTION AVERTED, AND RANK ACCORDING TO THE COST-EFFECTIVENESS ALGORITHM FOR THE CONTROL STRATEGIES WITH TIME-DEPENDENT CONTROL STRATEGIES DERIVED FROM (11)

whereas for constant control strategies, vaccination prior to sexual initiation, S_2 , is the second most cost-effective intervention. Therefore, the rankings for the constant and the time-dependent control case differ. Moreover, it is uncertain if the time-dependent control strategies outperforms the constant control strategies as expected. Thus, we use the ICER and ACER to compare constant control strategies S_i (see Table 2) against the time-dependent control strategies $S_i^*(t)$ (see Fig. 4).

First, we compare the most cost-effective control strategies with constant and time-dependent controls, that is, S_4 versus $S_4^*(t)$. For this, we need the following computations:

$$ACER(S_4^*(t)) = \frac{47,92}{32,39} = 1,479,$$

$$ICER(S_4^*(t), S_4) = \frac{49,24 - 47,92}{32,43 - 32,39} = 33,00.$$

These computations imply that $ICER(S_4^*(t), S_4) > ACER(S_4^*(t))$. Hence, although strategy S_4 has higher effectiveness than strategy $S_4^*(t)$, in proportion, S_4 is less cost-effective than $S_4^*(t)$. In particular, the value of $ICER(S_4^*(t), S_4)$ shows a cost saving of \$ 33 for strategy $S_4^*(t)$ over strategy S_4 . Consequently, in this case, the time-dependent control outperform the constant control.

Next, we compare the second most cost-effective constant control strategy S_2 against the second most cost-effective time-dependent control strategy $S_8^*(t)$. The cost-effective ratios are:

$$ACER(S_2) = \frac{47,86}{31,04} = 1,54,$$

$$ICER(S_2, S_8^*(t)) = \frac{50,80 - 47,86}{32,61 - 31,04} = 1,87.$$

Clearly, $ICER(S_2, S_8^*(t)) > ACER(S_2)$. Thus, the comparison shows a cost saving of \$ 1,87 for strategy S_2 over strategy $S_8^*(t)$. Therefore, in this case, the constant control outperform the time-dependent control.

Finally, we compare the third most cost-effective control strategies, that is, S_5 against $S_2^*(t)$. The cost-effectiveness ratios are calculated as follows:

$$ACER(S_2^*(t)) = \frac{48,65}{30,86} = 1,57,$$

$$ICER(S_2^*(t), S_5) = \frac{55,07 - 48,65}{31,86 - 30,86} = 6,42.$$

The comparison between strategies S_5 and $S_2^*(t)$ shows a cost saving of \$ 6,42 for strategy $S_2^*(t)$ over strategy S_5 . Hence, in this case, the time-dependent control outperform the constant control.

On the whole, the intervention with the best performance is the time-dependent strategy $S_4^*(t)$ (see Fig. 5 for the simulations of the HPV model showing the effects of strategy S_4^*). Nevertheless, generally speaking, time-dependent control strategies obtained by the solution of the optimal control problem are not always more cost-effective than constant control strategies.

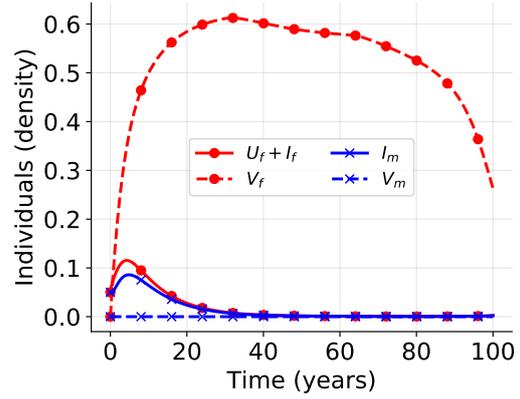


Figure 5: Simulations of the HPV model showing the effects of the time-dependent control strategy $S_4^*(t)$ with optimal controls w_1^* and u_1^* illustrated in Fig. 4 (d).

DISCUSSION AND CONCLUDING REMARKS

Data from clinical trials indicate that HPV vaccines are highly effective in preventing HPV associated diseases. Nevertheless, so far the question whether it is better, in terms of health and cost, to vaccinate females only, males only, or both sexes, remains a controversy. Some studies have shown that males' vaccination alongside females' vaccination, can be cost-effective, particularly if female vaccination coverage is low to moderate and if all potential health benefits of HPV vaccination are considered (Chesson *et al.*, 2011). Moreover, in circumstances where the immunization coverage in females is likely to be low, it is more optimal to vaccinate males than hard-to-reach females. However, in the majority of countries recommending HPV vaccination, the preferred strategy is vaccination of young adolescent girls aged 9-14 (Brisson *et al.*, 2016).

This work aimed to assess the cost-effectiveness of HPV healthcare interventions. We proposed constant control strategies based on combinations of the five controls incorporated in our model and used cost-effectiveness ratios to identify which strategy delivers the best effectiveness for the money invested. Comparisons of the cost-effectiveness of the proposed constant control strategies consistently show that females' vaccination, including pre-adolescent girls and adult women, is the most cost-effective strategy. Then, the next strategy with the best performance is the vaccination of school-boys and -girls before sexual initiation. Furthermore, the third most cost-effective strategy is males' vaccination. This result is unexpected because the cost function (6) does not depend on the presence of HPV infected males. Therefore, a very adequate choice to balance cost and protection is increasing vaccine uptake among all eligible females and extending coverage to high-risk males sub-groups. In general, the aforementioned results are qualitatively similar to the results in previous studies with respect to the finding that including young boys in existing female-only vaccination programs would further decrease HPV associated diseases and is cost-effective (Bogaards *et al.*, 2015; Brown and Jane White, 2011; Elbasha and Dasbach, 2010; Soe *et al.*, 2018). Nevertheless, our results differ from those of (Smith *et al.*, 2011) that suggest that extending HPV vaccination programs to include males will provide some incremental

benefits, but up to three-quarters of the maximum possible vaccination-conferred benefit to males will be achieved by existing female-only vaccination programs.

Secondly, we considered the control parameters to be time-dependent and formulated an optimal control problem. We used the Pontryagin maximum principle to derive the necessary conditions for the optimal control and obtained numerical approximations via the forward-backward sweep method. This allowed us to obtain time-dependent versions of the control strategies. As in the case for constant controls, we used cost-effectiveness ratios to identify the strategy with the best performance to control HPV infection. The results confirm that the females' vaccination is the most cost-effective strategy. For this intervention, the numerical computations (see Fig. 4 (b)) indicate that initially, the vaccination rates should be applied at the maximum level and after approximately half of the time interval, these rates should gradually be reduced reaching zero at the final time. An important limitation of this study is that we simplified the natural history of HPV infection. Hence, several extensions are possible for example, including compartments related to the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer stages in females. Moreover, type-specific HPV infection can also be considered (Elbasha and Dasbach, 2010).

The objective functional (10) of the optimal control problem considers the sum of weighted squares in the controls. This penalizes high levels of control administration but differs from the costs derived from function $C(S)$. Therefore, when comparing constant against time-dependent control policies, it is not known *a priori* which of the strategies is the most cost-effective. Therefore, we used the ICER-ACER methodology to compare constant against time-dependent control strategies that are optimal in the sense that they minimize functional (10). The results indicate that time-dependent controls are not always more cost-effective than constant controls. Therefore, one must be very careful with the election of the objective functional for optimal control problems in epidemiology.

ACKNOWLEDGMENTS

Fernando Saldaña thanks Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), México, for financial support under grant number 331294. JACG acknowledges the CONACyT support via Sistema Nacional de Investigadores.

REFERENCES

- [1] Allali, K. (2021). "Stability analysis and optimal control of hpv infection model with early-stage cervical cancer". *Biosystems*, 199:104321.
- [2] Alsaleh, A. A. and Gumel, A. B. (2014). "Analysis of Risk-Structured Vaccination Model for the Dynamics of Oncogenic and Warts-Causing HPV Types". *Bull. Math. Biol.*, 76(7):1670–1726.
- [3] Anic, G. M. and Giuliano, A. R. (2011). "Genital HPV infection and related lesions in men". *Prev. Med.*, 53:S36–S41.
- [4] Bang, H. and Zhao, H. (2014). "Cost-Effectiveness Analysis: A Proposal of New Reporting Standards in Statistical Analysis". *J. Biopharm. Stat.*, 24(2):443–460.
- [5] Bogaards, J. A., Kretzschmar, M., Xiridou, M., Meijer, C. J. L. M., Berkhof, J., and Wallinga, J. (2011). "Sex-Specific Immunization for Sexually Transmitted Infections Such as Human Papillomavirus: Insights from Mathematical Models". *PLoS Med.*, 8(12):e1001147.
- [6] Bogaards, J. A., Wallinga, J., Brakenhoff, R. H., Meijer, C. J. L. M., and Berkhof, J. (2015). "Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis". *BMJ*, 350:h2016.
- [7] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018). "Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6):394–424.
- [8] Brisson, M., Laprise, J.-F., Chesson, H. W., Drolet, M., Malagón, T., Boily, M.-C., and Markowitz, L. E. (2016). "Health and Economic Impact of Switching From a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States". *J. Natl. Cancer Inst.*, 108(1).
- [9] Brown, V. L. and Jane White, K. A. (2011). "The role of optimal control in assessing the most cost-effective implementation of a vaccination programme: HPV as a case study". *Math. Biosci.*, 231(2):126–134.
- [10] Camacho, A. and Jerez, S. (2019). "Bone metastasis treatment modeling via optimal control". *J. Math. Biol.*, 78(1):497–526.
- [11] Camacho, A., Saldaña, F., Barradas, I., and Jerez, S. (2019). "Modeling public health campaigns for sexually transmitted infections via optimal and feedback control". *Bulletin of mathematical biology*, 81(10):4100–4123.
- [12] Canfell, K., Chesson, H., Kulasingam, S. L., Berkhof, J., Diaz, M., and Kim, J. J. (2012). "Modeling Preventative Strategies against Human Papillomavirus-Related Disease in Developed Countries". *Vaccine*, 30:F157–F167.
- [13] Chesson, H. W., Ekwueme, D. U., Saraiya, M., Dunne, E. F., and Markowitz, L. E. (2011). "The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States". *Vaccine*, 29(46):8443–8450.
- [14] Delamater, P. L., Street, E. J., Leslie, T. F., Yang, Y. T., and Jacobsen, K. H. (2019). "Complexity of the Basic Reproduction Number (\mathcal{R}_0)". *Emerg. Infect. Dis.*, 25(1):1.
- [15] Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., and Metz, J. A. J. (1990). "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations". *J. Math. Biol.*, 28(4):365–382.
- [16] Elbasha, E. H. and Dasbach, E. J. (2010). "Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States". *Vaccine*, 28(42):6858–6867.
- [17] Fleming, W. H. and Rishel, R. W. (1975). *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Springer-Verlag, New York, NY, USA.
- [18] Herrera, L. C., Mantilla, H. A. T., Vega, M. M. Q., Peña, R. B., and Gómez, J. F. C. (2020). "Asociación entre infección por vph, presencia de lesiones intraepiteliales en cuello uterino y factores de riesgo." *Rev Obstet Ginecol Venez*, 80(4):322–331.
- [19] Huh, W. K., Jaura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O.-E., de Andrade, R. P., Ault, K. A., Bartholomew, D., Cestero, R. M., et al. (2017). "Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial". *Lancet*, 390(10108):2143–2159.
- [20] Lenhart, S. and Workman, J. T. (2007). *Optimal Control Applied to Biological Models*. CRC Press.
- [21] Levy, B. and Downs, L. (2019). "The hpv vaccine is now recommended for adults aged 27–45: counselling implications". *OBG Manag*, 31:9–11.
- [22] Malik, T., Imran, M., and Jayaraman, R. (2016). "Optimal control with multiple human papillomavirus vaccines". *J. Theor. Biol.*, 393:179–193.
- [23] Malik, T., Reimer, J., Gumel, A., Elbasha, E. H., and Mahmud, S. (2013). "The impact of an imperfect vaccine and pap cytology". *Math. Biosci. Eng.*, 10(4):1173.
- [24] Muñoz, N., Méndez, F., Posso, H., Molano, M., van den Brule, A. J. C., Ronderos, M., Meijer, C., Muñoz, Á., et al. (2004). "Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results". *J. Infect. Dis.*, 190(12):2077–2087.
- [25] Ranjeva, S. L., Baskerville, E. B., Dukic, V., Villa, L. L., Lazcano-Ponce, E., Giuliano, A. R., Dwyer, G., and Cobey, S. (2017). "Recurring infection with ecologically distinct hpv types can explain high prevalence and diversity". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(51):13573–13578.
- [26] Saldaña, F. and Barradas, I. (2020). "Evaluating the potential of vaccine-induced type replacement for high-risk human papillomaviruses". *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 43(3):1216–1229.

- [27] Saldaña, F., Korobeinikov, A., and Barradas, I. (2019). “Optimal Control against the Human Papillomavirus: Protection versus Eradication of the Infection”. *Abstr. Appl. Anal.*, 2019.
- [28] Seto, K., Marra, F., Raymakers, A., and Marra, C. A. (2012). “The Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccines”. *Drugs*, 72(5):715–743.
- [29] Sharomi, O. and Malik, T. (2017). “Optimal control in epidemiology”. *Ann. Oper. Res.*, 251(1):55–71.
- [30] Smith, M. A., Lew, J.-B., Walker, R. J., Brotherton, J. M. L., Nickson, C., and Canfell, K. (2011). “The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia”. *Vaccine*, 29(48):9112–9122.
- [31] Soe, N. N., Ong, J. J., Ma, X., Fairley, C. K., Latt, P. M., Jing, J., Cheng, F., and Zhang, L. (2018). “Should human papillomavirus vaccination target women over age 26, heterosexual men and men who have sex with men? A targeted literature review of cost-effectiveness”. *Hum. Vaccines Immunother.*, 14(12):3010–3018.
- [32] Van den Driessche, P. and Watmough, J. (2002). “Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission”. *Math. Biosci.*, 180(1):29–48.

Efecto de una mortalidad diferenciada por rasgos fenotípicos sobre la distribución genotípica: un modelo impulsivo para el caso mendeliano.

Effect of a differentiated mortality by phenotypic traits on genotypic distribution: an impulsive model for the Mendelian case.

Héctor Rojas-Castro¹ and Fernando Córdova-Lepe¹

¹ *Departamento de Matemática, Física y Estadística, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile*

Fecha de recepción del manuscrito: 30/10/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 08/12/2021

Fecha de publicación: 30/12/2021

Resumen—Una población diploide, cerrada, panmíctica y que admite un modelo de crecimiento malthusiano es compartimentada según su genotipo, para un locus en específico, en tres subpoblaciones: dos homocigotas y una heterocigota. Bajo el supuesto de que la población se extrae alternando tiempos constantes de veda con instantes de captura comparativamente más cortos, se modela impulsivamente las frecuencias genotípicas de cada subpoblación, suponiendo que cada genotipo expresa una característica fenotípica que diferencia las tasas de mortalidad por captura. A partir de este modelo se obtienen resultados respecto de la distribución genotípica a largo plazo.

Palabras clave—distribución genotípica, mortalidad diferenciada, ecuaciones diferenciales impulsivas, modelo matemático genético

Abstract—A diploid, closed, panmictic population that supports a Malthusian growth model is compartmentalized according to its genotype, for a specific locus, into three subpopulations: two homozygous and one heterozygous. Under the assumption that the population is extracted by alternating constant closure times with comparatively shorter capture instants, the genotype frequencies of each subpopulation are impulsively modeled, assuming that each genotype expresses a phenotypic characteristic that differentiates the mortality rates per capture. From this model, results are obtained regarding the long-term genotypic distribution.

Keywords—genotypic distribution, differentiated mortality, impulsive differential equations, genetic mathematical model

INTRODUCCIÓN

La variabilidad genética y la pérdida de biodiversidad resulta un tema de particular interés para biólogos y genetistas que enfocan sus esfuerzos en la conservación -ver Allendorf y Luikart (2007)-. Es así como una gran cantidad de estudios han puesto su atención en la diversidad genética de poblaciones concretas y proponen, o buscan poner a prueba, distintas estrategias de manejo, con el fin de que el acervo genético de la población, y con ello su diversidad, se mantenga, o se recupere -ver Benevides et al. (2014); Leary et al. (1993); Li et al. (2013); Siler et al. (2014)-.

En cuanto a la conservación de la biodiversidad a nivel genético, ya es sabido -ver González y Mena (1994)- que

uno de los principales factores que influyen en la pérdida de variabilidad genética es la selección (no necesariamente natural) que favorece a los individuos más aptos, e implícitamente a su información genética, pudiendo esta última ser transmitida (como alelos y siguiendo las leyes de la genética mendeliana) a las generaciones siguientes en mayor proporción que la que es propia de los individuos menos aptos -ver Templeton (2006)-.

El presente trabajo tiene como objeto de estudio una población, que consideraremos como un recurso natural autorregenerativo, la cual es capturada y extraída periódicamente, a intervalos constantes y muy breves de tiempo. La variabilidad genética se expresa a través de las frecuencias genotípicas, y se estudia su comportamiento al paso del tiempo,

considerando la explotación de este recurso como un proceso de selección, en el sentido evolutivo, tal como se plantea en Beacham (1983); Ricker (1980, 1982), y donde se establece, además, que el método de extracción puede facilitar la captura de ciertos individuos que manifiestan determinadas características fenotípicas, convirtiéndose en un tipo de selección que favorece a los individuos que son más difíciles de capturar, o que son descartados por el método empleado para llevar a cabo la extracción.

Los procesos de pesca son un muy buen ejemplo de la situación que se busca describir. En ellos, el método usado en el proceso de pesca puede ser más efectivo en algunos individuos que en otros, en función de ciertas características, particularmente relacionadas con el tamaño.

En Hindar *et al.* (1991); Silliman (1975); Sandlund y Naesje (1989) se pueden revisar ejemplos de diferentes poblaciones de peces que experimentan cambios en su variabilidad genética a causa de los procesos de captura y su manejo.

En la búsqueda de la simplicidad del modelo matemático que se establecerá, se supondrá que el proceso de extracción tiene dos escalas de tiempo diferentes. Por un lado, un intervalo de tiempo sin capturas (por ejemplo, una veda), donde la población aumenta naturalmente y, por otro lado, un breve período de cosecha que se modela como un pulso -ver Córdova *et al.* (2012)-. Para la primera escala, el crecimiento de la población se modela mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, considerando para ello las frecuencias genotípicas, mientras que, dado que las capturas tienen una duración considerablemente más corta, los instantes en que esta se lleva a cabo serán considerados pulsos (a intervalos constantes de tiempo) dentro de la dinámica. Esto determina un segundo sistema discreto de ecuaciones, el que definirá la segunda escala de tiempo. Por lo tanto, la dinámica de las frecuencias genotípicas se modelará mediante el acoplamiento de los dos sistemas de ecuaciones que acabamos de mencionar, es decir, se modelará mediante un sistema impulsivo -ver Haddad *et al.* (2006); Samoilenko y Perestyuk (1995)-.

EL MODELO

Consideremos una población cerrada, diploide y panmíctica, que obedece a un modelo de crecimiento maltusiano. Las letras A y a denotarán los dos posibles alelos para un locus específico dado, sin que esto implique, necesariamente, que existe algún tipo de dominancia entre ellos. De esta manera, es posible compartimentar la población en tres tipos de individuos por genotipo para el locus en estudio: AA , Aa y aa .

Las funciones $P_{AA}(t)$, $P_{Aa}(t)$ y $P_{aa}(t)$ representan las abundancias de las respectivas subpoblaciones genotípicas en el instante t . Por lo tanto, $P(t) = P_{AA}(t) + P_{Aa}(t) + P_{aa}(t)$ corresponde a la abundancia de la población total.

Las *frecuencias genotípicas* -ver Templeton (2006)- corresponden a la proporción relativa de los genotipos existentes en una población, es decir, $P_{AA}(\cdot)/P(\cdot)$, $P_{Aa}(\cdot)/P(\cdot)$ y $P_{aa}(\cdot)/P(\cdot)$, que denotamos respectivamente por $x(\cdot)$, $y(\cdot)$ y $z(\cdot)$. Notemos que $x(t) + y(t) + z(t) = 1$ para todo t .

De manera similar, las *frecuencias alélicas* son las frecuencias de cada alelo específico, respecto del conjunto de posibles alelos para un locus dado -ver Templeton (2006)-.

TABLA 1: PROPORCIÓN DE DESCENDIENTES PERTENECIENTES A CADA SUBPOBLACIÓN GENOTÍPICA

Tipo	Apareos	AA	Aa	aa
$AA \times AA$	$(q/P)P_{AA}P_{AA}$	1	0	0
$AA \times Aa$	$(q/P)P_{AA}P_{Aa}$	1/2	1/2	0
$AA \times aa$	$(q/P)P_{AA}P_{aa}$	0	1	0
$Aa \times AA$	$(q/P)P_{Aa}P_{AA}$	1/2	1/2	0
$Aa \times Aa$	$(q/P)P_{Aa}P_{Aa}$	1/4	1/2	1/4
$Aa \times aa$	$(q/P)P_{Aa}P_{aa}$	0	1/2	1/2
$aa \times AA$	$(q/P)P_{aa}P_{AA}$	0	1	0
$aa \times Aa$	$(q/P)P_{aa}P_{Aa}$	0	1/2	1/2
$aa \times aa$	$(q/P)P_{aa}P_{aa}$	0	0	1

Si $f_A(t)$ y $f_a(t)$ son las frecuencias alélicas para los alelos A y a , respectivamente, en el instante t , entonces es posible calcularlas como:

$$\begin{cases} f_A(t) = x(t) + \frac{1}{2}y(t) = \frac{1}{2}(x(t) + 1 - z(t)) \\ f_a(t) = z(t) + \frac{1}{2}y(t) = \frac{1}{2}(z(t) + 1 - x(t)), \end{cases} \quad (1)$$

Claramente, f_A y f_a tienen valores en el intervalo $[0, 1]$, y suman la unidad.

Abundancia de las subpoblaciones genotípicas

Dado un par de progenitores en la población, los individuos de su progenie pueden formar parte de cualquiera de los grupos genotípicos AA , Aa o aa que se están considerando, en función de las leyes de Mendel -ver Templeton (2006)-.

La Tabla 1 resume un método de conteo que nos permite distribuir a los descendientes entre los subgrupos genotípicos descritos, dependiendo del subgrupo de sus padres, donde $q = \rho/2$, con ρ el número de apareamientos en los que puede participar un individuo.

Con base en la Tabla 1, es posible calcular el número de apareos que generan descendencia con algún genotipo dado. Denotemos por h_{AA} (respectivamente h_{Aa} o h_{aa}) al número de apareos que generan descendientes de genotipo AA (respectivamente Aa o aa). Así,

$$h_{AA} = \frac{q}{P} \left(P_{AA}^2 + \frac{1}{2}P_{AA}P_{Aa} + \frac{1}{2}P_{AA}P_{Aa} + \frac{1}{4}P_{Aa}^2 \right),$$

que, usando (1), se puede reescribir como

$$h_{AA} = \frac{q}{P} \left(P_{AA} + \frac{1}{2}P_{Aa} \right)^2 = qf_A^2P. \quad (2)$$

De manera análoga, obtenemos

$$h_{Aa} = \frac{q}{P} 2 \left(P_{AA} + \frac{1}{2}P_{Aa} \right) \left(P_{aa} + \frac{1}{2}P_{Aa} \right) = 2qf_Af_aP \quad (3)$$

y

$$h_{aa} = \frac{q}{P} \left(P_{aa} + \frac{1}{2}P_{Aa} \right)^2 = qf_a^2P. \quad (4)$$

Luego, si v es el número promedio de descendientes por apareamiento y μ es la tasa de mortalidad natural de la población, entonces el número de individuos incorporados a cada subgrupo genotípico, por unidad de tiempo, será:

$$\begin{cases} P'_{AA}(t) = v h_{AA}(t) - \mu P_{AA}(t), \\ P'_{Aa}(t) = v h_{Aa}(t) - \mu P_{Aa}(t), \\ P'_{aa}(t) = v h_{aa}(t) - \mu P_{aa}(t). \end{cases} \quad (5)$$

Reemplazando (2), (3) y (4) en (5), y definiendo $\alpha = v \cdot q$, se da lugar al siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} P'_{AA}(t) = \alpha f_A^2(t)P(t) - \mu P_{AA}(t), \\ P'_{Aa}(t) = 2\alpha f_A(t)f_a(t)P(t) - \mu P_{Aa}(t), \\ P'_{aa}(t) = \alpha f_a^2(t)P(t) - \mu P_{aa}(t). \end{cases} \quad (6)$$

Nótese que a partir del sistema (6), obtenemos $P' = P'_{AA} + P'_{Aa} + P'_{aa} = (\alpha - \mu)P$, lo que da cuenta del carácter maltusiano supuesto para la abundancia de la población.

Frecuencia de las subpoblaciones genotípicas

Nos interesa conocer cómo varían en el tiempo las frecuencias genotípicas de la población. Como $x(\cdot) = P_{AA}(\cdot)/P(\cdot)$, tenemos que $P^2(t)x'(t)$ es igual a $P'_{AA}(t)P(t) - P_{AA}(t)P'(t)$, $t \geq 0$. Sustituyendo P'_{AA} por la primera igualdad en (6), obtenemos que $x'(t) = \alpha f_A^2(t) - \alpha x(t)$. Y procediendo de forma análoga para $y(\cdot)$ y $z(\cdot)$, se obtiene el sistema:

$$\begin{cases} x'(t) = \alpha [f_A^2(t) - x(t)], \\ y'(t) = \alpha [2f_A(t)f_a(t) - y(t)], \\ z'(t) = \alpha [f_a^2(t) - z(t)], \end{cases} \quad (7)$$

donde $f_A(\cdot)$ y $f_a(\cdot)$, como funciones de $x(\cdot)$, $y(\cdot)$ y $z(\cdot)$, están dadas por (1), mientras que α es la constante definida en (6).

Un modelo para la captura diferenciada por genotipo

Como se explicó anteriormente, la población supuesta se considera como un recurso de consumo humano. Una parte de ella es capturada en instantes que forman una secuencia uniformemente distribuida, por ejemplo, lo que ocurre con una población de peces cuya captura y extracción se hace entre cierres consecutivos de igual duración (vedas). En atención al modelo matemático final que se busca establecer, supongamos que el número de individuos capturados por unidad de tiempo es diferente para cada una de las subpoblaciones genotípicas, P_{AA} , P_{Aa} y P_{aa} , entendiéndose que cada genotipo expresa una característica fenotípica que facilita o dificulta la captura. Se pueden encontrar algunos ejemplos de esta situación en Smith (1994).

Consideraremos las siguientes hipótesis:

- (a) *Captura impulsiva entre vedas*: supondremos que las capturas ocurren en momentos que forman una sucesión creciente de instantes $\{t_k\}$ igualmente espaciados, es decir, $t_{k+1} - t_k = \tau$, para algún $\tau > 0$ y para cada $k \geq 0$.

Los tiempos de captura así definidos (a intervalos constantes de tiempo), obedecen a razones de conservación, pues permiten entregar al recurso extraído algún espacio de tiempo en el cual recuperarse, y, por otra parte, a razones económicas, que están relacionadas con la necesidad de capturar determinadas cantidades del recurso en tiempos breves. Algunos trabajos que desarrollan la necesidad y el sentido de una captura de este tipo son: Clark (1990), Córdova y Pinto (2002), Córdova et al. (2012).

- (b) *La Hipótesis de Schaefer*: en cada subpoblación genotípica, con capturabilidad diferenciada, asumimos que la extracción por unidad de biomasa es proporcional al esfuerzo de pesca ejercido en cada instante de captura. El esfuerzo de captura se denota mediante el parámetro E , y corresponde a un indicador de los insumos del proceso de producción, que es común a toda la población y que se diferencia en cada subpoblación genotípica únicamente por la capturabilidad de cada una de ellas -ver Clark (1990)-.

Con base en estas hipótesis, obtenemos que en la k -ésima extracción, el número de individuos de cada subpoblación genotípica, inmediatamente después (esto es, en el límite a t_k por la derecha), viene dado por:

$$\begin{cases} P_{AA}(t_k^+) = (1 - q_1 E)P_{AA}(t_k), \\ P_{Aa}(t_k^+) = (1 - q_2 E)P_{Aa}(t_k), \\ P_{aa}(t_k^+) = (1 - q_3 E)P_{aa}(t_k), \end{cases} \quad (8)$$

donde cada coeficiente q_i , $i \in \{1, 2, 3\}$, se interpreta como una medida de la capturabilidad (determinada por las características fenotípicas que cada genotipo manifiesta) de los individuos con genotipo AA , Aa y aa , respectivamente. Así, $q_1 E P_{AA}(t_k)$ corresponderá al número de individuos pertenecientes a la subpoblación genotípica P_{AA} que son capturados en el instante t_k , de modo que $P_{AA}(t_k^+) = P_{AA}(t_k) - q_1 E P_{AA}(t_k) = (1 - q_1 E)P_{AA}(t_k)$. De manera análoga, obtenemos expresiones para $P_{Aa}(t_k^+)$ y $P_{aa}(t_k^+)$.

Teniendo en cuenta lo anterior, tenemos que $P(t_k^+) = (1 - q_1 E)P_{AA}(t_k) + (1 - q_2 E)P_{Aa}(t_k) + (1 - q_3 E)P_{aa}(t_k)$. Y cuando $q = q_1 = q_2 = q_3$, tenemos $P(t_k^+) = (1 - qE)P(t_k)$, que da cuenta de la versión estándar de las hipótesis de Schaefer, recientemente explicadas.

Ahora, introduciendo el cambio de variables $x(\cdot) = P_{AA}(\cdot)/P(\cdot)$, $y(\cdot) = P_{Aa}(\cdot)/P(\cdot)$ y $z(\cdot) = P_{aa}(\cdot)/P(\cdot)$, obtenemos

$$\begin{cases} x(t_k^+) = Q_1 x(t_k) / \{Q_1 x(t_k) + Q_2 y(t_k) + Q_3 z(t_k)\}, \\ y(t_k^+) = Q_2 y(t_k) / \{Q_1 x(t_k) + Q_2 y(t_k) + Q_3 z(t_k)\}, \\ z(t_k^+) = Q_3 z(t_k) / \{Q_1 x(t_k) + Q_2 y(t_k) + Q_3 z(t_k)\}, \end{cases} \quad (9)$$

donde $Q_i = 1 - q_i E$, $i \in \{1, 2, 3\}$. Las expresiones q_i , $i \in \{1, 2, 3\}$, son conocidas como *coeficiente de capturabilidad*. Por lo tanto, vamos a nombrar a cada expresión Q_i , $i \in \{1, 2, 3\}$, como *coeficiente de resistencia a la captura*, que puede interpretarse como una medida de la población que no

es capturada, y que por ende permanece luego del proceso de captura. Claramente, $Q_i \in [0, 1]$, para todo $i \in \{1, 2, 3\}$, y su valor depende únicamente del coeficiente de captura q_i y el esfuerzo de captura E . En términos de este coeficiente de resistencia a la captura, se presentarán los principales resultados de este trabajo.

Las expresiones en (9) representan las frecuencias genotípicas para cada genotipo del locus de interés en el instante t_k^+ , es decir, exactamente después del proceso de captura y retiro. Después de este instante, la dinámica está definida por el sistema ordinario (7), hasta el instante t_{k+1} donde se vuelve a llevar a cabo el proceso de captura.

Los pares de ecuaciones (6)-(8) y (7)-(9) son ejemplos de ecuaciones diferenciales impulsivas a tiempos de impulso fijos.

Notemos que existen modelos de pesquería impulsivos en que los tiempos de impulso no están predeterminados -ver Castro-Santis *et al.* (2016)-.

RESULTADOS PRINCIPALES

Una técnica utilizada para estudiar los sistemas impulsivos, es considerar algún mapeo estroboscópico discreto asociado. A partir de la dinámica de este mapeo, es posible analizar e interpretar la dinámica del sistema impulsivo original. Para entender el efecto que tienen las capturas en el sistema (7) - (9), queremos encontrar un mapeo estroboscópico que vincule el valor de una solución $(x(\cdot), y(\cdot), z(\cdot))$, en un instante t_k , con su valor en el tiempo sucesor t_{k+1} .

Para lo anterior, es necesario considerar los siguientes resultados preliminares:

Lema 1 *Las frecuencias alélicas $f_A(\cdot)$ y $f_a(\cdot)$, definidas en (1), son constantes como funciones del tiempo.*

Demostración 1 *Sabemos que $f_A(t) = x(t) + (1/2)y(t)$, $t \geq 0$, ver (1). Entonces $f'_A(t) = x'(t) + (1/2)y'(t)$. De las dos primeras igualdades en (7), obtenemos:*

$$\begin{aligned} \alpha^{-1} f'_A(t) &= f_A^2(t) - x(t) + \frac{1}{2}(2f_A(t)f_a(t) - y(t)) \\ &= f_A^2(t) + f_A(t)f_a(t) - (x(t) + \frac{1}{2}y(t)) \\ &= f_A(t)(f_A(t) + f_a(t)) - f_A(t) = 0. \end{aligned}$$

Por lo tanto, se concluye que $f_A(\cdot)$ es constante y, por ende, $f_a(\cdot)$ también es constante.

Nota 1 *El Lema 1 ofrece una demostración alternativa al primero de los resultados que forman parte del denominado principio de Hardy-Weinberg -ver Templeton (2006)-.*

Lema 2 *La solución $(x(t), y(t), z(t))$, $t \geq 0$, de (7), con condición inicial igual a (x_0, y_0, z_0) , viene dado por:*

$$\begin{cases} x(t) = f_A^2(1 - e^{-\alpha t}) + x_0 e^{-\alpha t}, \\ y(t) = 2f_A f_a(1 - e^{-\alpha t}) + y_0 e^{-\alpha t}, \\ z(t) = f_a^2(1 - e^{-\alpha t}) + z_0 e^{-\alpha t}. \end{cases} \quad (10)$$

Demostración 2 *Nótese que, haciendo uso del Lema 1, las expresiones en (7) corresponden a un sistema diferencial de tres ecuaciones lineales no homogéneas y desacopladas, con coeficientes constantes. Por lo tanto, su solución es inmediata.*

Nota 2 *Observemos que si $t \rightarrow \infty$, obtenemos asintóticamente el segundo resultado planteado en el principio de Hardy-Weinberg -ver Templeton (2006)-.*

Ahora, considerando estos dos resultados, podemos buscar el mapeo estroboscópico descrito anteriormente. Por (10), para $t \in (t_k, t_{k+1}]$, tenemos:

$$x(t) = \left(x(t_k^+) + \frac{1}{2}y(t_k^+) \right)^2 (1 - e^{-\alpha(t-t_k)}) + x(t_k^+) e^{-\alpha(t-t_k)}.$$

Evaluando en $t = t_{k+1}$ e identificando $u_j = u(t_j)$, $u_j^+ = u(t_j^+)$, para todo $j \geq 0$ y $u \in \{x, y, z\}$, obtenemos:

$$x_{k+1} = \left(x_k^+ + \frac{1}{2}y_k^+ \right)^2 (1 - e^{-\alpha\tau}) + x_k^+ e^{-\alpha\tau}. \quad (11)$$

Considerando las expresiones como (11) para las variables y y z , y además los pulsos definidos en (9), se tiene que:

$$\begin{cases} x_{k+1} \sigma_k^2 = (Q_1 x_k + \frac{1}{2}Q_2 y_k)^2 (1 - e^{-\alpha\tau}) + Q_1 x_k \sigma_k e^{-\alpha\tau}, \\ y_{k+1} \sigma_k^2 = \begin{cases} 2(Q_1 x_k + \frac{1}{2}Q_2 y_k)(Q_3 z_k + \frac{1}{2}Q_2 y_k)(1 - e^{-\alpha\tau}) \\ + Q_2 y_k \sigma_k e^{-\alpha\tau}, \end{cases} \\ z_{k+1} \sigma_k^2 = (Q_3 z_k + \frac{1}{2}Q_2 y_k)^2 (1 - e^{-\alpha\tau}) + Q_3 z_k \sigma_k e^{-\alpha\tau}, \end{cases} \quad (12)$$

donde $\sigma_k = Q_1 x_k + Q_2 y_k + Q_3 z_k$, $k \geq 0$.

Ahora, usando $y_{k+1} = 1 - x_{k+1} - z_{k+1}$, el sistema (12) se puede reescribir con una dimensión menor como:

$$\begin{cases} x_{k+1} = F(x_k, z_k), \\ z_{k+1} = G(x_k, z_k), \end{cases} \quad (13)$$

donde $F, G : \Delta \rightarrow \Delta$ están definidas por:

$$\begin{aligned} F(x, z) &= \begin{cases} \frac{1}{4} \left(\frac{(2Q_1 - Q_2)x_k + Q_2(1 - z_k)}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2} \right)^2 (1 - p) \\ + \left(\frac{Q_1 x_k}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2} \right) p, \end{cases} \\ G(x, z) &= \begin{cases} \frac{1}{4} \left(\frac{(2Q_3 - Q_2)z_k + Q_2(1 - x_k)}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2} \right)^2 (1 - p) \\ + \left(\frac{Q_3 z_k}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2} \right) p, \end{cases} \end{aligned} \quad (14)$$

con $\Delta = \{(x, z) / x \geq 0, z \geq 0, x + z \leq 1\}$, $p = e^{-\alpha\tau}$ y $\tau = t_{k+1} - t_k$.

Claramente, el mapeo (13) está bien definido. Como $x_k + y_k + z_k = 1$, para todo $k \geq 0$, es muy sencillo demostrar que $F(x, z) \geq 0$, $G(x, z) \geq 0$ y $F(x, y) + G(x, y) \leq 1$.

Ahora bien, observemos que para cada punto $P(x^*, z^*) \in \Delta$, es posible asociar la línea:

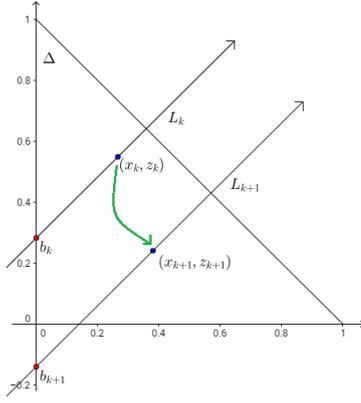


Figura 1: Ejemplo de la relación entre la dinámica bidimensional $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ y la dinámica unidimensional $\{b_k\}_{k \geq 0}$

$$L : z = x + b(x^*, z^*), \quad \text{where } b(x^*, z^*) = z^* - x^*. \quad (15)$$

Es decir, la recta de pendiente unitaria que contiene al punto P , y cuya intersección con la ordenada z es el punto $(0, b(x^*, z^*))$.

Así, dada una trayectoria $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ definida por el mapeo (13), y habiendo definido que $b_k = b(x_k, z_k)$ para cada $k \geq 0$, podemos considerar las rectas paralelas:

$$L_k : z = x + b_k \quad \text{y} \quad L_{k+1} : z = x + b_{k+1}.$$

Entonces, basado en (15) y (14), obtenemos que $b_k = z_k - x_k$, mientras que

$$b_{k+1} = z_{k+1} - x_{k+1} = \frac{Q_3 z_k - Q_1 x_k}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2},$$

dando lugar a la sucesión de interceptos $\{b_k\}_{k \geq 0}$, cuyo comportamiento nos permitirá estudiar la dinámica definida por el sistema (13), a partir de una dinámica unidimensional, como se muestra en la Figura 1.

En orden a cumplir este objetivo, consideremos el siguiente lema:

Lema 3 Considere la función $\Phi : \Delta \rightarrow \mathbb{R}$ definida por:

$$\Phi(x, z) = (Q_3 - Q_2)z(1 - z + x) - (Q_1 - Q_2)x(1 - x + z) \quad (16)$$

Entonces, dado $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ una trayectoria de (13), se afirma que:

- (i) $b_{k+1} > b_k$, si y solo si $\Phi(x_k, z_k) > 0$.
- (ii) $b_{k+1} < b_k$, si y solo si $\Phi(x_k, z_k) < 0$.
- (iii) Si (x^*, z^*) es un punto fijo de (13), entonces $\Phi(x^*, z^*) = 0$.

Demostración 3 Siendo $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ una trayectoria de (13). La diferencia $b_{k+1} - b_k$ se puede calcular como

$$\begin{aligned} & b_{k+1} - b_k \\ &= \frac{Q_3 z_k - Q_1 x_k}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2} - (z_k - x_k) \\ &= \frac{Q_3 z_k - Q_1 x_k - (z - x)[(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2]}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2} \\ &= \frac{(Q_3 - Q_2)z_k - (Q_1 - Q_2)x_k - (z - x)[(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k]}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2} \\ &= \frac{(Q_3 - Q_2)z_k(1 - z_k + x_k) - (Q_1 - Q_2)x_k(1 - x_k + z_k)}{(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2}. \end{aligned}$$

Luego, usando el hecho de que $(Q_1 - Q_2)x_k + (Q_3 - Q_2)z_k + Q_2$ es igual a $Q_1 x_k + Q_3 z_k + Q_2(1 - x_k - z_k)$, y que es positivo para todo $k \geq 0$, resulta sencillo demostrar que el signo de $\Phi(x_k, z_k) = (Q_3 - Q_2)z_k(1 - z_k + x_k) - (Q_1 - Q_2)x_k(1 - x_k + z_k)$ es el mismo signo de $b_{k+1} - b_k$, para cada par (x_k, z_k) en la trayectoria de (13). Por lo tanto, se deducen los puntos (i), (ii) y (iii) del Lema 3.

Igual capturabilidad para todas las subpoblaciones genotípicas

Supongamos que la estrategia de extracción no hace ninguna diferencia en la capturabilidad de los individuos, siendo igualmente probable capturar a cualquiera de ellos, independiente del grupo genotípico al que pertenece. Es decir, incorporamos al sistema (13) el supuesto de que $q_1 = q_2 = q_3$. Este hecho es equivalente, en términos de los coeficientes de resistencia de captura, a suponer que $Q_1 = Q_2 = Q_3$. Utilizaremos este último hecho, con el fin de facilitar el cálculo y la interpretación de los resultados que se obtendrán. De esta manera, el sistema (13) se puede reescribir como:

$$\begin{cases} x_{k+1} &= \frac{1}{4}(x_k + 1 - z_k)^2(1 - p) + px_k, \\ z_{k+1} &= \frac{1}{4}(z_k + 1 - x_k)^2(1 - p) + pz_k p, \end{cases} \quad (17)$$

obteniendo el siguiente resultado:

Teorema 1 Supongamos $Q_1 = Q_2 = Q_3$. Entonces, dada una condición inicial (x_0, z_0) , cada solución $(x(t), z(t))$, $t \geq 0$, del sistema (13) satisface que $f_A(\cdot)$ y $f_a(\cdot)$, definidas en (1), son constantes. Además $x_\infty = (f_A(0))^2$ y $z_\infty = (f_a(0))^2$, donde el subíndice ∞ indica el límite cuando $k \rightarrow +\infty$.

Demostración 4 Usando el resultado expuesto en el Lema 1 tenemos que en cada intervalo $(t_k, t_{k+1}]$, $k \geq 0$, las frecuencias alélicas son constantes. Además, usando (1), tenemos que:

$$f_A(t_k) = \frac{1}{2}(x_k + 1 - z_k) \quad \text{and} \quad f_a(t_k) = \frac{1}{2}(z_k + 1 - x_k).$$

Entonces, el sistema (17) se puede reescribir como:

$$\begin{cases} x_{k+1} &= f_A^2(t_k)(1 - p) + px_k, \\ z_{k+1} &= f_a^2(t_k)(1 - p) + pz_k. \end{cases} \quad (18)$$

Pero, haciendo uso de las igualdades expuestas en este último sistema, podemos notar que para todo $k \geq 0$ se cumple que:

$$\begin{aligned}
 f_A(t_{k+1}) &= \frac{1}{2} [x_{k+1} + 1 - z_{k+1}] \\
 &= \begin{cases} \frac{1}{2} [f_A^2(t_k)(1-p) + (x_k)p + 1 \\ -f_A^2(t_k)(1-p) - (z_k)p] \end{cases} \\
 &= \frac{1}{2}(1-p)[f_A(t_k) - f_a(t_k) + 1] + f_A(t_k)p \\
 &= (1-p)f_A(t_k) + f_A(t_k)p \\
 &= f_A(t_k).
 \end{aligned}$$

De manera análoga, es posible probar que $f_a(t_{k+1}) = f_a(t_k)$, para todo $k \geq 0$. Es decir, las frecuencias alélicas son constantes en la sucesión $\{t_k\}_{k \geq 0}$. Luego, definiendo las constantes $f_A = f_A(0)$ y $f_a = f_a(0)$, el sistema (18) se puede reescribir como:

$$\begin{cases} x_{k+1} = f_A^2(1-p) + px_k, \\ z_{k+1} = f_a^2(1-p) + pz_k. \end{cases} \quad (19)$$

Así, resolviendo cada una de las ecuaciones en diferencias que forman parte del sistema (19) obtenemos:

$$\begin{cases} x_k = (1-p^k)f_A^2 + x_0p^k, \\ z_k = (1-p^k)f_a^2 + z_0p^k. \end{cases}$$

Para finalmente, calculando el límite cuando $k \rightarrow +\infty$ ($0 < p < 1$), demostrar el Teorema.

Nota 3 El resultado probado en el Teorema 1 implica que, si no hay diferencia en la resistencia a la captura entre cada subpoblación genotípica, entonces el principio de Hardy-Weinberg sigue siendo válido, a pesar de que hemos considerado un proceso de captura.

Capturabilidad diferenciada para una subpoblación homocigota

Supongamos que la capturabilidad en una de las subpoblaciones homocigotas es diferente a la capturabilidad del resto de las subpoblaciones genotípicas. Sin pérdida de generalidad, podemos considerar que la subpoblación con genotipo *aa* (homocigoto) es la que tiene una capturabilidad diferente (la situación para el genotipo *AA* es totalmente análoga). Este mismo supuesto, en términos de coeficiente de resistencia a la captura, implica que $Q_1 \neq Q_1$. Por lo tanto, al definir $\eta = Q_3/Q_1$, el sistema (13) se representa de la siguiente manera:

$$\begin{cases} x_{k+1} = \frac{1}{4} \left(\frac{1+x_k-z_k}{1+(\eta-1)z_k} \right)^2 (1-p) + \left(\frac{x_k}{1+(\eta-1)z_k} \right) p, \\ z_{k+1} = \frac{1}{4} \left(\frac{1+x_k-z_k}{1+(\eta-1)z_k} \right)^2 (1-p) + \left(\frac{\eta z_k}{1+(\eta-1)z_k} \right) p, \end{cases} \quad (20)$$

mientras que la función Φ , definida en (16), se puede reescribir como:

$$\Phi_{1,2}(x, z) = (Q_3 - Q_1)z(1 - z + x).$$

En orden a obtener los puntos fijos del sistema (20), debemos resolver el sistema de ecuaciones $x_k = x_{k+1}$ y $z_k = z_{k+1}$. Según el Lema 3, una condición necesaria para que un punto $(x^*, z^*) \in \Delta$ sea un punto fijo es que $\Phi_{1,2}(x^*, z^*) = 0$. Entonces, los puntos fijos del sistema (20) están en la línea $z = 0$, o $z = x + 1$. Por lo tanto, los puntos fijos del sistema (20) son:

$$P_x(1, 0), P_z(0, 1) \text{ and } P \left(\frac{p-\eta}{\eta-1}, \frac{p-1}{\eta-1} \right).$$

Sin embargo, el punto P se descarta porque no está en el dominio de definición Δ del mapeo discreto (13). De hecho, si $\eta > 1$, entonces $(p-1)/(\eta-1) < 0$, descartando automáticamente el punto P . Por otro lado, si $0 < \eta < 1$, podemos notar que:

- Si $\eta < p$, entonces $(p-\eta)/(\eta-1) < 0$.
- Si $\eta = p$, entonces $(p-\eta)/(\eta-1) = 0$ y $(p-1)/(\eta-1) = 1$, que corresponde a un punto ya existente.
- Si $\eta > p$, entonces $(p-\eta)/(\eta-1) + (p-1)/(\eta-1)$ es igual a $(2p-\eta-1)/(\eta-1)$, que es mayor que 1.

Así, los únicos puntos fijos posibles para el sistema (20) son $P_x(1, 0)$ y $P_z(0, 1)$. Entonces, si las trayectorias de (20) convergen a un punto, este punto debe ser P_x o P_z , lo que lleva al siguiente resultado:

Teorema 2 Supongamos $Q_1 = Q_2$ y $Q_3 \neq Q_1$. Entonces, las trayectorias $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ del sistema (13) son convergentes y se tiene que $(x_{+\infty}, z_{+\infty}) = (1, 0)$ si $Q_3 < Q_1$, mientras que $(x_{+\infty}, z_{+\infty}) = (0, 1)$ si $Q_3 > Q_1$. Donde el subíndice ∞ indica el límite cuando $k \rightarrow +\infty$.

Demostración 5 Para una mejor comprensión de la demostración, se invita al lector a tener siempre a la vista la Figura 1.

Supongamos $Q_3 < Q_1$. Entonces $\Phi_{1,2}(x, z) = (Q_3 - Q_1)z(1 - z + x) < 0$, $\forall (x, y) \in \Delta$. Por lo tanto, la sucesión de interceptos $\{b_k\}_{k \geq 0}$ es una sucesión estrictamente decreciente que está acotada inferiormente por $b(1, 0) = -1$, por lo tanto, es convergente.

Sea b_∞ el límite de sucesión $\{b_k\}$. Si $b_\infty > -1$, entonces los puntos de acumulación de la trayectoria $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$, definida por el mapeo (20) pertenecen al segmento de recta $I_\infty = L_\infty \cap \Delta$, donde $L_\infty : z = x + b_\infty$.

Consideremos (x_ω, z_ω) algunos de estos puntos de acumulación. Luego, por el mapeo continuo (20), el punto (x_ω^1, z_ω^1) , el iterado de (x_ω, z_ω) , es también un punto de acumulación. Pero, si $(x_\omega^1, z_\omega^1) \neq (x_\omega, z_\omega)$, entonces $b(x_\omega^1, z_\omega^1) < b(x_\omega, z_\omega) = b_\infty$. Por lo tanto, $(x_\omega^1, z_\omega^1) \notin I_\infty$, lo que contradice el hecho de que es un punto de acumulación, de modo que $(x_\omega^1, z_\omega^1) = (x_\omega, z_\omega)$, es decir, (x_ω, z_ω) es un punto fijo, que no puede ser otro que $P_x(1, 0)$.

De manera análoga, se demuestra que si $Q_3 > Q_1$, entonces cada trayectoria $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ del sistema (20) converge a $P_z(0, 1)$.

Nota 4 El resultado anterior es totalmente análogo para el supuesto $Q_3 = Q_2$ y $Q_1 \neq Q_3$, obteniendo conclusiones equivalentes para las trayectorias de los sistemas (13), ver Tabla 2.

Nota 5 El resultado presentado en el Teorema 2 implica que, bajo las hipótesis asumidas, la pérdida de variabilidad genética para el locus en estudio es absoluta, fijándose en la población uno de los alelos y perdiéndose el otro, generando así una población totalmente homocigota para el locus considerado.

Capturabilidad diferenciada para la subpoblación heterocigota

Supongamos que la capturabilidad de la subpoblación heterocigota es diferente a la capturabilidad de las otras subpoblaciones genotípicas (homocigotas). Es decir, en términos del coeficiente de resistencia a la captura, consideramos el caso en el que $Q_1 = Q_3$ y $Q_2 \neq Q_1$. Bajo este supuesto, el sistema (13) se puede reescribir como:

$$\begin{cases} x_{k+1} = \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{4} \left(1 + \frac{x-z}{(1-\eta)(x+z)+\eta} \right)^2 (1-p) \\ + \left(\frac{x}{(1-\eta)(x+z)+\eta} \right) p, \end{array} \right. \\ z_{k+1} = \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{4} \left(1 - \frac{x-z}{(1-\eta)(x+z)+\eta} \right)^2 (1-p) \\ + \left(\frac{z}{(1-\eta)(x+z)+\eta} \right) p, \end{array} \right. \end{cases} \quad (21)$$

donde $\eta = Q_2/Q_1$, mientras que la función Φ , definida en (16), se define como:

$$\Phi_{1,3}(x, z) = (Q_2 - Q_1)(x - z)(1 - (x + z)) \quad (22)$$

De manera similar a lo que se hizo en la sección anterior, es posible obtener los puntos fijos del sistema (21), haciendo uso de los resultados expuestos en el Lema 3, de lo que se concluye, para este caso particular, que los puntos fijos buscados están en la recta $z = x$ o en la recta $z = 1 - x$. Sustituyendo estas relaciones en el sistema (21) y calculando las soluciones del sistema de ecuaciones $x_k = x_{k+1}$ y $z_k = z_{k+1}$, obtenemos los siguientes puntos fijos:

$$P_x(1, 0), P_z(0, 1) \text{ and } \hat{P}(\hat{x}, \hat{x}),$$

donde

$$\hat{x} = \frac{\sqrt{(\eta^2 + 2\eta + 1)p^2 + (2\eta^2 - 12\eta + 2)p + \eta^2 + 2\eta + 1} + (-\eta - 1)p + 3\eta - 1}{8\eta - 8}$$

De esta forma, podemos llegar al siguiente resultado:

Teorema 3 Supongamos que $Q_1 = Q_3$ y $Q_2 \neq Q_1$. Si $k \rightarrow \infty$, entonces las trayectorias $\{(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ del sistema (21), con condición inicial igual a (x_0, z_0) , son convergentes a: (a) $P_x(1, 0)$, si $Q_2 < Q_1$ y $x_0 > z_0$, (b) $P_z(0, 1)$, si $Q_2 < Q_1$ y $x_0 < z_0$, (c) $\hat{P}(\hat{x}, \hat{x})$, si $x_0 = z_0$, y (d) $\hat{P}(\hat{x}, \hat{x})$, si $Q_2 > Q_1$.

Demostración 6 En razonamiento y técnica, la demostración del Teorema 3 es análoga a la del Teorema 2. Por lo tanto, suponiendo $Q_1 = Q_3$ y $Q_2 < Q_1$, es simple demostrar $(x, z) \in \Delta$, luego $\Phi_{1,3}(x, z) = (Q_2 - Q_1)(xz)(1 - (x + z))$, definido en (22), es siempre negativo si $x > z$ y siempre positivo si $x < z$, de donde se concluyen los puntos (a) y (b).

La recta $z = x$ es invariante bajo el mapeo (21). Ahora, es fácil probar que dada una condición inicial en la línea $z = x$, entonces el sistema (21) se convierte en un sistema unidimensional, para el cual las trayectorias son acotadas y monótonas, por lo tanto, son convergentes. Además, las trayectorias son convergentes a \hat{P} (único punto fijo), que se describe anteriormente, mediante lo cual se prueba el punto (c).

Finalmente, tenemos que si $Q_2 > Q_1$, entonces $\Phi_{1,3}(x, z) = (Q_2 - Q_1)(xz)(1 - (x + z))$ es positivo cuando $x < z$ y negativo cuando $x > z$. Así, la sucesión de interceptos $\{b(x_k, z_k)\}_{k \geq 0}$ converge a 0, para cada condición inicial (x_0, z_0) . Usando este hecho, y el punto (c) ya probado, es posible concluir (d).

Nota 6 El último resultado implica, en términos biológicos, que si la capturabilidad de la subpoblación heterocigota es mayor que la de las otras subpoblaciones, o equivalentemente, su coeficiente de resistencia a la captura es menor, entonces se produce una pérdida total de variabilidad genética para el locus en estudio, excepto cuando las frecuencias genotípicas iniciales son iguales para cada subpoblación homocigota (situación poco común en el contexto biológico). Además, si la capturabilidad de la subpoblación heterocigota es menor, entonces la variabilidad genética en la población permanece y las frecuencias genotípicas convergen a las coordenadas de \hat{P} .

EJEMPLOS NUMÉRICOS

En esta sección, algunos ejemplos numéricos sobre el comportamiento de las trayectorias del sistema (13) son presentados, con el fin de apoyar el análisis que en las secciones anteriores se llevó a cabo. En las simulaciones que se presentan a continuación, se supone, para todas ellas, que $\alpha = 0, 3$ y $\tau = 2$, por lo tanto $p = e^{-\alpha\tau}$ será aproximadamente 0,5488.

Igual de capturabilidad para todas las subpoblaciones genotípicas

Para ejemplificar el caso en el que la porción de individuos capturados en cada instante de captura es igual para cada subpoblación genotípica, hemos considerado, a modo de ejemplo, los casos en los que el coeficiente de resistencia a la captura (Q_i) es 0,3, 0,5, 0,7 y 0,9, cada uno de ellos con una condición inicial diferente. Estas simulaciones se presentan en la Figura 2.

En cada gráfico se puede ver claramente la convergencia de las trayectorias. Además, es posible observar que la trayectoria se mueve en una sola línea recta, de acuerdo con el hecho de que si $Q_1 = Q_2 = Q_3$, entonces, la función Φ , definida en (16), es idénticamente cero.

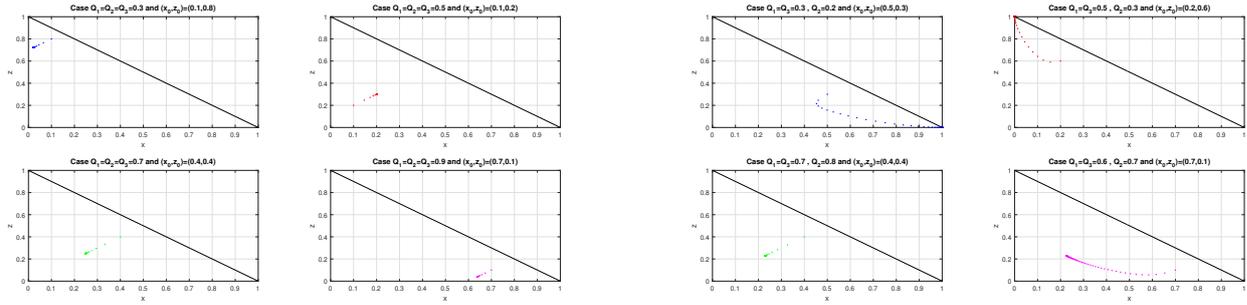


Figura 2: Igualdad de captura para todas las subpoblaciones genotípicas

Figura 4: Capturabilidad diferenciada para la subpoblación heterocigota

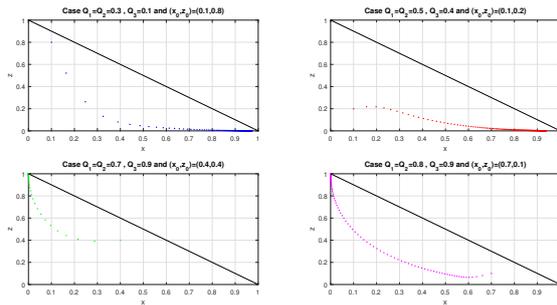


Figura 3: Capturabilidad diferenciada para una subpoblación homocigota

ciones para los valores de Q_1 , Q_2 y Q_3 , dados por las tuplas: $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 3, 0, 2, 0, 3)$, $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 5, 0, 3, 0, 5)$, $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 7, 0, 8, 0, 7)$ y $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 6, 0, 7, 0, 6)$. Los gráficos de estas trayectorias se presentan en la Figura 4.

Cada gráfico corresponde a una situación diferente de las descritas en el Teorema 3. Así, es posible observar que en los casos en que $Q_2 < Q_1$, la convergencia de las trayectorias del sistema (13) depende de la condición inicial, y que estas convergen hacia el punto $(1, 0)$ si $x_0 > z_0$ y al punto $(0, 1)$ cuando $x_0 < z_0$. Por otro lado, es posible notar la convergencia de las trayectorias a un punto de la recta $z = x$ en los casos en que el punto de inicio está en esta recta, o en los casos en que $Q_2 > Q_1$.

Capturabilidad diferenciada para una subpoblación homocigota

Para el caso en el que la capturabilidad de una de las subpoblaciones homocigotas es diferente a la capturabilidad de las dos subpoblaciones genotípicas restantes, se han considerado los casos en los que los coeficientes de resistencia a la captura tienen los siguientes valores: $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 3, 0, 3, 0, 1)$, $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 5, 0, 5, 0, 4)$, $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 7, 0, 7, 0, 9)$ y $(Q_1, Q_2, Q_3) = (0, 8, 0, 8, 0, 9)$, con las mismas condiciones iniciales para cada uno de ellos, dando lugar a las simulaciones de la Figura 3.

En cada gráfico se observa que ocurre lo demostrado en el Teorema 2, siendo las trayectorias convergentes al punto $(1, 0)$ en los casos en que $Q_3 < Q_1$ y al punto $(0, 1)$ en aquellos casos donde $Q_3 > Q_1$. Además, las trayectorias que se muestran gráficamente permiten darnos cuenta que, de hecho, al considerar la recta de pendiente uno, en la que se ubica cada punto de la trayectoria, entonces los interceptos de esta recta con el eje z , corresponden efectivamente a una sucesión acotada y decreciente si $Q_3 < Q_1$ (y creciente cuando $Q_3 > Q_1$), argumento esencial en la demostración del Teorema 2.

Capturabilidad diferenciada para la subpoblación heterocigota

Finalmente, el caso en el que la capturabilidad de la subpoblación heterocigota (Aa) es diferente de la capturabilidad de las dos subpoblaciones genotípicas restantes, lo que en términos de coeficiente de resistencia a la captura sería $Q_1 = Q_3$ y $Q_2 \neq Q_1$, es ejemplificado considerando cuatro puntos iniciales diferentes y, también, diferentes combina-

DISCUSIÓN

Considerando los supuestos bajo los cuales se planteó el modelo (7), tenemos que los resultados obtenidos del estudio del sistema (13) indican claramente que cualquier tipo de captura impulsiva (en intervalos de tiempo igualmente espaciados) donde las tasas de captura difieren según el genotipo considerado, provocan, en la gran mayoría de los casos, una pérdida absoluta de la variabilidad genética para el locus en estudio, fijando uno de los dos posibles alelos, y generando así, una población mayoritariamente homocigota, para este locus en particular. Incluso, este hecho es independiente del valor τ , que está asociado con el tiempo transcurrido entre un instante de captura y el siguiente.

Varios autores citados a lo largo de este artículo -ver Beaucham (1983); Hindar et al. (1991); Ricker (1980); Sandlund y Naesje (1989); Silliman (1975)- han obtenido resultados similares en sus investigaciones. Los procesos de captura pueden influir en la variabilidad genética de las poblaciones, y por lo tanto, aumentar el número de individuos que tienen una característica fenotípica particular, resultado del genotipo favorecido con el proceso de captura (menos capturado).

Sin embargo, a pesar de los resultados evidentes en términos biológicos; el estudio del sistema (13) revela un escenario en el que la pérdida de variabilidad genética no es absoluta. Las trayectorias del sistema (21), un caso particular del sistema (13), pueden converger a un punto distinto de $(1, 0)$ y $(0, 1)$, situaciones en las que se fija un alelo y se genera entonces una pérdida absoluta de la variabilidad genética para el locus en estudio. Esta posible situación es de particular interés si se piensa en buscar algún tipo de estrategia de captura que no tenga un fuerte impacto sobre la variabilidad genética

TABLA 2: RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS

	Casos	Teorema	$(x_{\infty}, y_{\infty}, z_{\infty})$
1	$Q_1 = Q_2 = Q_3$	Teorema 1	$(f_A^2(0), 2f_A(0)f_a(0), f_a^2(0))$
2	$Q_3 < Q_2 = Q_1$	Teorema 2	$(1, 0, 0)$
3	$Q_1 < Q_2 = Q_3$	Teorema 2 (análogo)	$(0, 0, 1)$
4	$Q_1 = Q_2 < Q_3$	Teorema 2	$(0, 0, 1)$
5	$Q_3 = Q_2 < Q_1$	Teorema 2 (análogo)	$(1, 0, 0)$
6	$Q_2 < Q_1 = Q_3$	Teorema 3	$(1, 0, 0)$ if $x_0 > z_0$ $(0, 0, 1)$ if $x_0 < z_0$
7	$Q_1 = Q_3 < Q_2$	Teorema 3	$(\hat{x}, 1 - 2\hat{x}, \hat{x})$
8	$Q_1 < Q_2 < Q_3$	Probado	$(0, 0, 1)$
9	$Q_1 < Q_3 < Q_2$	Abierto	
10	$Q_2 < Q_1 < Q_3$	Abierto	
11	$Q_2 < Q_3 < Q_1$	Abierto	
12	$Q_3 < Q_1 < Q_2$	Abierto	
13	$Q_3 < Q_2 < Q_1$	Probado	$(1, 0, 0)$

de la población que se extraerá, y se presenta bajo el supuesto de que la resistencia a la capturabilidad en la subpoblación heterocigota es mayor que la de las otras dos subpoblaciones genotípicas (homocigotos). Es decir, en términos del modelo, cuando $Q_2 > Q_1$ y $Q_1 = Q_3$. Bajo este supuesto, el sistema converge a un punto, que llamamos (\hat{x}, \hat{x}) , en el que las frecuencias genotípicas para los genotipos AA y aa, respectivamente, x y z , son iguales y puede ser calculadas por medio de la expresión:

$$\hat{x} = \frac{\sqrt{(\eta^2 + 2\eta + 1)p^2 + (2\eta^2 - 12\eta + 2)p + \eta^2 + 2\eta + 1} + (-\eta - 1)p + 3\eta - 1}{8\eta - 8}$$

donde $\eta = Q_2/Q_1 > 1$.

Además, podemos darnos cuenta de que si η tiende a 1 (por la derecha), en otras palabras, los valores de Q_1, Q_2 y Q_3 son cada vez más similares, entonces \hat{x} tienden a 1/4, siendo este número el valor al que convergería x (frecuencia genotípica para el genotipo AA) en una población en *Equilibrio de Hardy-Weinberg* -ver Templeton (2006)- con condición inicial (x_0, z_0) en la recta $z = x$. Así, el punto $(hat{x}, hat{x})$ pasaría a formar parte de una especie de versión alternativa del *Equilibrio de Hardy-Weinberg*, cuya diferencia con el punto real $(1/4, 1/4)$ depende de qué tan lejos esté η del valor 1. De manera similar, tenemos que si η tiende a infinito, entonces \hat{x} tiende a 1/2, lo que implica que la frecuencia genotípica para el genotipo aa, z , tiende a 1/2 también. Entonces, como $x + y + z = 1$, tenemos que y , la frecuencia genotípica para el heterocigoto Aa tiende a cero, ¿será posible proporcionar una interpretación biológica a este resultado?

La Tabla 2 resume los principales resultados obtenidos en este trabajo. Nótese que si los coeficientes de resistencia a la captura son los mismos para todas las subpoblaciones genotípicas (Caso 1), entonces las frecuencias genotípicas convergen hasta un punto que, eventualmente, permite mantener la variabilidad genética de la población (para el locus en estudio). Esta sería una versión impulsiva del *Principio de Hardy-Weinberg*.

Por otro lado, observamos que, si la capturabilidad de una de las subpoblaciones homocigotas es diferente a la de las subpoblaciones genotípicas restantes, entonces la población tendrá una pérdida absoluta de variabilidad genética para el

locus considerado, independiente de las condiciones de abundancia al inicio del proceso de captura (Casos 2, 3, 4 y 5 de la Tabla 2).

También cabe señalar que el suponer que la capturabilidad de la población heterocigota es diferente a la de las dos subpoblaciones homocigotas restantes, implicará una pérdida absoluta de variabilidad genética y la fijación de un alelo en la población cuando el coeficiente de resistencia a la captura sea menor para la subpoblación heterocigota. En este caso, el alelo que se fija dependerá de la condición inicial presente en la población al momento de iniciar el proceso de captura, y será simplemente el más abundante en ese momento (Caso 6). Sin embargo, existe un escenario donde se mantiene la variabilidad genética, y corresponde al caso donde la población heterocigota es menos capturada, o equivalentemente, cuando su coeficiente de resistencia a la captura es mayor (Caso 7).

Los casos del 8 al 13 de la Tabla 2 dan cuenta de la situación donde los coeficientes de resistencia a la captura son diferentes para todas las subpoblaciones genotípicas. Esta situación, aún no completamente explorada, da un resultado trivial, que corresponde a los casos donde $Q_1 < Q_2 < Q_3$ y $Q_3 < Q_2 < Q_1$, y en los cuales las frecuencias genotípicas convergen a $(0, 0, 1)$ y $(1, 0, 0)$ respectivamente. La prueba de esto pasa únicamente por el estudio de los signos de la función Φ definida en (16). Los otros casos se consideran problemas abiertos, que podrían estudiarse en un trabajo posterior.

Finalmente, es de suma importancia tener en cuenta que las ecuaciones a partir de las cuales se generan los modelos estudiados en este trabajo, surgen de una serie de fuertes supuestos sobre la dinámica poblacional total, así como sobre su comportamiento a nivel genético. Por ejemplo, el supuesto de que la población total presenta un crecimiento maltusiano, aunque facilita los cálculos, es un supuesto que aleja nuestro modelo de lo absolutamente real. Lo mismo ocurre cuando se asume categóricamente las *leyes de Mendel*, ignorando el hecho de que los genotipos de la descendencia en realidad obedecen a un proceso aleatorio, que, en el contexto de la genética de poblaciones, se conoce como deriva génica.

Al respecto, la inclusión de la deriva génica en los modelos propuestos, entendida como el efecto estocástico producido por el muestreo aleatorio en la reproducción, que puede generar pérdida de alelos por azar y no solo por selección natural, podría ser un factor determinante para los resultados asociados al comportamiento de las trayectorias de los sistemas descritos en este trabajo. Por tanto, una continuación natural de lo presentado en este artículo sería incluir el efecto de la deriva génica, como proceso estocástico, en los sistemas deducidos y estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Allendorf, F. y Luikart, G. (2007). *Conservation and the Genetics of Populations*, volumen 1. Blackwell.

[2] Beacham, T. (1983). *Variability in size and age at sexual maturity of American plaice and yellowtail flounder in the Canadian Maritimes Region of the northwest Atlantic Ocean*, volumen 1. Canadian Technical Report of Fisheries and Aquatic Sciences.

[3] Benevides, E., Vallinoto, M., Fetter Filho, A., de Souza, J., Silva-Oliveira, G., Freitas, M., Ferreira, B., Hostim-Silva, M., Bertoncini, A., Blanchard, F., y Torres, R. (2014). "When physical oceanography meets population genetics: The case study of the genetic/evolutionary discontinuity in the endangered goliath grouper (*epinephelus itajara*);

- perciformes: Epinephelidae) with comments on the conservation of the species". *Biochemical Systematics and Ecology*, 56:255–266.
- [4] Castro-Santis, R., Córdova-Lepe, F., y Chambio, W. (2016). "An impulsive fishery model with environmental stochasticity. feasibility". *Mathematical Biosciences*, 277:71–76.
- [5] Clark, C. (1990). *Mathematical Bioeconomics: The Optimal Management of Renewable Resources*, volumen 1. John Wiley & Sons.
- [6] Córdova, F., Del Valle, R., y Robledo, G. (2012). "A pulse fishery model with closures as function of the catch: Conditions for sustainability". *Mathematical Biosciences*, 239(1):169–177.
- [7] Córdova, F. y Pinto, M. (2002). "Bioeconomía matemática, explotación y preservación". *CUBO, A Mathematical Journal*, 4(1):49–54.
- [8] González, E. y Mena, J. (1994). "Análisis cualitativo de un modelo de pesquerías de acceso abierto". *Investigaciones Marinas*, 22:3–11.
- [9] Haddad, W., Chellaboina, V., y Nersesov, S. (2006). *Impulsive and Hybrid Dynamical Systems: Stability Dissipativity and Control*, volumen 1. Princeton University Press.
- [10] Hindar, K., Ryman, N., y Utter, F. (1991). "Genetic effects of cultured fish on natural populations". *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 48(5):945–957.
- [11] Leary, R., Allendorf, F., y Forbes, S. (1993). "Conservation genetics of bull trout in the columbia and klamath river drainages". *Conservation Biology*, 7(4):856–865.
- [12] Li, X., Zhang, S., y Yang, Z. (2013). "Conservation genetics and population diversity of erigeron breviscapus (asteraceae), an important chinese herb". *Biochemical Systematics and Ecology*, 49:156–166.
- [13] Ricker, W. (1980). *Causes of the decrease in age and size of chinook salmon (Oncorhynchus tshawytscha)*, volumen 1. Canadian Technical Report of Fisheries and Aquatic Sciences.
- [14] Ricker, W. (1982). *Size and age of British Columbia sockeye salmon (Oncorhynchus nerka) in relation to environmental factors and the fishery*, volumen 1. Canadian Technical Report of Fisheries and Aquatic Sciences.
- [15] Samoilenko, A. y Perestyuk, N. (1995). *Impulsive Differential Equations*, volumen 1. World Scientific.
- [16] Sandlund, O. y Naesje, T. (1989). "Impact of a pelagic gill-net fishery on the polymorphic whitefish (coregonus lavaretus l.sl.) population in lake femund, norway". *Fisheries Research*, 7:85–97.
- [17] Siler, C., Lira-Noriega, A., y Brown, R. (2014). "Conservation genetics of australasian sailfin lizards: Flagship species threatened by coastal development and insufficient protected area coverage". *Biological Conservation*, 169:100–108.
- [18] Silliman, R. (1975). "Selective and unselective exploitation of experimental populations of tilapia mossambica". *Fishery Bulletin*, 73(3):495–507.
- [19] Smith, P. (1994). "Genetic diversity of marine fisheries resources: Possible impacts of fishing". *FAO Fisheries Technical Paper*, 344:661–692.
- [20] Templeton, A. (2006). *Population Genetics and Microevolutionary Theory*, volumen 1. John Wiley & Sons.

Influencia del efecto Allee en las presas y de la colaboración entre los depredadores en un modelo de depredación del tipo Leslie-Gower

Influence of the Allee effect on prey and collaboration between predators in a Leslie-Gower-type predation model

Eduardo González-Olivares¹ and Alejandro Rojas-Palma²

¹ Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Chile.

² Departamento de Matemática, Física y Estadística, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

Fecha de recepción del manuscrito: 30/10/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 13/12/2021

Fecha de publicación: 30/12/2021

Resumen— Usualmente en el mundo real las interacciones entre los depredadores y sus presas son influenciadas por diversos comportamientos, tanto de las presas como de los depredadores. La colaboración o cooperación entre los depredadores es una de esas conductas, la cual ha recibido menor atención que la competición entre los consumidores. Estos comportamientos son aspectos importantes en las dinámicas de las cadenas alimenticias o redes tróficas. En este trabajo, nos ocuparemos de la influencia de la colaboración o cooperación (hunting cooperation) entre los depredadores para consumir (o capturar) a sus presas, las cuales son afectadas por un efecto Allee.

Palabras clave— Bifurcación, respuesta funcional, ciclo límite, modelo depredador-presa, estabilidad

Abstract— Usually in the real world the interactions between predators and their prey are influenced by several behaviors of both prey and predators. Collaboration or cooperation between predators is one of these behaviors, which has received less attention than competition between consumers. These behaviors are important aspects in the dynamics of food chains or trophic webs. In this work, we will deal with the influence of collaboration between predators to consume (or capture) their prey, which are affected by an Allee effect.

Keywords— Bifurcation, functional response, limit cycle, predator-prey model, stability

INTRODUCCIÓN

Las interacción entre los depredadores y sus presas es uno de los aspectos relevantes en las dinámicas de las cadenas alimenticias o redes tróficas.

Pero a su vez las interacciones sociales entre individuos una misma especie son un aspecto importante en la historia de vida de muchas poblaciones. La *colaboración* o *cooperación* (hunting cooperation) entre los depredadores para capturar sus presas es uno de esos comportamientos sociales y está recibiendo una creciente atención de los modeladores Jang et al. (2018); Teixeira Alves y Hilker (2017).

Este y otros fenómenos colectivos pueden tener fuertes consecuencias en la relación entre ellos y, además, modificar las propiedades dinámicas de los modelos que describen las interacciones González-Olivares y Rojas-Palma (2020,

2021).

La cooperación puede originar dinámicas más complejas e inusuales Antonelli P. y Kazarinoff (1984). Como se muestra en González-Olivares et al. (2019), es posible probar que para cierto subconjunto de valores de parámetros, el tamaño de la población de depredadores tiende a infinito cuando la población de presas se extingue, situación que aparentemente contradice la idea de un modelo realista, sobre todo si se supone que los depredadores son especialistas, es decir, la presa es su única fuente de alimento. Sin embargo, esto podría ser un efecto deseable cuando la presa constituye una plaga.

La colaboración o cooperación entre los depredadores es bastante frecuente, representando un mecanismo desarrollado a través de la evolución para mejorar las habilidades de caza y las posibilidades de supervivencia Francomano et al. (2018). Por ejemplo, los lobos que siguen a los bisontes Mac-

Nulty et al. (2014), los perros salvajes africanos (lincaones) que atacan a las cebras, las hienas que persiguen a los búfalos, corales que son consumidos por un tipo de estrella de mar Antonelli P. y Kazarinoff (1984); Antonelli y Kazarinoff (1990); Antonelli y Lin (1990).

En el caso de la cooperación de caza, la respuesta funcional se asume que depende tanto de la densidad de presas como de los depredadores. Suponemos que los depredadores cooperativos se benefician de su comportamiento, por lo que el éxito de los ataques a las presas aumenta con la densidad de depredadores. Representamos esta suposición en el modelo de Leslie-Gower reemplazando la tasa de ataque constante q por un término dependiente de la densidad dado por la función Teixeira Alves y Hilker (2017)

$$h(x, y) = (q + ay)x = q \left(1 + \frac{a}{q}y \right) x$$

donde $x = x(t)$ indica el tamaño de una población de presas y $y = y(t)$ representa el tamaño de una población de depredadores para $t \geq 0$ y $a > 0$ es un parámetro que describe la cooperación de depredadores en la caza de Teixeira Alves y Hilker (2017); Ye y Wu (2020). Nos referiremos al término $\frac{a}{q}y$ como el *término de cooperación*.

Debemos hacer notar que existen variadas formulaciones matemáticas para describir la colaboración entre los depredadores Antonelli P. y Kazarinoff (1984); González-Olivares et al. (2019); González-Olivares y Rojas-Palma (2021).

Observamos que si permitiéramos $a < 0$, esto correspondería a la interferencia o competencia del depredador, pero en este caso se debe cumplir que el término $q + ay > 0$, para representar un modelo de depredación Bazykin (1998); González-Olivares y Rojas-Palma (2020).

Sin embargo, otra interpretación es posible para la función $h(x, y)$ cuando $a < 0$, Suponiendo que una fracción x_r de la población de presas hace uso de un refugio físico Maynard Smith (1974).

El tamaño de la población disponible para ser consumido es $x - x_r$. Suponiendo que la población en cobertura es proporcional al encuentro entre ambas especies, se tiene $x_r = \sigma xy$, con $\sigma > 0$ González-Olivares et al. (2017). Entonces, la respuesta funcional es

$$h(x, y) = q(x - x_r)y = q(x - \sigma xy)y = q(1 - \sigma y)xy,$$

con $\sigma = -\frac{a}{q}$.

El efecto Allee

El *efecto Allee* es un fenómeno en Ecología que se caracteriza por una correlación entre el tamaño o la densidad de una población y la aptitud individual media de una población o especie Stephens y Sutherland (1999); Stephens et al. (1999) (a menudo medida como la tasa de crecimiento per capita de la población). En Ciencias Pesqueras es denominado *depen-sación* Liermann y Hilborn (2001)

Es un fenómeno ecológico que ocurre en densidades de población bajas, donde la tasa de crecimiento per cápita es una función creciente de la abundancia de la población. En tamaños de población grandes esta tasa es negativa, como ocurre en la ecuación logística para todos los tamaños de población Bazykin (1998).

Algunas poblaciones pueden exhibir el efecto Allee debido a una amplia gama de fenómenos biológicos, como la

reducción de la vigilancia contra la depredación, la termorregulación social, la dificultad de apareamiento y la mala alimentación en bajas densidades. Sin embargo, varias otras causas pueden conducir a este fenómeno (ver Tabla 1 en Berc et al. (2007) o Tabla 2.1 en Courchamp et al. (2007)).

La forma matemática más común de describir el efecto Allee es la ecuación diferencial no lineal Kot (2003); González-Olivares et al. (2011).

$$\frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{x}{K} \right) (x - m)x, \quad (0)$$

donde $x = x(t)$ indica el tamaño de una población para $t \geq 0$. El parámetro r es la tasa de crecimiento intrínseca y K indica la capacidad de carga ambiental (con los mismos significados que en la ecuación logística) Bazykin (1998); m es el parámetro asociado con el efecto Allee.

Observamos que la ecuación (0) describe un efecto Allee, cuando la tasa de crecimiento per cápita es negativa para valores de la variable x cercanos a cero, lo que ocurre, si y solo si, $-K < m << K$.

Si $m > 0$, el parámetro se denomina *mínimo de población viable* o *umbral de extinción* y se tiene un *efecto Allee fuerte* Boukal y Berc (2002b); Courchamp et al. (1999); González-Olivares y Rojas-Palma (2020). Claramente, si $0 < x < m$ en la ecuación (0), se tiene que $\frac{dx}{dt} < 0$, lo que implica que la población tiende a la extinción.

Si $m \leq 0$, se tiene un *efecto Allee débil* Boukal y Berc (2002a, 2009); Stephens et al. (1999)

Por tanto, el efecto Allee fuerte se caracteriza por la existencia del umbral crítico $m > 0$, por debajo del cual las poblaciones se extinguen; por su parte, el efecto Allee débil no induce un umbral de extinción, de modo que poblaciones pequeñas pueden mantenerse en el tiempo.

Se han propuesto varias expresiones matemáticas para este fenómeno social, aunque muchas de ellas son topológicamente equivalentes González-Olivares et al. (2007). Algunas de estas ecuaciones son:

$$1. \frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{x}{K} \right) x - \frac{ax}{x+b},$$

donde $a > 0$ representa la tasa máxima de disminución adicional de las presas y $b > 0$ representa el tamaño de la población para el cual a se reduce a la mitad Dennis (1989); Thieme (2003) y la expresión también se propone en Stephens et al. (1999).

$$2. \frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{x}{K} \right) \left(1 - \frac{m+b}{x+b} \right) x,$$

con $m, b > 0$, propuesto en Boukal y Berc (2002b) incorporándose a un modelo de depredación Boukal y Berc (2002a).

Por otro lado, investigaciones recientes muestran que dos o más efectos Allee producidos por diferentes causas pueden generar mecanismos que actúan simultáneamente en una misma población (ver Tabla 2 en Berc et al. (2007) o Tabla 2.2 en Courchamp et al. (2007). La influencia combinada de algunos de estos fenómenos se denomina *efecto Allee múltiple* Berc et al. (2007); Boukal y Berc (2009).

Este trabajo está organizado de la siguiente manera, en la Sección 2 describiremos el modelo, en la Sección 3 describiremos las propiedades fundamentales. Las implicaciones ecológicas de nuestro análisis son discutidas en la última Sección.

PROPOSICIÓN DEL MODELO

El modelo que se estudiará es una modificación del anterior siendo descrito por el siguiente sistema bidimensional de ecuaciones diferenciales autónomas del tipo Kolmogorov Freedman (1980); Goh (1980):

$$X_{\mu}(x, y) : \begin{cases} \frac{dx}{dt} = r \left(1 - \frac{x}{K}\right) (x - m)x - (q + ay)xy \\ \frac{dy}{dt} = s \left(1 - \frac{y}{nx+c}\right) y \end{cases} \quad (1)$$

donde $x = x(t)$ e $y = y(t)$ son los tamaños de las poblaciones de presas y depredadores, respectivamente, para $t \geq 0$, medidos con $\mu = (r, K, q, a, s, n, c, m) \in \mathbb{R}_+^7 \times]-K, K[$. Tienen los siguientes significados ecológicos:

r y s indican la tasa de crecimiento intrínseca de la población de presas y depredadores, respectivamente,

K es la capacidad de carga del medio ambiente para las presas,

$m > 0$, es el umbral de extinción del efecto Allee que afecta a la presa o el mínimo de población viable Courchamp et al. (1999, 2007); González-Olivares y Rojas-Palma (2020); Kot (2003),

q es la tasa de consumo de depredadores,

n representa la cualidad energética que proporcionan las presas como alimento para los depredadores,

c indica el tamaño máximo disponible del alimento alternativo.

a es la cooperación del depredador en la caza constante.

El sistema (1) está definido a lo largo del primer cuadrante, es decir

$$\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : x \geq 0, y \geq 0\}.$$

Los puntos de equilibrio del sistema (1) o singularidades del campo vectorial $X_{\mu}(x, y)$ son: $(0, 0)$, $(m, 0)$, cuando $m > 0$, $(K, 0)$, $(0, c)$, y aquellos que están en la intersección de las isoclinas

$$y = nx + c \quad \text{y} \quad -ay^2 - qy + r \left(1 - \frac{x}{K}\right) (x - m) = 0.$$

o sea, si (x_e, y_e) es un punto de equilibrio positivo, la abscisa x_e satisface la ecuación polinomial

$$p(x) = (r + Kan^2)x^2 - (-Kr - mr + Knq + 2Kacn) + K(ac^2 + qc + mr) = 0.$$

Surgen así diferentes casos al considerar efecto Allee fuerte o débil, es decir si $m > 0$, $m < 0$, o $m = 0$.

Propiedades básicas del sistema

A continuación se presentarán algunas características del sistema (1). En particular, estos resultados técnicos aseguran la buena definición del modelo y el buen comportamiento de las soluciones del sistema.

Lema 1 Existencia de una región invariante

El conjunto $\Gamma = \{(x, y) \in \Omega : 0 \leq x \leq K, y \geq 0\}$ es una región positivamente invariante

Demostración: claramente, los ejes coordenados son conjuntos invariantes, porque el sistema es del tipo Kolmogorov. Sea $x = K$; la primera ecuación en (1) queda

$$\frac{dx}{dt} = -(q + ay)Ky,$$

la cual es negativa para todo $y > 0$. Entonces, cualquiera sea el signo de la segunda ecuación $\frac{dy}{dt}$, las soluciones entran al interior de la región Γ y no pueden salir de ella.

Lema 2 Acotamiento de las soluciones

Las soluciones del sistema (1) con condiciones iniciales en Ω son uniformemente acotadas

Demostración: de la primera ecuación del sistema (1) tenemos

$$\frac{dx}{dt} \leq r \left(1 - \frac{x}{K}\right) (x - m)x$$

para todo $y \geq 0$, recordando que $m < K$.

También sabemos que, dada una condición inicial $x(0) = x_0 \in \mathbb{R}^+$

$$x(t) \rightarrow 0, \text{ cuando } t \rightarrow \infty \text{ y } 0 < x_0 < m.$$

$$x(t) \rightarrow K, \text{ cuando } t \rightarrow \infty \text{ y } m < x_0 < K.$$

$$x(t) \rightarrow K, \text{ cuando } t \rightarrow \infty \text{ y } x_0 > K.$$

Sea $L = \max\{x_0, K\}$; entonces $x(t) \leq L$, para todo $t \geq 0$.

Si consideramos $w(t) = x(t) + y(t)$, entonces

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} &= \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} \\ &= -\frac{r}{K}x^3 + r\left(\frac{m}{K} + 1\right)x^2 - (q + ay)xy - mrx + sy - s\left(\frac{y^2}{nx+c}\right) \end{aligned}$$

Ahora, para $\eta > 0$ y $0 \leq x \leq L$ se tiene

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} + \eta w &= -\frac{r}{K}x^3 + r\left(\frac{m}{K} + 1\right)x^2 - (q + ay)xy - mrx + sy - s\left(\frac{y^2}{nx+c}\right) + \eta x + \eta y \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= -\frac{r}{K}x^3 + r\left(\frac{m}{K} + 1\right)x^2 - mrx + \eta x - ax\left(y^2 + \frac{q}{a}y\right) \\ &\quad - \left(\frac{s}{nx+c}\right)\left(y^2 - \frac{s+\eta}{s}(nx+c)y\right) \\ &= -\frac{r}{K}x^3 + r\left(\frac{m}{K} + 1\right)x^2 - mrx + \eta x - ax\left(y + \frac{q}{2a}\right)^2 + \\ &\quad ax\left(\frac{q}{2a}\right)^2 - \left(\frac{s}{nx+c}\right)\left(y - \frac{s+\eta}{s}(nx+c)\right)^2 + \frac{(s+\eta)^2(nx+c)}{4s} \\ &\leq -\frac{r}{K}x^3 + r\left(\frac{m}{K} + 1\right)x^2 - mrx + \eta x + \frac{q^2}{4a}x + \frac{(s+\eta)^2(nx+c)}{4s} \\ &\leq r\left(\frac{m}{K} + 1\right)x^2 - \left(mr - \eta - \frac{q^2}{4a} - \frac{(s+\eta)^2n}{4s}\right)x + \frac{(s+\eta)^2c}{4s} \\ &\leq r\left(\frac{m}{K} + 1\right)L^2 + \left(\eta + \frac{q^2}{4a} + \frac{(s+\eta)^2n}{4s}\right)L + \frac{(s+\eta)^2c}{4s}. \end{aligned}$$

Denotando N a la cota anteriormente encontrada en términos de los parámetros del sistema, se tiene que

$$\frac{dw}{dt} + \eta w \leq N.$$

Aplicando el Teorema de comparación para desigualdades diferenciales Birkhoff y Rota (1980), basado en el lema de Gronwall Perko (2001), se obtiene

$$w(t) \leq \frac{N}{\eta} + (w(0) - N)e^{-\eta t},$$

lo cual implica que $0 < \limsup_{t \rightarrow \infty} w(t) \leq \frac{N}{\eta}$.

Esto completa la prueba.

Nota 1 Se dice que un sistema dinámico es disipativo, si todas las trayectorias positivas pertenecen a un conjunto acotado. Esta condición implica que existen soluciones para todo tiempo positivo. El último resultado asegura esta propiedad para el sistema estudiado.

Definición 1 Se dice que un sistema es permanente, si existen constantes positivas k_1, k_2 y K_1, K_2 tal que toda solución

del sistema con alguna condición inicial $(x_0, y_0) \in \mathbb{R}_+^2$ satisfaga

$$k_1 \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t, x_0, y_0) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t, x_0, y_0) \leq K_1$$

$$k_2 \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t, x_0, y_0) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t, x_0, y_0) \leq K_2$$

Nota 2 Para una población afectada por un efecto Allee fuerte ($m > 0$), si no hay depredadores, existen condiciones iniciales para las cuales la población de presas tiende a cero a medida que transcurre el tiempo. Luego, en este caso no podría existir permanencia.

Considerando la observación anterior, en el siguiente resultado se considera el caso especial de efecto Allee débil, esto es, cuando $m = 0$.

Lema 3 Permanencia de soluciones

El sistema (1) con la condición inicial $(x_0, y_0) \in \Omega$ es permanente, si y solo si, $r > \frac{(q+aK_2)K_2}{K_1}$ y $m = 0$.

Demostración: a partir de la demostración del lema anterior, se tiene que $\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq \max\{x_0, K\} = L \equiv K_1$. Ahora, de la segunda ecuación del sistema (1) se tiene

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &\leq s \left(1 - \frac{y}{nL+c}\right) y \\ &\leq \frac{sy}{nL+c} ((nL+c) - y) \end{aligned}$$

así $\limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) \leq \max\{y_0, nL+c\} \equiv K_2$.

Ahora bien, de la primera ecuación en (1), considerando $m = 0$ se tiene

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \left(r \left(1 - \frac{x}{K}\right) x - (q+ay)y\right) x \\ &= \left(r \left(1 - \frac{x}{K}\right) - \frac{(q+ay)y}{x}\right) x^2 \\ &\geq r \left(1 - \frac{(q+aK_2)K_2}{rK_1} - \frac{x}{K}\right) x^2 \end{aligned}$$

La condición $P = 1 - \frac{(q+aK_2)K_2}{rK_1} > 0$ implica que $r > \frac{(q+aK_2)K_2}{K_1}$ y así, se puede concluir

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \geq \min\{x_0, PK\} \equiv k_1.$$

Finalmente, de la segunda ecuación de (1)

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= s \left(1 - \frac{y}{nx+c}\right) y \\ &\geq s \left(1 - \frac{y}{c}\right) y \\ &\geq \frac{s}{c} (c-y)y \end{aligned}$$

donde $c > 0$ se tiene que $\liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) \geq \min\{y_0, c\} \equiv k_2$. Así, el sistema (1) con efecto Allee débil $m = 0$ y condiciones iniciales $(x_0, y_0) \in \Omega$ es permanente, si y solo si, $r > \frac{(q+aK_2)K_2}{K_1}$ como se deseaba demostrar.

Nota 3 El resultado anterior implica que en el caso de efecto Allee débil especial en las presas, la tasa intrínseca de crecimiento de la especie debe ser lo suficientemente grande para asegurar la permanencia del sistema.

RESULTADOS PRINCIPALES

Para simplificar los cálculos realizaremos un cambio de variables y un reescalamiento del tiempo González-Olivares et al. (2011, 2019); González-Olivares y Rojas-Palma (2020), descrito a continuación:

Lema 4 Sistema topológicamente equivalente

El sistema (1) es topológicamente equivalente al sistema del tipo Kolmogrov Freedman (1980); Goh (1980) siguiente

$$Y_v(u, v) : \begin{cases} \frac{du}{d\tau} = \begin{pmatrix} (1-u)(u-M) \\ -Q(1+Av)v \end{pmatrix} u(u+C) \\ \frac{dv}{d\tau} = S(u+C-v)v \end{cases} \quad (2)$$

donde $v = (Q, A, S, C, M) \in \mathbb{R}_+^3 \times]-1, 1[$, con $C = \frac{c}{nK}$,

$$M = \frac{m}{K}, Q = \frac{qn}{r}, A = \frac{anK}{q} \text{ y } S = \frac{s}{rK}.$$

Demostración: sean $x = Ku$ e $y = nKv$.

$$U_v(u, v) : \begin{cases} K \frac{du}{dt} = \begin{pmatrix} r(1-u)(Ku-m) \\ -(q+anKv)nKv \end{pmatrix} Ku \\ nK \frac{dv}{dt} = s \left(1 - \frac{nKv}{nKu+c}\right) nKv, \end{cases}$$

Factorizando y simplificando se tiene

$$U_v(u, v) : \begin{cases} \frac{du}{dt} = rK \begin{pmatrix} (1-u)\left(u - \frac{m}{K}\right) \\ -\left(1 + \frac{anK}{q}v\right) \frac{qn}{r}v \end{pmatrix} u \\ \frac{dv}{dt} = s \left(1 - \frac{v}{u + \frac{c}{nK}}\right) v, \end{cases}$$

Efectuando el cambio de escala del tiempo dado por

$$\tau = \frac{rK}{u + \frac{c}{nK}} t, \quad \frac{du}{dt} = \frac{du}{d\tau} \frac{d\tau}{dt},$$

Se obtiene finalmente,

$$V_v(u, v) : \begin{cases} \frac{du}{d\tau} = \begin{pmatrix} (1-u)\left(u - \frac{m}{K}\right) \\ -\left(1 + \frac{anK}{q}v\right) \frac{qn}{r}v \end{pmatrix} \left(u + \frac{c}{nK}\right) u \\ \frac{dv}{d\tau} = \frac{s}{rK} \left(u + \frac{c}{nK} - v\right) v, \end{cases}$$

Definiendo $M = \frac{m}{K}$, $S = \frac{s}{rK}$, $C = \frac{c}{nK}$, $A = \frac{anK}{q}$ y $Q = \frac{qn}{r}$, se obtiene el sistema (2).

Claramente, el sistema (2) o el campo vectorial $Y_v(u, v)$ está definido en

$$\bar{\Omega} = \{(u, v) \in \mathbb{R}^2 : u \geq 0, v \geq 0\}.$$

Nota 4 Se ha construido un difeomorfismo $\varphi : \bar{\Omega} \times \mathbb{R} \rightarrow \Omega \times \mathbb{R}$, tal que

$$\varphi(u, v, \tau) = \left(Ku, nKv, \frac{u + \frac{c}{nK}}{rK} \tau\right) = (x, y, t).$$

El determinante de la matriz Jacobiana de la función φ es

$$D\varphi(u, v, \tau) = \begin{pmatrix} K & 0 & 0 \\ 0 & nK & 0 \\ \frac{1}{rK} & 0 & \frac{u + \frac{c}{nK}}{rK} \end{pmatrix}$$

y $\det D\varphi(u, v, \tau) = \frac{nK}{r} \left(u + \frac{c}{nK}\right) > 0$,

entonces, el difeomorfismo preserva la orientación del tiempo.

Los puntos de equilibrio del sistema (2) o singularidades del campo vectorial $Y_v(u, v)$ son $(0, 0)$, $(1, 0)$, $(0, C)$, $(M, 0)$, si $M > 0$, y aquellos que están en la intersección de las isoclinas

$$v = u + C \text{ y } (1-u)(u-M) - Q(1+Av)v = 0.$$

Esto implica que la abscisa de los puntos de equilibrio positivos satisface la ecuación polinomial

$$P(u) = (AQ + 1)u^2 - a_1u + a_0 = 0. \quad (3)$$

con

$$a_1 = M + 1 - Q(2AC + 1), \text{ y}$$

$$a_0 = (M + CQ)(AC + 1).$$

De acuerdo con la Regla de cambio de signos de Descartes, el polinomio $P(u)$ tiene dos, una o ninguna raíz positiva real, dependiendo del signo de M y del parámetro C .

Sea

$$\Delta = (a_1)^2 - 4(AQ + 1)(a_0) = M^2 - 2b_1M + b_2$$

con

$$b_1 = Q + 2AQ + 2ACQ + 1, \text{ y}$$

$$b_2 = (Q - 1)^2 - 4CQ(A + AC + 1)$$

1) Suponiendo $a_1 > 0$, y $M > 0$, entonces, el polinomio $P(u)$ puede tener

1.1) dos raíces positivas reales, si y solo si, $\Delta > 0$, las cuales son dadas por:

$$u_1 = \frac{1}{2(AQ+1)}(a_1 - \sqrt{\Delta}) \text{ y } u_2 = \frac{1}{2(AQ+1)}(a_1 + \sqrt{\Delta}),$$

con $0 < u_1 < u_2 < 1$.

1.2) Una raíz positiva real, si y solo si, $\Delta = 0$, la cual es

$$u^* = \frac{1}{2(AQ+1)}a_1,$$

1.3) Ninguna raíz positiva real, si y solo si, $\Delta < 0$.

2) Suponiendo $a_1 = 0$, entonces, para la ecuación (3) se tiene que

2.1) Si $M < 0$, hay dos raíces reales positivas, si y solo si, $a_0 < 0$.

2.2) Si $M \geq 0$, no hay raíces reales positivas, pues, $a_0 > 0$.

3) Suponiendo $a_1 < 0$, entonces, la ecuación (3)

3.1) tiene una raíz real positiva, si y solo si, $M < 0$, la cual es dada por $u_2 = \frac{1}{2(AQ+1)}(a_1 + \sqrt{\Delta})$.

3.2) no tiene raíces reales positivas, si y solo si, $M \geq 0$.

Entonces, surgen varios casos para ser estudiados.

Para estudiar la estabilidad local de los puntos de equilibrio hiperbólicos se requiere la matriz Jacobiana, la cual es:

$$DY_v(u, v) = \begin{pmatrix} DY_v(u, v)_{11} & -Qu(2Av + 1)(C + u) \\ S_v & S(C + u - 2v) \end{pmatrix},$$

donde,

$$DY_v(u, v)_{11} = Gu + G(u + C) + u(u + C)(M - 2u + 1).$$

con

$$G = ((1 - u)(u - M) - Q(1 + Av)v)$$

Lema 5 *Naturaleza de los puntos de equilibrio sobre los ejes*

1. El punto $(0, 0)$ es,

1.1) un repulsor hiperbólico, si y solo si, $M > 0$,

1.2) una silla hiperbólica, si y solo si, $M < 0$,

1.3) un silla-nodo no-hiperbólico, si y solo si, $M = 0$.

2. El punto $(1, 0)$ es una silla hiperbólica.

3. El punto $(0, C)$ es un atractor hiperbólico.

4. El punto $(M, 0)$ es un

4.1) repulsor hiperbólico, si y solo si, $M > 0$.

4.2) punto silla-nodo no-hiperbólico, si y solo si, $M = 0$.

Demostración: es inmediata evaluando la matriz jacobiana

1. Como

$$DY_v(0, 0) = \begin{pmatrix} MC & 0 \\ 0 & SC \end{pmatrix},$$

con $\det DY_v(0, 0) = MSC^2$ y $\text{tr} DY_v(0, 0) = (M + S)C$.

1.1) Si $M > 0$, $\det DY_v(0, 0) > 0$ y $\text{tr} DY_v(0, 0) > 0$.

Según el teorema de la traza y del determinante, el equilibrio $(0, 0)$ es un repulsor hiperbólico.

1.2) Si $M < 0$, $\det DY_v(0, 0) < 0$ y el punto $(0, 0)$ es un punto silla hiperbólico.

1.3) Si $M = 0$, $\det DY_v(0, 0) = 0$ y el punto $(0, 0)$ es un punto silla-nodo no-hiperbólico.

2. Dado que

$$DY_v(1, 0) = \begin{pmatrix} -(1 - M)(1 + C) & -Q(1 + C) \\ 0 & S(1 + C) \end{pmatrix}.$$

Como

$$\det DY_v(1, 0) = -(1 - M)(1 + C)^2 < 0,$$

el equilibrio $(1, 0)$ es un punto silla hiperbólica.

3. Como

$$DY_v(0, C) = \begin{pmatrix} -M - Q(1 + AC)C & 0 \\ SC & -SC \end{pmatrix},$$

con

$$\det DY_v(0, C) = (M + Q(1 + AC)C)SC > 0 \text{ y}$$

$$\text{tr} DY_v(0, C) = -(M + Q(1 + AC) + S)C < 0.$$

De acuerdo con el teorema de la traza y del determinante, el equilibrio $(0, C)$ es un atractor hiperbólico.

4. Debido a que

$$DY_v(M, 0) = \begin{pmatrix} M(1 - M)(C + M) & -QM(C + M) \\ 0 & S(C + M) \end{pmatrix}$$

con $\det DY_v(M, 0) = SM(1 - M)(C + M)^2$.

4.1) Si $M > 0$, $\det DY_v(M, 0) > 0$ y

$$\text{tr} DY_v(M, 0) = M(1 - M)(C + M) + S(C + M) > 0.$$

Considerando el teorema de la traza y del determinante, el equilibrio $(M, 0)$ es repulsor.

4.2) Si $M = 0$, $\det DY_v(0, 0) = 0$ y $\text{tr} DY_v(0, 0) = SC > 0$, siendo el colapso entre un punto silla y un punto repulsor.

En lo que sigue, consideramos $M > 0$, es decir, se asume en el modelo que la población de presas es afectada por un efecto Allee fuerte González-Olivares et al. (2011); González-Olivares y Rojas-Palma (2020); Liermann y Hilborn (2001); Stephens y Sutherland (1999), y que los depredadores son generalistas. Los casos en que $M = 0$ y $M < 0$, serán analizados en un trabajo futuro.

Naturaleza de los puntos de equilibrio positivos

Suponiendo $a_1 > 0$, y $M > 0$, entonces, la ecuación (3) puede tener

1) dos raíces reales positivas, si y solo si, $\Delta > 0$, dadas por

$$u_1 = \frac{1}{2(AQ+1)}(a_1 - \sqrt{\Delta}) \text{ y } u_2 = \frac{1}{2(AQ+1)}(a_1 + \sqrt{\Delta}),$$

con $0 < M < u_1 < u_2 < 1$.

2) una raíz real positiva, si y solo si, $\Delta = 0$. Esta es

$$u^* = \frac{1}{2(AQ+1)}a_1, \text{ con } 0 < M < u^* < 1$$

Entonces, se tiene que: $v_1 = u_1 + C$ and $v_2 = u_2 + C$.

Sea

$$T = 2(AQ + 1)u + (Q - M + 2ACQ - 1)$$

$$= 2(AQ + 1)u - a_1.$$

Luego,

$$\det DY_v(u, u + C) = Su(C + u)^2 T,$$

cuyo signo depende del factor T

A su vez la traza es

$$\text{tr} DY_v(u, u + C) = (u(M - 2u + 1) - S)(u + C).$$

Teorema 1 *El equilibrio $(u_1, u_1 + C)$ es un punto silla hiperbólica.*

Demostración: reemplazando u_1 en el factor T se obtiene

$$T = 2(AQ + 1) \frac{1}{2(AQ+1)}(a_1 - \sqrt{\Delta}) - a_1 = -\sqrt{\Delta}$$

Por lo tanto,

$$\det DY_v(u_1, u_1 + C) = Su_1(C + u_1)^2(-\sqrt{\Delta}) < 0.$$

De acuerdo con el teorema de la traza y del determinante, el equilibrio $(u_1, u_1 + C)$ es un punto silla hiperbólica.

Nota 5 Antes de determinar la naturaleza del punto de equilibrio $(u_2, u_2 + C)$, debemos mostrar algunas propiedades del sistema, relacionadas con las variedades estable e inestable del equilibrio $(u_1, u_1 + C)$.

Denotamos por $\bar{\Sigma} = W_+^s(u_1, u_1 + C)$ la variedad estable superior y $W_+^u(u_1, u_1 + C)$ la variedad inestable derecha del punto $(u_1, u_1 + C)$, respectivamente y sea $W_+^u(1, 0)$ la variedad inestable superior del punto silla $(1, 0)$.

Teorema 2 Existe una curva homoclínica *Chicone (2006); Perko (2001)* determinada por las curvas $\bar{\Sigma} = W_+^s(u_1, u_1 + C)$ y $W_+^u(u_1, u_1 + C)$, esto es, existe un subconjunto de valores de parámetros para el cual las dos variedades coinciden.

Demostración: usaremos el teorema de existencia y unicidad de las soluciones y la geometría de las variedades estable e inestable del punto silla $(u_1, u_1 + C)$.

Sea u^* un valor fijo tal que $u_1 < u^* < 1$. Sean (u^*, v^s) un punto de la variedad estable superior $W_+^s(u_1, u_1 + C)$ y (u^*, v^u) un punto de la variedad inestable derecha $W_+^u(u_1, u_1 + C)$. Luego, se cumple que $0 < v^u < v^s$, o bien, $0 < v^s < v^u$.

La variedad inestable derecha $W_+^u(u_1, u_1 + C)$ del punto silla $(u_1, u_1 + C)$ no puede cruzar la recta hacia la derecha de la recta $u = 1$, que es la frontera de la región de invarianza $\bar{\Gamma} = \{(u, v) \in \bar{\Omega} : 0 \leq u \leq 1, v \geq 0\}$. Entonces, esta trayectoria deben cambiar su dirección y retornar hacia la izquierda.

A su vez, el α -límite de la variedad estable superior $W_+^s(u_1, u_1 + C)$ puede ser:

- el punto $(\infty, 0)$ del campo vectorial compacto del sistema,
- el punto $(u_2, u_2 + C)$, cuando este es repulsor, o
- un ciclo límite inestable rodeando al punto de equilibrio $(u_2, u_2 + C)$ cuando este es atractor.

Luego, existen condiciones en el espacio de parámetros para los cuales

$$W_+^s(u_1, u_1 + C) \cap W_+^u(u_1, u_1 + C) \neq \emptyset.$$

Entonces, existe una curva homoclínica, creada por la variedad estable superior y la variedad inestable derecha del punto silla $(u_1, u_1 + C)$ y rodeando al punto $(u_2, u_2 + C)$.

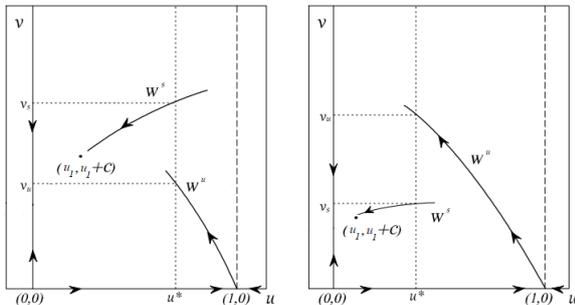


Figura 1: Posición relativa de la variedad estable superior $W_+^s(u_1, u_1 + C)$ y la variedad inestable superior $W_+^u(1, 0)$ para diferentes condiciones paramétricas.

Teorema 3 Existen condiciones en el espacio de parámetros para las cuales se genera una curva heteroclínica *Chicone (2006); Perko (2001)* y determinada por la variedad estable superior $W_+^s(u_1, u_1 + C)$ y la variedad inestable superior $W_+^u(1, 0)$.

Demostración: sean $(u^{**}, v^s) \in W_+^s(u_1, u_1 + C)$ y $(u^{**}, v^u) \in W_+^u(1, 0)$, con $M < u_1 < u^{**} < 1$. Luego, $0 < v^u < v^s$, o bien, $0 < v^s < v^u$.

- Supongamos, $0 < v^s < v^u$, entonces el ω -límite de $W_+^u(1, 0)$ debe ser el nodo atractor $(0, C)$.
- Supongamos, $0 < v^u < v^s$, entonces el ω -límite de $W_+^u(1, 0)$ puede ser
 - el punto $(u_2, u_2 + C)$, cuando este es un nodo o foco atractor, o
 - un ciclo límite atractor rodeando al punto $(u_2, u_2 + C)$, o
 - el punto $(u_1, u_1 + C)$, originando una curva heteroclínica γ .

Se tiene que $W_+^s(u_1, u_1 + C) \cap W_+^u(1, 0) \neq \emptyset$.

La naturaleza del punto de equilibrio $(u_2, u_2 + C)$ depende de las posiciones relativas de la variedad estable superior $W_+^s(u_1, u_1 + C)$ y la variedad inestable superior $W_+^u(1, 0)$ del punto silla $(1, 0)$.

Teorema 4 Sean $(u^{**}, v^s) \in W_+^s(u_1, u_1 + C)$ y $(u^{**}, v^u) \in W_+^u(1, 0)$, con $M < u_1 < u^{**} < 1$.

1. Supongamos que $v^s > v^u$. El punto $(u_2, u_2 + C)$ es

- un atractor, si y solo si, $S > u_2(M - 2u_2 + 1)$,
- un repulsor, si y solo si, $S < u_2(M - 2u_2 + 1)$,
- un foco débil, si y solo si, $S = u_2(M - 2u_2 + 1)$.

2. Supongamos que $v^s < v^u$, entonces el punto de equilibrio $(u_2, u_2 + C)$ es

- un atractor rodeado por un ciclo límite inestable.
- un nodo o foco repulsor hiperbólico y las trayectorias del sistema (2) tienen al punto $(0, C)$ como su ω -límite, el cual es un equilibrio casi globalmente estable *Monzón (2005); Rantzer (2001)*.

Demostración: 1. Supongamos $v^s > v^u$. Entonces, $W_+^s(u_1, u_1 + C)$ está por arriba de $W_+^u(1, 0)$.

Claramente, el factor T evaluado para u_2 es

$$T = 2(AQ + 1) \frac{1}{2(AQ + 1)} (a_1 + \sqrt{\Delta}) - a_1 = \sqrt{\Delta} > 0.$$

Entonces, su naturaleza depende del signo de T . Se tiene:

$$\text{tr}DY_v(u_2, u_2 + C) = (u_2(M - 2u_2 + 1) - S)(u_2 + C).$$

cuyo signo depende del factor:

$$T_1 = u_2(M - 2u_2 + 1) - S.$$

La tesis se cumple, según el signo de T_1 .

2. Supongamos $v^s < v^u$. Entonces, $W_+^s(u_1, u_1 + C)$ está por debajo de $W_+^u(1, 0)$.

2.1 Si $T_1 < 0$, entonces, el punto de equilibrio $(u_2, u_2 + C)$ es atractor hiperbólico (foco o nodo).

Entonces, el ω -límite de $W_+^u(u_1, u_1 + C)$ es

2.1.1) el punto $(u_2, u_2 + C)$, o bien

2.1.2) un ciclo límite atractor, rodeando a un ciclo límite inestable y al punto de equilibrio $(u_2, u_2 + C)$.

2.2 Si $T_1 > 0$, entonces, el punto $(u_2, u_2 + C)$ es repulsor (foco o nodo). Entonces, las soluciones con α -límite en las vecindades del punto $(u_2, u_2 + C)$ tienen como ω -límite:

- 2.2.1) un ciclo límite atractor (o estable), cuando $(u_2, u_2 + C)$ es foco, o bien,
- 2.2.2) el punto $(0, C)$, cuando $(u_2, u_2 + C)$ es nodo.

Nota 6 Cuando el punto de equilibrio es un repulsor, se puede generar un ciclo límite estable mediante la bifurcación de Hopf. Ese ciclo límite puede romperse (bifurcación heteroclínica Gaiko (2003)) y las soluciones tenderán a lo largo del tiempo al punto atractor $(0, C)$. Más detalles de esta situación se verán a continuación.

Corolario 1 Existe una bifurcación de Hopf Chicone (2006); Perko (2001) en el punto de equilibrio $(u_2, u_2 + C)$ para el valor de la bifurcación $S = u_2(M - 2u_2 + 1)$.

Demostración: la demostración sigue de la primera parte del teorema descrito anteriormente, cuando

$\det DY_v(u_2, u_2 + C) > 0$ y $\text{tr} DY_v(u_2, u_2 + C)$ cambia de signo.

Además, la condición de transversalidad Chicone (2006); Perko (2001) se verifica ya que

$$\frac{\partial}{\partial S} (\text{tr} DY_v(u_2, u_2 + C)) = -(u_2 + C) < 0.$$

Teorema 5 Bifurcación de Bogdanov-Takens Chicone (2006); Perko (2001)

El punto $(u^*, u^* + C)$ es

- 1. silla-nodo repulsor, si y solo si,

$$\frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \left(M - 2 \left(\frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \right) + 1 \right) > S,$$

- 2. silla-nodo atractor, si y solo si,

$$\frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \left(M - 2 \left(\frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \right) + 1 \right) < S,$$

- 3. punto cúspide, si y solo si,

$$\frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \left(M - 2 \left(\frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \right) + 1 \right) = S.$$

Demostración: cuando $\det DY_v(u^*, u^* + C) = 0$, es claro que los puntos $(u_1, u_1 + C)$ y $(u_2, u_2 + C)$ coinciden.

La tesis se cumple, según sea el signo de

$$T_1 = \frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \left(M - 2 \left(\frac{1}{2(AQ+1)} a_1 \right) + 1 \right) - S.$$

Nota 7 Para que exista una bifurcación de Bogdanov-Takens, la condición que debe cumplirse que es que el determinante de la matriz jacobiana evaluada en el equilibrio correspondiente se anule, lo que implica que uno de los valores propios se anula y el otro corresponde al valor de la traza de la matriz jacobiana evaluada en el equilibrio. Ahora bien, cuando se anula la traza, el punto de equilibrio pasa a ser un punto cúspide y se tiene la bifurcación, como menciona el enunciado. En nuestro trabajo, el término T_1 corresponde a un factor de la traza que determina su signo.

SIMULACIONES NUMÉRICAS

A continuación se presentan simulaciones numéricas con la finalidad de ilustrar algunos resultados técnicos obtenidos en el análisis previo para el sistema (2).

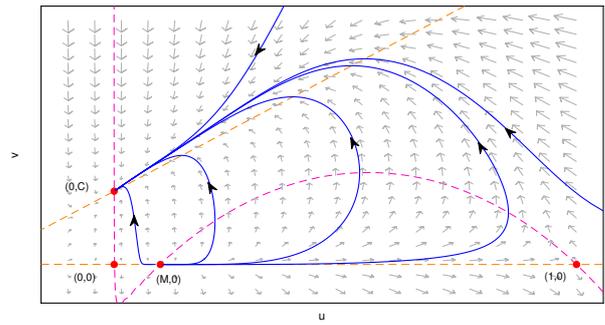


Figura 2: No hay existencia de puntos de equilibrio positivo. Para $A = 0,2, C = 0,3, S = 1, Q = 0,5, M = 0,1$, el punto de equilibrio $(0, C)$ es un atractor global asintóticamente estable

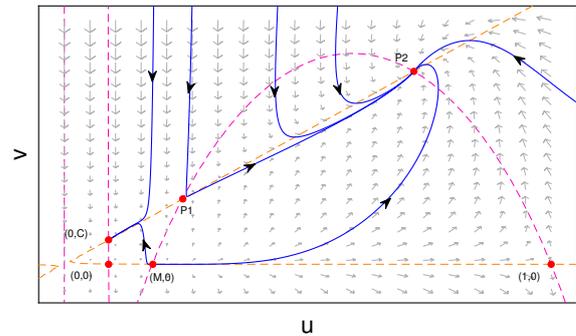


Figura 3: Existencia de dos puntos de equilibrio positivos. Para $A = 0,5, C = 0,1, S = 1, Q = 0,5, M = 0,1$, $P1 = (u_1, u_1 + C)$ es un punto silla y $P2 = (u_2, u_2 + C)$ es un foco estable. El punto $(0, C)$ es atractor local no hiperbólico.

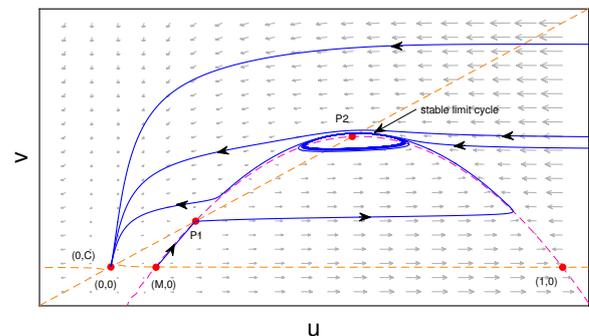


Figura 4: Existencia de dos puntos de equilibrio positivos. Para $A = 0,0015, C = 0,001, S = 0,015, Q = 0,3775, M = 0,1$, el punto $P2 = (u_2, u_2 + C)$ es inestable rodeado de un ciclo límite estable. El punto de equilibrio $(0, C)$ es un atractor local.

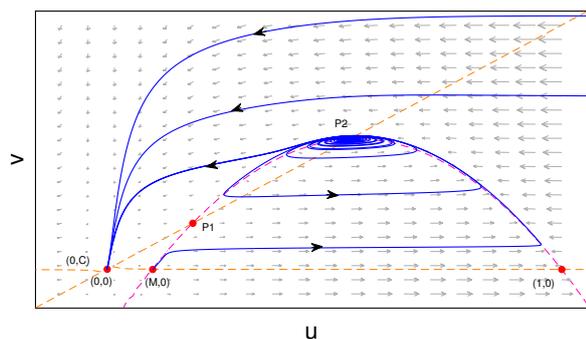


Figura 5: Existencia de dos puntos de equilibrios positivos. Para $A = 0,0015, C = 0,001, S = 0,015, Q = 0,3785, M = 0,1$, $P1 = (u_1, u_1 + C)$ es un punto silla y $P2 = (u_2, u_2 + C)$ es un foco repulsor. El punto $(0, C)$ es atractor casi global Monzón (2005).

CONCLUSIONES

En este trabajo, hemos estudiado una modificación del modelo de Leslie-Gower Leslie (1948); Leslie y Gower (1960), considerando la colaboración entre los depredadores, ampliando los resultados obtenidos en un artículo anterior Ye y Wu (2020).

Hemos verificado que el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales (1) tiene una dinámica más variada que la del modelo Leslie-Gower original Kot (2003), y también es lo suficientemente diferente al sistema que considera competencia (o interferencia) entre individuos de la población de depredadores González-Olivares y Rojas-Palma (2020).

Después de nuestro análisis, se pueden resaltar los siguientes aspectos del sistema:

1. Existe un punto de equilibrio sobre el eje vertical que es un atractor, para toda condición de parámetros, pero también puede existir un punto de equilibrio positivo localmente estable

Este resultado implica que ambas poblaciones podrían coexistir o bien, la población de presas desaparece, mientras que la población de depredadores persiste por tener un alimento alternativo González-Olivares y Rojas-Palma (2021).

2. Existe un subconjunto de valores de parámetros para los cuales la línea recta $v = 1 - u$ determina una región triangular invariante con los ejes de coordenadas. En esta subregión aplica el Teorema de Poincaré-Bendixson Chicone (2006); Perko (2001). Teorema de Poincaré-Bendixson La cooperación en la caza por parte de los depredadores puede tener efectos no solo positivos, sino también negativos para ellos Hilker et al. (2017); Teixeira Alves y Hilker (2017). Si la colaboración es demasiado intensa, implica que la densidad de equilibrio de depredadores disminuye con un mayor aumento de la tasa de cooperación Jang et al. (2018); Ye y Wu (2020).

Se ha mostrado que demasiada cooperación (cuando $a \rightarrow \infty$) puede ser contraproducente para los depredadores, ya que pueden sobreexplotar a sus presas y esta tiende a la extinción, porque el punto $(0, C)$ es atractor para toda condición de parámetros.

Consideramos que las oscilaciones de las poblaciones descritas por el ciclo límite obtenido para cierto subconjunto de parámetros, pueden ser inducidas únicamente por la alimentación alternativa, y debido a la cooperación. El modelo estudiado, está basado en la respuesta funcional lineal, la cual no

produce oscilaciones si no se considera la cooperación para la caza González-Olivares y Rojas-Palma (2021).

La facilidad para conseguir alimento puede ayudar en la supervivencia de la población de los depredadores. Los depredadores se extinguirían más fácilmente sin cooperación en la caza entre los depredadores, pues en el modelo de Leslie-Gower es posible que el punto $(K, 0)$ sea un atractor para ciertas condiciones de parámetros. Mientras que en el modelo que se ha estudiado $(K, 0)$ es un punto silla y por eso no es posible la extinción de los depredadores.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Antonelli, P. y Kazarinoff, N. (1990). "Modelling density-dependent aggregation and reproduction in certain terrestrial and marine ecosystems". *Ecological Modelling*, 41:219–227.
- [2] Antonelli, P. y Lin, X. (1990). "Bifurcation analysis on a coral-starfish model". *Mathematical and Computer Modelling*, 13:35–44.
- [3] Antonelli P., L. y Kazarinoff, N. (1984). "Starfish predation of a growing coral reef community". *Journal of Theoretical Biology*, 107:667–684.
- [4] Bazykin, A. (1998). *Nonlinear dynamics of interacting populations*. World Scientific.
- [5] Berec, L., Angulo, E., y Courchamp, F. (2007). "Multiple allee effects and population management". *Trends in Ecology and Evolution*, 22:185–191.
- [6] Birkhoff, G. y Rota, G. S. (1980). *Ordinary Differential Equations*. John Wiley and sons, 4th ed.
- [7] Boukal, D. y Berec, L. (2002a). "How predator functional responses and allee effects in prey affect the paradox of enrichment and population collapses". *Journal of Theoretical Biology*, 218:375–394.
- [8] Boukal, D. y Berec, L. (2002b). "Single-species models and the allee effect: Extinction boundaries, sex ratios and mate encounters". *Journal of Theoretical Biology*, 218:375–394.
- [9] Boukal, D. y Berec, L. (2009). "Modelling mate-finding allee effects and populations dynamics, with applications in pest control". *Population Ecology*, 51:445–458.
- [10] Chicone, C. (2006). *Ordinary differential equations with applications*. Texts in Applied Mathematics, Springer, 2nd ed.
- [11] Courchamp, F., Berec, L., y Gascoigne, J. (2007). *Allee effects in Ecology and Conservation*. Oxford University Press.
- [12] Courchamp, F., Clutton-Brock, T., y Grenfell, B. (1999). "Inverse dependence and the allee effect". *Trends in Ecology and Evolution*, 14:405–410.
- [13] Dennis, B. (1989). "Allee effects: population growth, critical density, and the chance of extinction". *Natural Resource Modeling*, 3:481–538.
- [14] Francomano, E., F.M., H., Paliaga, M., y Venturino, E. (2018). "Separatrix reconstruction to identify tipping points in an eco-epidemiological model". *Applied Mathematics and Computation*, 31(8):80–91.
- [15] Freedman, H. I. (1980). *Deterministic Mathematical Model in Population Ecology*. Marcel Dekker.
- [16] Gaiko, V. (2003). *Global Bifurcation Theory and Hilbert's Sixteenth Problem*. Springer, Boston, MA.
- [17] Goh, B.-S. (1980). *Management and Analysis of Biological Populations*. Elsevier Scientific Publishing Company.
- [18] González-Olivares, E., González-Yañez, B., Becerra-Klix, R., y Ramos-Jiliberto, R. (2017). "Multiple stable states in a model based on predator-induced defenses". *Ecological Complexity*, 32:111–120.
- [19] González-Olivares, E., González-Yañez, B., Mena-Lorca, J., y Ramos-Jiliberto, R. (2007). "Modelling the allee effect: Are the different mathematical forms proposed equivalents?" International Symposium on Mathematical and Computational Biology BIOMAT 2006, E-papers Serviços Editoriais Ltda., pp. 53–71.
- [20] González-Olivares, E., Mena-Lorca, J., Rojas-Palma, A., y Flores, J. D. (2011). "Dynamical complexities in the leslie-gower predator-prey model as consequences of the allee effect on prey". *Applied Mathematical Modelling*, 35:366–381.
- [21] González-Olivares, E. y Rojas-Palma, A. (2020). "Influencia del efecto allee fuerte en las presas y de la competición entre los depredadores en modelos de depredación del tipo leslie-gower". *Selecciones Mate-*

máticas, 7(2):302–313.

- [22] González-Olivares, E. y Rojas-Palma, A. (2021). “Un modelo de depredación del tipo leslie-gower modificado considerando colaboración entre depredadores”. *Selecciones Matemáticas (sometida)*.
- [23] González-Olivares, E., Valenzuela-Figueroa, S., y Rojas-Palma, A. (2019). “A simple gause type predator-prey model considering social predation”. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 42:5668–5686.
- [24] Hilker, F. M., Paliaga, M., y Venturino, E. (2017). “Diseased social predators”. *Bulletin of Mathematical Biology*, 79:2175–2196.
- [25] Jang, S. R.-J., Zhang, W., y Larriva, V. (2018). “Cooperative hunting in a predator-prey system with allee effects in the prey”. *Natural Resource Modelling*, 31:1–20.
- [26] Kot, M. (2003). *Elements of Mathematical Ecology*. Cambridge University Press.
- [27] Leslie, P. H. (1948). “Some further notes on the use of matrices in population mathematics”. *Biometrika*, 35:213–245.
- [28] Leslie, P. H. y Gower, J. C. (1960). “The properties of a stochastic model for the predator-prey type of interaction between two species”. *Biometrika*, 47:219–234.
- [29] Liermann, M. y Hilborn, R. (2001). “Depensation: evidence, models and implications”. *Fish and Fisheries*, 2:33–58.
- [30] MacNulty, D. R., Tallian, A., Stahler, D. R., y Smith, D. W. (2014). “Influence of group size on the success of wolves hunting bison”. *Plos One*, 9(11):1–8.
- [31] Maynard Smith, J. (1974). *Models in Ecology*. University Press.
- [32] Monzón, P. (2005). “Almost global attraction in planar systems, system and control”. *Letter*, 54:753–758.
- [33] Perko, L. (2001). *Differential equations and dynamical systems*. Springer, 3rd ed.
- [34] Rantzer, A. (2001). “A dual to lyapunov’s stability theorem”. *System and Control Letter*, 42:161–168.
- [35] Stephens, P. A. y Sutherland, W. J. (1999). “Consequences of the allee effect for behaviour, ecology and conservation”. *Trends in Ecology and Evolution*, 14:401–405.
- [36] Stephens, P. A., Sutherland, W. J., y Freckleton, R. P. (1999). “What is the allee effect?” *Oikos*, 87:185–190.
- [37] Teixeira Alves, M. y Hilker, F. M. (2017). “Hunting cooperation and allee effects in predators”. *Journal of Theoretical Biology*, 419:13–22.
- [38] Thieme, H. R. (2003). *Mathematics in Population Biology*. Theoretical and Computational Biology. Princeton Series.
- [39] Ye, P. y Wu, D. (2020). “Impacts of strong allee effect and hunting cooperation for a leslie-gower predator-prey system”. *Chinese Journal of Physics*, 68:49–64.

Modelación de la propagación de la COVID-19: contribución prospectiva a las políticas de salud en México a partir del R_0 .

Modeling of COVID-19 propagation: prospective contribution to health policies in Mexico from the R_0 .

José Geiser Villavicencio-Pulido¹, Claudia Nila-Luévano², Eduardo Jardón Valadez² y Lidia Ivonne Blásquez Martínez³

¹ *Departamento de Ciencias Ambientales, Universidad Autónoma Metropolitana, Estado de México, México*

² *Departamento de Recursos de la Tierra, Universidad Autónoma Metropolitana, Estado de México, México*

³ *Departamento de Procesos Sociales, Universidad Autónoma Metropolitana, Estado de México, México*

Fecha de recepción del manuscrito: 06/11/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 13/12/2021

Fecha de publicación: 30/12/2021

Resumen— En este trabajo se presentan resultados de modelaciones epidemiológicas para describir la propagación de la COVID-19 en México, a nivel nacional y por entidad federativa. En el modelo se considera que el número reproductivo básico, R_0 , contiene contribuciones de portadores asintomáticos, sintomáticos y de superficies contaminadas. En total, el modelo contiene once parámetros, de los cuales seis fueron tomados de estudios previos y cinco fueron estimados a partir de los casos confirmados acumulados según los reportes oficiales de la Secretaría de Salud. Los parámetros estimados con técnicas bayesianas corresponden a las tasas de transmisión y liberación de virus al ambiente. R_0 es una combinación de las contribuciones a la infecciones secundarias por individuos sintomáticos [pR_0] y asintomáticos [$(1-p)R_0$], lo que permite predecir la dinámica de la enfermedad en el corto plazo. Se calcula R_0 para 12 Entidades Federativas en dos tiempos distintos para ilustrar el efecto de los individuos asintomáticos y sintomáticos sobre las infecciones secundarias. Conocer la contribución de los individuos sintomáticos y asintomáticos al R_0 permitirá el diseño de estrategias de control o erradicación de la enfermedad a nivel subnacional y nacional.

Palabras clave— Número Reproductivo Básico, SARS-CoV-2, COVID-19, Políticas Públicas.

Abstract—In this work we present results from epidemiological modeling to describe the propagation of COVID-19 in Mexico, at the national and federal entity levels. In the model we consider that the basic reproductive number, R_0 , includes contributions from asymptomatic and symptomatic carriers, and from contaminated surfaces. In total, the model contains eleven parameters, six of those parameters were taken from previews studies, and five were estimated from data of confirmed cases as reported by the federal Health Secretary. The estimated parameters calculated by bayesian techniques correspond to the transmission rates, and dispersion of viral particles into the environment. R_0 is a combination of contributions to the secondary infections due to symptomatic [pR_0] and asymptomatic [$(1-p)R_0$] individuals, which allows to predict the dynamics of the disease in the short term. R_0 was calculated for twelve federal entities, in two-time windows, so the effect of symptomatic and asymptomatic contributions could be assessed. Knowing the symptomatic and asymptomatic contributions to R_0 will allow to design strategies for the control or eradication of the disease at the subnational and national level.

Keywords—Basic Reproductive Number, SARS-CoV-2, COVID-19, Public Politics.

INTRODUCCIÓN

Las políticas públicas tienen múltiples retos en la gestión de una pandemia como la detonada por el virus SARS-CoV-2, en diciembre de 2019. La aparición de un brote epidémico de una enfermedad desconocida motiva, tanto en los

científicos como en los hacedores de políticas públicas, una serie de preguntas relacionadas con la magnitud del brote, la tasa incidente de casos nuevos, las diferentes vías de transmisión de la enfermedad y qué intervenciones de control pueden implementarse en una población (Hethcote, 2000). Para

conocer las características de un brote epidémico los modelos matemáticos contribuyen eficazmente a identificar variables demográficas y epidemiológicas relacionadas con la expansión de la enfermedad, entre otras, la densidad y tamaño de la población y las clases de individuos susceptibles, expuestos, infectados y recuperados. Los modelos pueden ser predictivos y/o explicativos para conocer el momento temporal de la epidemia, inicio, pico y descenso, o bien, para comprender el efecto de diversas variables (edad, comorbilidades, sexo, etc.). Los modelos epidemiológicos aportan criterios con base en los datos proporcionados por el sistema de salud federal, que al ser analizados de manera sistemática, permiten orientar oportunamente a las autoridades sanitarias subnacionales, locales y regionales, para el diseño de políticas de salud y estrategias de mitigación para el control de la epidemia. Este artículo busca aportar criterios de análisis desde el ámbito estatal para conocer la evolución de la pandemia, considerando sus particularidades locales, con el fin de mostrar elementos clave para el diseño de políticas públicas integrales con estrategias de control sanitario. En este artículo, en primer lugar, se revisan las dimensiones en las que los modelos matemáticos han contribuido a la inteligencia epidemiológica. Asimismo, se puntualizan los límites de los modelos para entender las controversias actuales. En segundo lugar, se presenta la metodología con una propuesta de ampliación del modelo SIR. Se agregan tres categorías: los individuos expuestos, los portadores asintomáticos y la dimensión del contexto, a partir de la posibilidad de contagio en superficies contaminadas (Kampf et al., 2020; Yang y Wang, 2020; Saldaña et al., 2020; Feng et al., 2012, 2013; Cen et al., 2014). En tercer lugar, se calcula y analiza el número reproductivo básico de la enfermedad COVID-19, R_0 para doce entidades federativas. Finalmente, se proponen algunas pistas para el uso prospectivo e integrar una estrategia de control adaptada al contexto subnacional para disminuir el riesgo ante las olas progresivas de brotes infecciosos.

INTELIGENCIA EPIDEMIOLÓGICA: HISTORIA Y CONTROVERSIAS

Los modelos matemáticos se desarrollaron para el análisis retrospectivo de pandemias, como la influenza en 1918, con el fin de conocer sus dimensiones, el ciclo de la contagiosidad y el impacto de las medidas tomadas por el sistema de salud en un contexto determinado. Se sabe que en ausencia de una vacuna, la única opción para desacelerar el ritmo de contagios (aplanamiento de la curva) es la aplicación de Intervenciones No Farmacéuticas (INF) que son estrategias individuales y colectivas para reforzar las medidas de higiene y reducir el contacto entre personas, a través de fomentar el distanciamiento espacial y el confinamiento (Health, 2020; Tian et al., 2020; Nadim et al., 2021). También el análisis matemático retrospectivo ha permitido reconocer que, si se levantan las medidas INF cuando aún no se cuenta con un tratamiento terapéutico efectivo, es muy probable que se dé un segundo brote con posibilidad de tener una mayor magnitud (Hatchett et al., 2007), en parte por el desgaste y costos asociados a la atención de un número inusual de pacientes. Las estrategias INF son efectivas y representan un conjunto de mecanismos disponibles y probados para los estados nacionales en el momento de una crisis virológica. No obstante, las estrategias

INF tienen costos inherentes, como observamos en la actualidad, después de la parálisis económica e institucional. A nivel socioeconómico, se incrementa la desigualdad, la pobreza, el desempleo y se debilitan aún más los lazos sociales. Entonces, los hacedores de políticas públicas y la sociedad en general entran en un dilema, desde la salud pública, evitar decesos masivos de sectores vulnerables de la población con estrictas medidas INF o, desde la salud colectiva, contemplar los factores socioeconómicos y culturales como el agravamiento de la desnutrición, la aparición de enfermedades mentales y la falta de atención preventiva de padecimientos, puesto que el sistema de salud encausa una buena parte de sus recursos para frenar la pandemia.

En México, se ha hecho un esfuerzo importante por generar y poner a disposición pública datos representativos en los tres órdenes de gobierno. Para la recopilación de datos, se ha optado por una estrategia diversificada que incluye el registro de casos confirmados por pruebas de laboratorio, el modelo centinela de vigilancia epidemiológica permanente, la información sobre la movilidad de la población proporcionada por sistemas de geolocalización de redes sociales y modelos matemáticos compartamentales. Los datos abiertos, publicados por la Dirección general de Epidemiología son suministrados por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral. Este sistema vigila la propagación de diversos virus respiratorios; por ejemplo; SARS-Cov-2 y las cuatro variantes de influenza que circulan en cada estación. En esa dirección, la vigilancia centinela es una sistematización de la recopilación de datos representativos (de Secretaría Salud México., 2021a). En México se ha analizado la evolución de la COVID-19 desde el inicio de la epidemia hasta el presente. Con este fin, la Secretaría de Salud y el Consejo de Ciencia y Tecnología (CONACYT) ha congregado a un grupo de investigadores a través de proyectos para analizar diversos componentes de la COVID-19. En particular, se ha estimado la tasa de reproducción R_t cada día para cada uno de los estados y la zona metropolitana de la República Mexicana. La tasa de reproducción, R_t , es una medida de la rapidez con la que se transmite la enfermedad y mide el número promedio de personas que una persona infecciosa es capaz de infectar. Así, si R_t es mayor que 1, la enfermedad infecciosa continúa propagándose, mientras que si R_t es menor que 1, el número de nuevos infecciosos decrece (Conacyt., 2021a). Además, se ha estimado R_t usando datos de movilidad (Conacyt., 2021b).

En una aproximación clásica de los modelos de la epidemiología matemática, se definen categorías epidemiológicas en una población, con individuos susceptibles (S), expuestos (E), infecciosos (I) y recuperados (R). A partir de estas categorías, se describe la transición del número de individuos de un estado epidemiológico a otro por medio de parámetros epidemiológicos o demográficos. Estos parámetros permiten medir la magnitud del brote epidémico y conocer la dinámica de la enfermedad en una población totalmente susceptible. Específicamente, a través del cálculo del número reproductivo básico, R_0 , que es el parámetro umbral que representa el número de infecciones secundarias que un portador infeccioso es capaz de producir durante su periodo de infecciosidad (van den Driessche y Watmough, 2002). El número reproductivo básico está asociado de manera clásica a una bifurcación hacia adelante en $R_0 = 1$. En modelos que presentan

este tipo de bifurcación si R_0 es menor que uno, el número de individuos en la categoría I disminuye en el tiempo hasta tender a cero, mientras que si R_0 es mayor que uno, se produce un brote epidémico. Sin embargo, en las últimas décadas, se han propuesto modelos de la epidemiología matemática en los cuales aparece una bifurcación hacia atrás en $R_0 = 1$. En este escenario, aún cuando R_0 es menor que 1 existen equilibrios múltiples, lo cual es catastrófico para la población ya que puede ocurrir un brote epidémico para ciertas condiciones iniciales en el número de individuos infecciosos al inicio de la epidemia (Villavicencio-Pulido y Barradas, 2008; Villavicencio-Pulido et al., 2016; Gumel, 2012). El grado de compartimentalización de la población que se incluye en un modelo epidemiológico influye en el análisis y en los resultados para explicar la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, una mayor compartimentalización aumenta el número de parámetros y el número de ecuaciones acopladas por resolver, e inherentemente aumenta la complejidad del análisis de resultados, sin la garantía de que se mejore la descripción del fenómeno. Particularmente, existen modelos en donde el valor R_0 no puede ser calculado, sobre todo en casos donde se encuentra una elaborada interdependencia de parámetros (Olmos et al., 2015; Saldaña y Barradas, 2018). En la mayoría de los modelos que describen la dinámica de la COVID-19 se contabilizan únicamente las infecciones directas. Conocer el efecto que los individuos asintomáticos y las superficies contaminadas tienen sobre la dinámica infecciosa es de vital interés para las autoridades encargadas de las políticas de salud. Hasta el momento, se han planteado pocos modelos epidemiológicos compartimentalizados que incluyan estas dos categorías. A partir de la incorporación de estas dos vías de infección es posible cuantificar la tasa de incidencia de la COVID-19 (Yang y Wang, 2020; Saldaña et al., 2020).

En algunos casos, los modelos matemáticos ayudan a identificar variables clave del comportamiento individual y de grupo en la evolución de una pandemia. Es decir, desde la perspectiva sociocultural, las personas toman decisiones con base en sus creencias e ideas para adoptar o no comportamientos, según su percepción de ser susceptibles a adquirir la enfermedad, la severidad de las consecuencias que tendrán si la adquieren, las barreras para adoptar las medidas (económicas o sociales) y el balance entre pros y contras de llevarlas a cabo (Durham y Casman, 2012). Los comportamientos individuales que se transforman en colectivos impactan en la efectividad de las políticas públicas, lo que sugiere su incorporación en nuevos modelos epidemiológicos; ver (Acuña-Zegarra et al., 2020; Saldaña et al., 2020). La epidemiología matemática proporciona herramientas que pueden ayudar a comprender y predecir el comportamiento de una población totalmente susceptible de contraer alguna enfermedad infecciosa. Particularmente, a través de modelos epidémicos se puede responder a la pregunta: ¿cuáles son las condiciones necesarias y/o suficientes para que haya un brote epidémico en una población? La respuesta está asociada a la existencia de parámetros umbrales, siendo el número reproductivo básico, denotado por R_0 el parámetro umbral más importante. El objetivo de una política de salud pública en el caso de una epidemia es lograr que R_0 sea menor que uno en el menor tiempo posible. Por lo tanto, identificar las contribuciones que más afectan la tendencia creciente de R_0 permite estable-

cer cuales acciones sanitarias reducen la tasa de contagios en una población. En el caso de la COVID-19 hemos observado que algunos gobiernos declararon el estado de excepción e impusieron medidas disuasivas severas para frenar el curso de la pandemia, como ejemplo tenemos a España, Francia e Italia. En contraste, otros gobiernos sin la capacidad de vigilancia epidemiológica han implementado como estrategia de control la consciencia ciudadana. En el caso de Suecia se apostó por generar la llamada inmunidad de grupo en paralelo a la educación sobre las formas de evitar el contagio del virus; sin embargo, el aumento acelerado de decesos en adultos mayores, en junio de 2020, generó que el gobierno tomara INF (Lindvall, 2021). A pesar de la vacunación masiva y la inmunidad parcial, actualmente el surgimiento de cepas y variantes de la COVID-19 ha demostrado que la inmunidad de grupo no puede ser alcanzada para la COVID-19. Una de las controversias imperantes en torno a las modelaciones matemáticas en epidemiología, se refiere a las características de propagación de la enfermedad infecciosa supuestas. Si bien existe una profusión de datos para el conteo de defunciones, el número de casos activos, el número de pruebas realizadas o la incidencia por cada cien mil habitantes, típicamente no se contempla el número de portadores asintomáticos en fase activa, quienes son claves para calcular la dimensión real y ritmo de contagio de la pandemia, así como las nuevas infecciones producidas por las superficies contaminadas. La aparición del coronavirus SARS-CoV-2 por su alta contagiosidad y tasa de mortandad obliga tanto a matemáticos, epidemiólogos y hacedores de políticas públicas a realizar extrapolaciones para buscar soluciones prospectivas a la pandemia. Este autor refiere a que estamos en un escenario muy diferente al que enfrentó Robert Koch con la epidemia de la tifoidea en Nueva York, al inicio del siglo XX, en donde fue posible implementar un cribaje masivo para detectar y aislar a los portadores. En el caso de la COVID-19 su alta infecciosidad y la acelerada difusión global, derivada del incremento masivo de la movilidad intercontinental y la gran proporción de individuos asintomáticos infecciosos impidió en la mayoría de los países que los gobiernos aislaran a individuos o comunidades específicas portadoras. Asimismo, actualmente la población total de los países es tan grande, que es imposible pensar que un gobierno nacional pueda contar con los recursos económicos y humanos para hacerle pruebas a toda su población y procesarlas en un tiempo adecuado para obtener datos útiles para una toma de decisiones. Tampoco la vacunación masiva ha sido una solución farmacéutica efectiva que consiga la inmunidad masiva y yugular la pandemia desde hace casi dos años. A esto se le añade que socioculturalmente ha habido protestas alrededor de las vacunas y las INF. Una posible alternativa es precisamente que los gobiernos locales tengan a su disposición modelos epidemiológicos que les permitan identificar las principales tasas de transición entre categorías epidémicas a partir de un modelo eficaz para la estimación de R_0 en su contexto local. Asimismo, con base en dichos datos pueden realizarse estrategias focalizadas de INF que permitan controlar brotes por colonias para evitar los costos socioeconómicos de confinamientos a nivel subnacional y nacional.

MODELO EPIDEMIOLÓGICO

Para el análisis de la evolución de la COVID-19 en México, analizando los casos diarios acumulados en las 32 entidades federativas, se utilizó el modelo propuesto por Saldaña y colaboradores (Saldaña et al., 2020), que es una extensión del modelo SEIR, el cual plantea que la incidencia de la enfermedad está fuertemente influida por los contagios de individuos asintomáticos y por la exposición de individuos susceptibles sobre superficies contaminadas (Kampf et al., 2020; Yang y Wang, 2020). Por lo tanto, en este trabajo se considera el desarrollo de infecciones por las dos vías; humano-humano y humano-superficies contaminadas-humano. Para fines de la construcción del modelo, la población humana $N(t)$ se dividió en 5 clases: 1) individuos susceptibles, $S(t)$; 2) individuos expuestos, $E(t)$; 3) individuos portadores asintomáticos, $A(t)$; 4) individuos portadores sintomáticos, $I(t)$; 5) individuos recuperados, $R(t)$. Además, se considera la concentración de virus en el una superficie contaminada, representada por $V(t)$. Entonces, la población $N(t)$ contiene cada una de las clases y se expresa como: $N(t) = S(t) + E(t) + A(t) + I(t) + R(t)$. Del total de contactos $S(t)A(t)$, solo una porción de estos pasarán a la categoría de $E(t)$ con una tasa β_A . Además, existirán $S(t)I(t)$ contactos que también pasarán a la categoría $E(t)$, con una tasa β_I . Por otra parte, los susceptibles en contacto con superficies contaminadas $V(t)$, pasarán a la clase $E(t)$ con una tasa β_V . Así, se tiene la siguiente relación para la tasa de cambio de los individuos susceptibles:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -[\beta_A A(t) + \beta_I I(t) + \beta_V V(t)] S(t). \quad (1)$$

Por lo tanto, la tasa de cambio de individuos en $E(t)$ se compone de los individuos que pasan de la categoría $S(t)$ a $E(t)$. En la clase $E(t)$, los individuos desarrollarán la enfermedad después de un tiempo de incubación σ^{-1} . Así, $\sigma E(t)$ individuos pasarán de la clase $E(t)$ a la clase de portadores.

$$\frac{dE(t)}{dt} = [\beta_A A(t) + \beta_I I(t) + \beta_V V(t)] S(t) - \sigma E(t). \quad (2)$$

Posteriormente al tiempo de incubación, los individuos en $E(t)$ comenzarán a presentar síntomas en la clase $I(t)$, con probabilidad p , y quienes desarrollen la enfermedad sin presentar síntomas transitarán a la clase $A(t)$, con probabilidad $1 - p$:

$$\frac{dA(t)}{dt} = (1 - p)\sigma E(t) - \gamma_A A(t), \quad (3)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = p\sigma E(t) - \gamma_I I(t) - \mu I(t), \quad (4)$$

donde γ_A^{-1} y γ_I^{-1} corresponden al tiempo de recuperación, respectivamente, para individuos en las clases $A(t)$ e $I(t)$. La manifestación de síntomas para individuos en la clase $I(t)$ puede causar la muerte, lo que en el modelo se considera a través del parámetro μ , la tasa de muerte por COVID-19. Los individuos recuperados, entonces, son aquellos que logran salir de la clase $A(t)$ e $I(t)$; por lo tanto, la tasa de cambio para la clase $R(t)$ se escribe como:

$$\frac{dR(t)}{dt} = \gamma_A A(t) + \gamma_I I(t). \quad (5)$$

Por último, los parámetros c_A y c_I se relacionan con la contribución de virus al ambiente por los individuos asintomáticos ($A(t)$) y sintomáticos ($I(t)$) quienes diseminan su carga viral en algunas superficies a través de gotitas respiratorias, las cuales terminan contaminando el ambiente con virus. En el modelo, $V(t)$ describe la concentración de virus en el ambiente. Considerando que el virus solo se mantiene activo durante un tiempo μ_V^{-1} , la tasa de cambio de $V(t)$ se expresa como:

$$\frac{dV(t)}{dt} = c_A A(t) + c_I I(t) - \mu_V V(t). \quad (6)$$

En este modelo, las tasas de nacimiento y muerte natural de individuos no aparecen porque el horizonte de tiempo en el que se modela la COVID-19 es muy corto comparado con la esperanza de vida de los humanos. Las ecuaciones (1) a (6) son el conjunto de ecuaciones del modelo epidemiológico, que incluye en total 11 parámetros: $\beta_A, \beta_I, \beta_V, \sigma, p, \mu_V, \mu, \gamma, \gamma_A, c_A$ y c_I , de los cuales 5 serán estimados por medio de estadística bayesiana.

NÚMERO REPRODUCTIVO BÁSICO Y ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS

El cálculo de R_0 en modelos epidemiológico consiste en encontrar el radio espectral de la matriz de la nueva generación FV^{-1} (Diekmann et al., 1990; van den Driessche y Watmough, 2002), evaluada en el punto de equilibrio libre de la enfermedad que, para este modelo, está dado por $E_0 = (N_0, 0, 0, 0, 0)$, donde N_0 es el tamaño de la población cuando todos los individuos son susceptibles. Para el modelo propuesto no existen equilibrios no triviales, así que no se puede hablar de una bifurcación a través de la cual aparezcan o desaparezcan equilibrios. La matriz de nueva generación se compone de la matriz V^{-1} cuyos elementos (j, k) corresponden al tiempo promedio que un individuo permanece en la clase j cuando es introducido en la clase k ; y la matriz F cuyos elementos (i, j) son las tasas a la que se producen nuevas infecciones en la clase i por un individuo en la clase j . La construcción de la matriz de la nueva generación solo involucra las ecuaciones que contribuyen al número de individuos portadores, ecuaciones (2), (3), (4) y (6). Para el presente modelo, el número de reproducción básica está dado por:

$$R_0 = [1 - p]R_0^A + pR_0^I, \quad (7)$$

donde R_0^A y R_0^I son las contribuciones de los portadores asintomáticos y sintomáticos, respectivamente, cuyos valores son:

$$R_0^A = \left[\beta_A + c_A \frac{\beta_V}{\mu_V} \right] \frac{N_0}{\gamma_A}, \quad (8)$$

y

$$R_0^I = \left[\beta_I + c_I \frac{\beta_V}{\mu_V} \right] \frac{N_0}{\gamma_I + \mu}. \quad (9)$$

El número de reproductivo básica muestra que el aporte de los individuos asintomáticos a las infecciones secundarias está dado por $(1 - p)R_0^A$, mientras que los portadores sintomáticos aportan pR_0^I a las infecciones secundarias (ver APÉNDICE B). Es importante señalar, que la proporción de

individuos asintomáticos durante esta pandemia ha sido estimado en $p = 0,868343$ (Tang et al., 2020), lo cual muestra la importancia de calcular el término $(1 - p)R_0^A$, el cual se propone como una contribución medible para el diseño las estrategias de control o erradicación de la COVID-19.

Como se mencionó antes, el modelo compartamental propuesto en este trabajo tiene asociado 11 parámetros epidemiológicos. Algunos de ellos ya han sido calculados y aparecen en la literatura de epidemiología matemática; sin embargo, los parámetros asociados con las tasas de infección de la COVID-19 y las tasas de contribución de virus al ambiente deben ser estimadas a partir del modelo epidemiológico para cada localidad, por ejemplo, país, estado, municipio, etc. En este trabajo se estimaron valores para los parámetros $\beta_A, \beta_I, \beta_V, c_A$ y c_I por medio de estadística bayesiana para encontrar los valores de máxima verosimilitud (MAP) utilizando el método de Monte Carlo para el muestreo al azar de una distribución $Z \sim \Gamma(\alpha, \beta)$ con $\mathbb{E}[Z] = \frac{\alpha}{\beta}$ y $\text{Var}[Z] = \frac{\alpha}{\beta^2}$ para cada parámetro (Christen y Fox, 2010) (ver APÉNDICE C). Cada simulación numérica consistió en corridas con los primeros 20 mil pasos eliminados y seguidos de 200 mil pasos de cálculo. La Tabla 1 presenta los parámetros reportados en la literatura. Entonces, se usará el modelo propuesto para estimar el conjunto de valores de los parámetros que mejor reproducen el número de individuos con la COVID-19 acumulados reportados por la Secretaría de Salud de México en dos periodos: desde el 9 de marzo hasta el 27 junio del 2020 y desde el 9 de marzo hasta el 20 de agosto de 2020 (de Secretaría Salud México., 2021b).

RESULTADOS

El modelo compartamental utilizado para describir el número de casos acumulados de la COVID-19 en México, permite estimar el conjunto de valores de los parámetros que mejor reproducen el comportamiento de la propagación de la enfermedad infecciosa desde el 9 de marzo hasta el 27 junio del 2020. Se calibrará el modelo usando datos oficiales publicados por la Secretaria de Salud, México, correspondiendo a los casos acumulados diarios de individuos infecciosos (de Secretaría Salud México., 2021b). A partir de estos valores de los parámetros se calculó el número reproductivo básico, R_0 , el cual se obtiene como la suma de contribuciones de infecciones secundarias por portadores asintomáticos y sin-

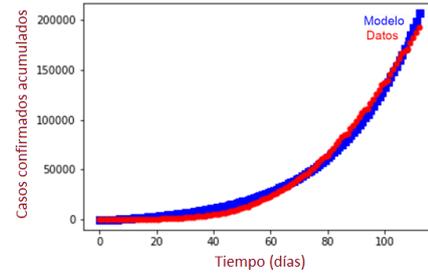


Figura 1: Número de casos confirmados acumulados de COVID-19 a nivel nacional (puntos rojos) y el número de infecciones acumuladas descritas por el modelo (cuadros azules). El modelo reproduce el comportamiento de propagación de la infección por SARS-CoV-2 durante los primeros 100 días desde la aparición de los primeros casos en México.

tomáticos, que además incluyen parámetros asociados con transmisiones indirectas por contactos en superficies contaminadas de partículas virales. En la Fig. 1 se presentan los casos acumulados a nivel nacional y el ajuste de la simulación numérica. Se observa que el modelo reproduce el comportamiento de la propagación de la enfermedad infecciosa y, además, proporciona los parámetros epidemiológicos que pueden ayudar a establecer medidas para manejo de la pandemia a nivel estatal o nacional (Tabla 2).

Por medio de la comparación de los valores de los parámetros estimados (Tabla 2) y con base en los resultados de máxima verosimilitud (MAP), se observa que la tasa de contacto efectivo entre asintomáticos y susceptibles, (β_A), es 5,5 veces más alta que la tasa de contacto efectivo entre los sintomáticos y susceptibles (β_I). Una posible explicación de la mayor tasa β_A frente a β_I , es que cuando los individuos sintomáticos son diagnosticados, las autoridades sanitarias han recomendado el confinamiento en casa como medida de distanciamiento social. Esto se traduce en que el número de contactos entre infecciosos sintomáticos y susceptibles se reduce significativamente. Sin embargo, cabe notar que β_I contribuye en menor proporción porque antes de que un individuo sintomático sea confinado en casa, probablemente también fue una fuente de contagios. Por otro lado, la tasa de contagios indirectos que suceden por el contacto efectivo entre individuos susceptibles y superficies contaminadas, β_V , es 10,000 veces más pequeña que β_I . Esta diferencia en magnitud entre las tasas de infección β_V y β_I puede ser una posible explicación de que se mencione que las nuevas infecciones debidas a superficies contaminadas sean muy pocas (Lewis, 2021). Aunque aparentemente la tasa β_V es muy pequeña, su contribución

TABLA 1: VALORES DE PARAMÉTROS REGISTRADOS EN LA LITERATURA. * AJUSTADO POR LOS DATOS.

Parámetro	Valor	Unidades	Referencia
σ	0,15325	día ⁻¹	(Backer et al., 2020)
γ_A	0,13978	día ⁻¹	(Tang et al., 2020)
γ_I	0,33029	día ⁻¹	(Tang et al., 2020)
μ	0,0000178	día ⁻¹	(Tang et al., 2020)
p	0,868343	adimensional	(Tang et al., 2020)
μ_V	1	día ⁻¹	(Kampf et al., 2020)
β_A	*	person/ día ⁻¹	-
β_I	*	person/ día ⁻¹	-
β_V	*	person/ día ⁻¹	-
c_A	*	person/ día ⁻¹ /ml	-
c_I	*	person/ día ⁻¹ /ml	-

TABLA 2: VALORES DE LOS PARÁMETROS ESTIMADOS A PARTIR DEL MODELO EPIDEMIOLÓGICO PARA EL ACUMULADO DE CASOS CONFIRMADOS A NIVEL NACIONAL CON FECHA DE CORTE AL 27 DE JUNIO DE 2020.

Parámetro	Mínimo HPI	Máximo HPI	MAP
β_A	$1,08 \times 10^{-18}$	$2,51 \times 10^{-13}$	$3,59 \times 10^{-18}$
β_I	$4,86 \times 10^{-9}$	$2,55 \times 10^{-7}$	$4,869 \times 10^{-9}$
β_V	$1,98 \times 10^{-13}$	$5,10 \times 10^{-7}$	$2,10 \times 10^{-13}$
c_A	0,000109241	0,00318445	0,00089838
c_I	0,00032434	0,0014581	0,00147413

al número de nuevas infecciones puede ser significativa ya que es un factor que multiplica a la cantidad de virus en el ambiente (ecuación 2), cuyo valor puede compensar por más de 4 órdenes de magnitud el número de contactos efectivos entre individuos sintomáticos y susceptibles dado el número de partículas virales que son expulsadas al toser o estornudar. Por otro lado, la tasa de contaminación del ambiente con virus por individuos sintomáticos, (c_I), es 1,6 veces la tasa a la que contribuyen los individuos infecciosos asintomáticos, (c_A). Una posible explicación de este resultado es que los individuos asintomáticos expulsan virus al ambiente en menor cantidad porque no presentan tos ni escurrimiento nasal. Estudios previos muestran que tanto los individuos asintomáticos y sintomáticos no críticos tiene la misma carga viral, lo que sugiere que la ausencia de síntomas es lo que explica el mayor valor de c_I frente a c_A (Ver (Liu et al., 2020)). El valor del parámetro umbral R_0 y sus componentes $(1 - p)R_0^A$ y pR_0^I (dados por la expresiones (7), (8) y (9)) que describen, respectivamente, la contribución a las infecciones secundarias por individuos asintomáticos y sintomáticos, se presentan en el Tabla 3. Para los casos confirmados acumulados de COVID-19 a nivel nacional, se calculó un $R_0^{MAP} = 1,63$. Es decir, cada 100 individuos infecciosos producen 163 nuevas infecciones, de los cuales 134 corresponden a infecciones por individuos sintomáticos ($R_0^I = 1,34$) y 29 son atribuidas a individuos asintomáticos ($R_0^A = 0,29$). Este valor estimado para R_0 en México, está en los rangos calculados en (Saldaña et al., 2020; Acuña-Zegarra et al., 2020) para México; sin embargo, las estimaciones fueron hechas usando distintas fechas. En particular, en (Acuña-Zegarra et al., 2020) se estimo $R_0 = 3,87$, usando los datos de febrero 17 hasta marzo 23 de 2020, con un intervalo de credibilidad al 95 % dado por [2.95,5.89]; mientras que en (Saldaña et al., 2020) analizó la evolución de la epidemia desde marzo 11 de 2020 hasta marzo 25 de 2020, estimando $R_0 = 2,7$. La mayor aportación de los individuos sintomáticos a las nuevas infecciones puede ser debido a que estos tienen capacidad de infectar incluso antes de haber presentado síntomas y ser diagnosticados (Zou et al., 2020; Hu et al., 2020; Zhou et al., 2020; Tan et al., 2020).

Para realizar el análisis por estados, se dividió el territorio nacional por regiones: centro, sur y norte, tomando cuatro estados tipo en cada región. La Fig. 2 muestra la comparación entre los casos confirmados acumulados y la simulación numérica del modelo en estados del centro del país; Ciudad de México, Puebla, Estado de México y Michoacán. Se observa que las simulaciones numéricas efectivamente reproducen el número de casos acumulados. Cabe notar que los ajustes a nivel de los estados fueron realizados con el mismo conjunto de parámetros reportados en la literatura (Tabla 1) y utilizando criterios numéricos idénticos. Las gráficas de los entidades federativas de la zona norte (Fig. 6) y de la zona

Tabla 3: R_0 Y LAS CONTRIBUCIONES POR INDIVIDUOS ASINTOMÁTICOS $(1 - p)R_0^A$ Y SINTOMÁTICOS pR_0^I A SU VALOR.

Parámetro	Mínimo HPI	Máximo HPI	MAP
R_0	1,36973433	1,78552294	1,63041458
$(1 - p)R_0^A$	0,361427	1,11729916	0,29219915
pR_0^I	0,31762454	1,34125453	1,33821543

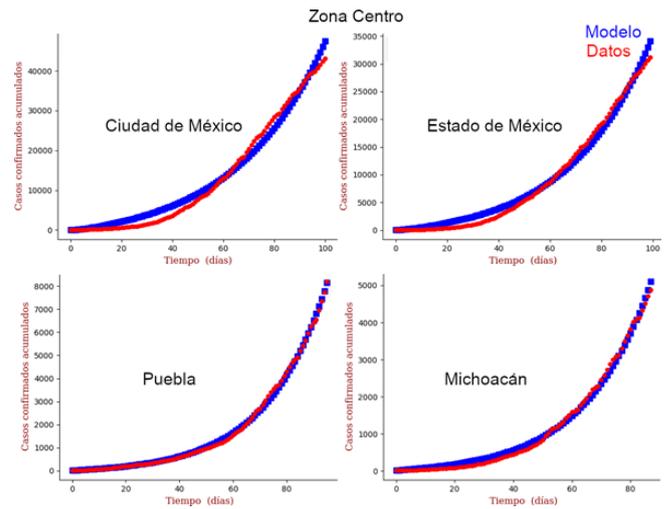


Figura 2: Número de casos confirmados acumulados de COVID-19 a nivel nacional (puntos rojos) y el número de infecciones acumuladas descritas por el modelo (cuadros azules). Comparación de los casos acumulados estimados con el modelo epidemiológico y los datos de la secretaria de salud para estados de la zona centro del país. Datos registrados al 27 de junio de 2020.

sur (Fig. 7) se encuentran en el apéndice A .

A partir de las simulaciones numéricas se obtuvieron los parámetros epidemiológicos para cada uno de los 12 estados, así como el número reproductivo básico R_0 con los aportes de individuos sintomáticos y asintomáticos (Tabla 4). Se observa que la contribución de los sintomáticos predomina en algunos casos con valores mayores que uno, mientras que en otros predomina la contribución de asintomáticos. Es interesante notar que en varios casos la contribución por sintomáticos es menor a uno, lo que llevaría a suponer que la tasa de transmisión estaría controlada; sin embargo, en la suma de contribuciones se produce un valor de R_0 mayor que uno lo que llevaría aun brote epidémico.

En la Fig. 3 se presentan los resultados obtenidos por medio del promedio de las estimaciones de los parámetros (MEAN) y para aquellos que maximizan la distribución a

Tabla 4: NÚMERO DE INFECCIONES SECUNDARIAS ESTIMADAS CON EL R_0^{MAP} Y CONTRIBUCIONES DE LOS INDIVIDUOS SINTOMÁTICOS, (pR_0^I), Y ASINTOMÁTICOS, $(1 - p)R_0^A$, AL NÚMERO DE INFECCIONES SECUNDARIAS GENERADAS POR UN INDIVIDUO INFECCIOSO. CÁLCULO DE R_0 PARA EL CORTE DEL 27 DE JUNIO DE 2020. *BAJA CALIFORNIA Y **CIUDAD DE MÉXICO.

Entidad	R_0	$(1 - p)R_0^A$	pR_0^I
OAXACA	1,84033807	1,83801004	0,00232803
BC*	1,26148854	1,23292825	0,02856029
MICHOACAN	1,64775549	1,05696019	0,59079531
PUEBLA	1,54448133	0,65259977	0,89188156
SONORA	1,66249608	0,75264858	0,9098475
MEXICO	1,39264602	0,5579294	0,83471662
YUCATAN	1,30398992	0,17291485	1,13107507
CDMX**	1,31746351	0,12041555	1,19704795
SINALOA	1,335486	0,00891367	1,32657233
TABASCO	1,35499363	0,0428658	1,35499363
VERACRUZ	1,38910331	0,05393903	1,33516428
TAMAULIPAS	1,4043525	0,01781765	1,38653486

12 Entidades Federativas Seleccionadas (Norte-Centro-Sur)

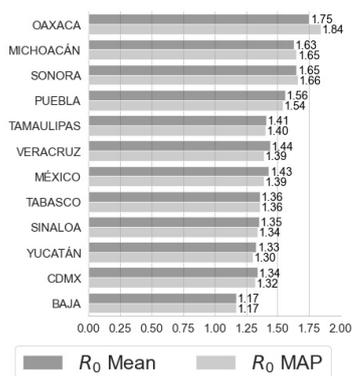


Figura 3: Valores del número reproductivo básico calculado con el promedio de los parámetros (MEAN) y con los estimadores que maximizan la distribución a posteriori (MAP) para los casos confirmados acumulados de COVID-19 con corte del 27 de junio de 2020 en 12 Entidades Federativas de México.

posteriori (MAP). En ambos conjuntos de datos se observa congruencia en cuanto a la estimación del número reproductivo básico R_0 .

De la Fig. 4 se puede observar que al 27 de junio del 2020, en algunos estados un gran porcentaje de las infecciones secundarias por SARS-CoV-2 son debidas a los individuos sintomáticos, por ejemplo Sonora, México, Yucatán, Ciudad de México, Sinaloa, Tabasco, Veracruz y Tamaulipas ya sean transmisiones directas o indirectas. Por otro lado, en los estados de Oaxaca, Baja California Norte, Michoacán y Puebla las infecciones secundarias dependen altamente de los individuos asintomáticos, ya sean transmisiones directas o indirectas. En contraste, en la Fig. 5 se observa que al 20 de agosto del 2020, algunos estados se invirtieron las contribuciones a la R_0 por individuos asintomáticos y sintomáticos. Por ejemplo, en Yucatán inicialmente la transmisiones fueron debidas a los sintomáticos pero la evolución de la enfermedad aproximadamente un mes después, se encontró una contribución predominante de asintomáticos.

TABLA 5: NÚMERO DE INFECCIONES SECUNDARIAS ESTIMADAS CON EL R_0^{MAP} , CONTRIBUCIONES DE LOS INDIVIDUOS SINTOMÁTICOS, (pR_0^I), Y ASINTOMÁTICOS, $(1-p)R_0^A$, AL NÚMERO DE INFECCIONES SECUNDARIAS GENERADAS POR UN INDIVIDUO INFECCIOSO. CÁLCULO DE R_0 PARA EL CORTE DEL 20 DE AGOSTO DE 2020. *BAJA CALIFORNIA Y **CIUDAD DE MÉXICO.

Entidad	R_0	$(1-p)R_0^A$	pR_0^I
OAXACA	1,39688746	0,24166826	1,15521919
BC*	1,31294173	0,02149681	1,29144492
MICHOACAN	1,38755972	0,33826204	1,04929768
PUEBLA	1,4123087	0,30305105	1,10925765
SONORA	1,29718671	0,11629075	1,18089596
MEXICO	1,46992735	0,39179085	1,0781365
YUCATAN	1,37990117	1,09923396	0,28066721
CDMX**	1,47251588	0,18307893	1,28943695
SINALOA	1,21545788	0,53371771	0,68174017
TABASCO	1,56808905	0,66765795	0,90043109
VERACRUZ	1,40341594	0,14331823	1,26009771
TAMAULIPAS	1,43619947	0,31700607	1,11919341

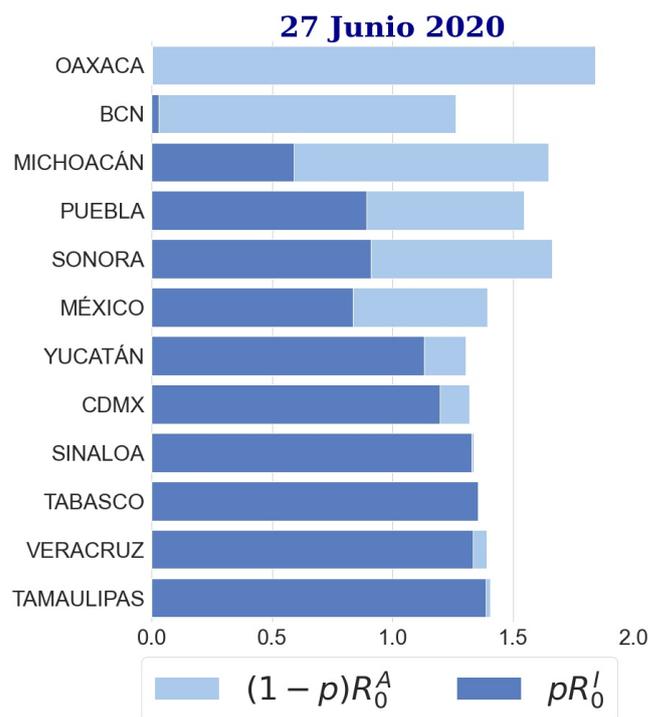


Figura 4: Representación gráfica de las contribuciones de asintomáticos y sintomáticos al número de reproductivo básico en el periodo al 27 de junio de 2020.

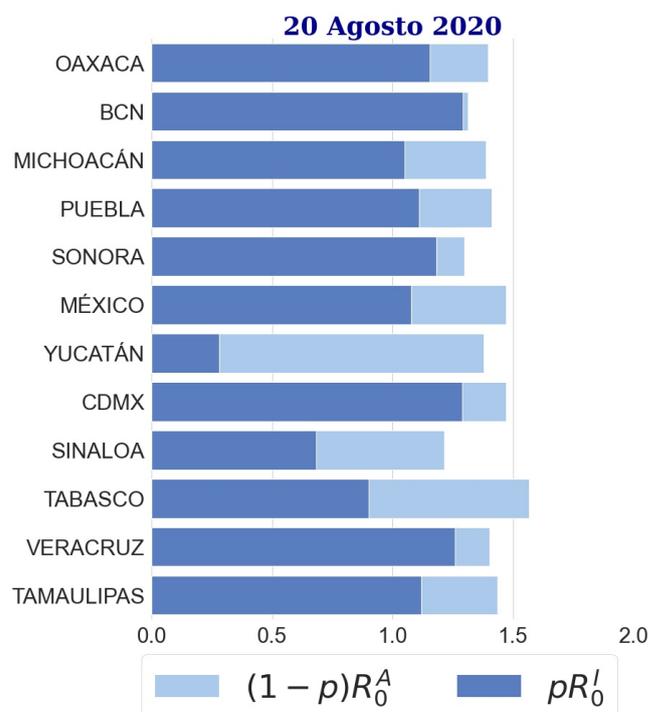


Figura 5: Representación gráfica de las contribuciones de asintomáticos y sintomáticos al número de reproductivo básico en el periodo al 20 de agosto de 2020.

DISCUSIÓN

Conocer la evolución de una epidemia es de vital interés para los tomadores de decisión en materia de salud pública. Desde el surgimiento de la epidemia de COVID-19, en diciembre de 2019, se ha hecho uso de los datos recolectados de casos confirmados acumulados para proponer estrategias de control de la epidemia. En ese sentido, los modelos matemáticos que describen el proceso infeccioso del virus SARS-CoV-2 han sido una herramienta útil que permite plantear escenarios para el diseño de estrategias de control o mitigación de la enfermedad. Para explicar la evolución de la COVID-19 en distintas poblaciones se han usado desde ajuste de curvas de los casos confirmados acumulados hasta la construcción de modelos compartamentales que categorizan a los individuos de una población. Si bien el primer caso describe relaciones entre las variables, los segundos describen mecanismos epidemiológicos y demográficos asociados a la enfermedad. Algunos modelos compartamentales pueden ser usados como modelos predictivos. En los modelos de la epidemiología matemática resulta de especial interés conocer parámetros umbrales que permitan predecir la evolución de la contagiosidad. El más famoso de estos parámetros umbrales es el llamado número reproductivo básico, (R_0). En este trabajo se usó un modelo compartamental que incluye la clase de los individuos asintomáticos infecciosos, así como, los virus en el ambiente. Al calcular R_0 se muestra que las tasas asociadas a los asintomáticos y a las superficies contaminadas juegan un papel importante en la propagación del SARS-CoV-2. Esto para generar estrategias focalizadas que incluyan cercos sanitarios en pequeña escala, INF y medidas de mitigación a los impactos socioeconómicos. Esto puede ser una medida preventiva de nuevos brotes en el contexto de la acelerada mutación del SARS-CoV-2. Al calcular el valor de R_0 , tanto a nivel nacional como estatal se muestra que en algunos casos el número de infecciones secundarias son asociadas predominantemente a los individuos asintomáticos, que al ser considerados desde el enfoque de las políticas públicas de salud, permiten establecer medidas de control de contactos, movilidad y pruebas de detección. En estos casos se espera que diariamente aumenten los contagios en los cuales R_0 depende fuertemente de los individuos sintomáticos debido a que las nuevas infecciones pueden ser asociadas a infecciones locales, asociadas a individuos infecciosos asintomáticos que visitan la entidad federativa, o a locales que efectuaron desplazamientos a otras entidades o países. Este dato nos permite conocer los flujos de personas y, por lo tanto, las medidas de mitigación relacionadas con la movilidad. Asimismo, se espera que cuando el R_0 dependa mayormente de los individuos sintomáticos establezcan medidas de prevención que pueden contemplar campañas informativas para que individualmente se promueva una disminución en la enfermedad; por ejemplo, reducir el número de contactos efectivos a través de distintas INF. Es importante señalar, que una vez que el R_0 depende fuertemente de los sintomáticos esta tendencia puede invertirse en tiempos futuros lo cual puede llevar a un nuevo brote epidémico. En ese sentido, las estrategias de salud pública deberán ser preventivas que incluyan intervenciones farmacéuticas, INF, tanto individuales como colectivas que permitan llevar R_0 por debajo de 1. Asimismo, pueden diseñarse estrategias focaliza-

das en función de las categorías de individuos sintomáticos como asintomáticos que permitan detectar, aislar y mitigar. Tales estrategias pueden incluir pruebas rápidas de antígeno o anticuerpos, sistemas de información de contacto con infecciosos, distanciamiento social, desinfección de superficies contaminadas, utilización de cubrebocas, vacunación, fármacos, entre otras. Aunque los modelos no permiten tener información en tiempo real para la toma de decisiones, es posible tener una aproximación prospectiva para establecer estrategias de política pública que tomen en cuenta el contexto local para medidas de mitigación colectiva que contemplen apoyo psicológico, económico e informativo, así como, preventivas individuales de reforzamiento de la distancia social, las medidas higiénicas y las pruebas de detección de la enfermedad y anticuerpos.

CONCLUSIONES

La construcción de modelos epidemiológicos enfrenta retos que van desde la obtención de datos en tiempo real hasta el discernimiento de las variables que se involucrarán en la descripción realista de los mecanismos epidemiológicos de la enfermedad infecciosa. Desde la aparición del coronavirus SARS-CoV-2, en Wuhan, China en diciembre de 2019, se ha hecho énfasis en la importancia de tener en cuenta las infecciones directas, las cuales pueden ser provocadas por individuos sintomáticos y asintomáticos, así como las infecciones indirectas, las cuales son debidas al contacto entre individuos susceptibles con superficies contaminadas. Si bien las infecciones secundarias, tanto directas como indirectas, debidas a los individuos asintomáticos pueden ser casi despreciables en número, al no contabilizarse, el número de infecciones secundarias reales puede ser subestimado. Este error de subestimación puede llevar a diseñar estrategias de control que sean insuficientes para disminuir el número de nuevos casos infecciosos. La prospectiva apoyada por modelos matemáticos permite dar elementos a los hacedores de políticas públicas para focalizar las estrategias de control de manera más eficiente. Estas estrategias de control deben considerar que al ser implementadas de manera masiva se minimicen el gasto público y los costos socioeconómicos.

En este trabajo se describe la evolución de la COVID-19 en México. Se analizó la dinámica de la COVID-19 en cada una de las 32 entidades federativas que componen el país (ver APÉNDICE C). Para este análisis se utilizaron datos públicos de infecciosos confirmados acumulados. En particular, se analizaron 12 entidades federativas en dos tiempos distintos. Se estimaron las tasas asociadas tanto a infección directas como indirectas. Se muestra que las infecciones secundarias pueden ser asociadas tanto a los individuos sintomáticos como asintomáticos. Se observó que la contribución a las infecciones secundarias por los individuos asintomáticos y sintomáticos pueden invertirse al calcular el número reproductivo básico para tiempos futuros. Es decir, la contribución de asintomáticos y sintomáticos al R_0 puede invertirse en diferentes etapas de propagación. Este cambio puede ser relacionado con que se modificaron las medidas de control de la enfermedad. En ese sentido, las intervenciones de control deben mantenerse y considerar tanto a individuos sintomáticos como asintomáticos hasta que el valor de R_0 sea menor que 1.

APÉNDICES

APÉNDICE A

A continuación se presenta el número de reproductivo básico, R_0 , en una escala estatal. A nivel estatal, observamos que el R_0 mayor es la del Estado de México con un $R_0 = 1,7626$ en una población de individuos sanos susceptibles de ser infectados de 17.427.790. Cabe destacar que el valor de R_0 de la Ciudad de México, $R_0 = 1,7386$, es muy cercana al valor del R_0 para el estado de México pero con una población susceptible de sólo 9.018.645 de personas, un poco más de la mitad de la del Estado de México. Si la comparamos con el estado de Jalisco que tiene una población de un tamaño relativamente equivalente 8.409.693 el valor de R_0 es de 1,3867, netamente menor que la capital mexicana (Tabla 6).

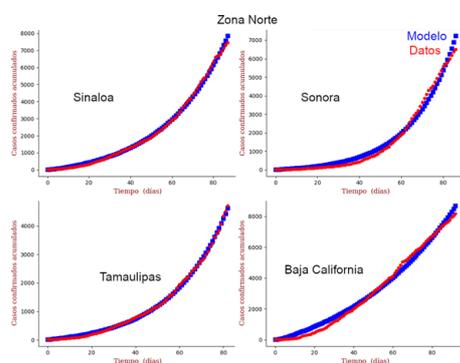


Figura 6: Número de casos confirmados acumulados de COVID-19 a nivel nacional (puntos rojos) y el número de infecciones acumuladas descritas por el modelo (cuadros azules). Comparación de los casos acumulados predichos con el modelo epidemiológico y los datos de la secretaria de salud para estados de la zona norte del país. Datos registrados al 27 de junio de 2020.

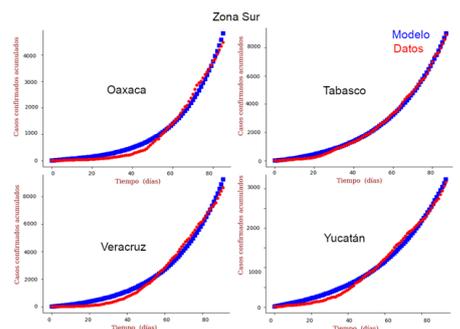


Figura 7: Número de casos confirmados acumulados de COVID-19 a nivel nacional (puntos rojos) y el número de infecciones acumuladas descritas por el modelo (cuadros azules). Comparación de los casos acumulados predichos con el modelo epidemiológico y los datos de la secretaria de salud para estados de la zona sur del país. Datos registrados al 27 de junio de 2020.

APÉNDICE B

Para analizar el comportamiento de la epidemia al inicio de la enfermedad se necesita calcular el número reproductivo básico del modelo. Para calcular el R_0 asociado a las ecuaciones (1) a (6) se utilizará la metodología propuesta en

(van den Driessche y Watmough, 2002). El R_0 se define como el radio espectral, el cual se denotará por ρ , de la matriz FV^{-1} con

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta_A N_0 & \beta_I N_0 & \beta_V N_0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

and

$$V = \begin{bmatrix} \sigma & 0 & 0 & 0 \\ -(1-p)\sigma & \gamma_A & 0 & 0 \\ -p\sigma & 0 & \gamma_1 + \mu & 0 \\ 0 & -c_1 & -c_2 & \mu_V \end{bmatrix}.$$

$$R_0 = [1-p]R_0^A + pR_0^I.$$

R_0^A y R_0^I son las contribuciones de los portadores asinto-

TABLA 6: CÁLCULO DE R_0 PARA LAS 32 ENTIDADES FEDERATIVAS. SE USARON LOS DATOS OFICIALES PUBLICADOS PARA LOS INFECCIOSOS CONFIRMADOS ACUMULADOS DEL 09 DE MARZO AL 27 DE JUNIO DE 2020. *BAJA CALIFORNIA Y **CIUDAD DE MÉXICO. ***BAJA CALIFORNIA SUR, ****AGUASCALIENTES, *****SAN LUIS POTOSÍ.

Entidad	R_0	$(1-p)R_0^A$	pR_0^I
AGS****	1,55279	1,55263	0,00015
BCS***	1,18564	0,09948	1,08615
BC*	1,26148	1,23292	0,02856
CAMPECHE	1,56921	1,56920	0,00001
CHIAPAS	1,66330	1,17226	0,49104
CHIHUAHUA	1,17517	0,01016	1,16500
CDMX**	1,7386	0,12041	1,19704
COAHUILA	1,64864	1,63213	0,01651
COLIMA	1,05738	1,05698	0,00039
DURANGO	1,44566	1,44565	0,00000
GUANAJUATO	1,82470	1,82469	0,00001
GUERRERO	1,59423	0,92108	0,67315
HIDALGO	1,43228	0,25531	1,17696
JALISCO	1,3867	1,74709	0,00002
MÉXICO	1,7626	0,55792	0,83471
MICHOACÁN	1,64775	1,05696	0,59079
MORELOS	1,33509	0,04103	1,29405
NAYARIT	1,53227	1,53212	0,00015
NUEVO LEÓN	1,64878	1,64875	0,00002
OAXACA	1,84033	1,83801	0,00232
PUEBLA	1,54448	0,65259	0,89188
QUERÉTARO	1,48735	1,48727	0,00007
QUINTANA ROO	1,14993	0,0007	1,14921
SLP*****	1,54005	1,54001	0,00004
SINALOA	1,335	0,008913	1,32657
SONORA	1,66249	0,752648	0,90984
TABASCO	1,35928	0,0042865	1,35499
TAMAULIPAS	1,4043	0,01781764	1,38653
TLAXCALA	1,34709	0,124363	1,22273
VERACRUZ	1,38910	0,0539390	1,33516
YUCATÁN	1,30398	0,1729148	1,13107
ZACATECAS	1,21595	1,2158633	0,00008

máticos y sintomáticos, respectivamente, cuyos valores son:

$$R_0^A = \left[\beta_A + c_A \frac{\beta_V}{\mu_V} \right] \frac{N_0}{\gamma_A},$$

y

$$R_0^I = \left[\beta_I + c_I \frac{\beta_V}{\mu_V} \right] \frac{N_0}{\gamma_I + \mu}.$$

Este arreglo de R_0 permite medir las contribuciones de los individuos asintomáticos y de los individuos sintomáticos a la propagación de la enfermedad.

APÉNDICE C

Para estimar los parámetros se usará inferencia bayesiana. Se supondrá que los datos son descritos por el modelo

$$y_i = C(t_i; x) + \eta_i, \quad i = 0, \dots, 14,$$

con $C(t_i; x)$ es el número de infecciosos acumulados construidos usando la solución $I(t)$ del modelo (Saldaña et al., 2020) en el tiempo t_i y $x = (\beta_A, \beta_I, \beta_V, c_A, c_I)$ es el vector de los parámetros a estimar, donde x y $\eta = (\eta_1, \dots, \eta_n)$ con $\eta_i \sim N(0, \sigma^2)$.

Sea $C(0; x) = y_0$ y $C(t_i; x) = y_0 + \sum_{k=0}^{k=i} I(t_k; x)$. Observe que el término $I(t_k; x)$ describe el número de infecciosos en t_k dados por la solución del modelo para la variable I dando el vector de parámetros x . Se supondrá que los 5 parámetros a estimar son independientes. Entonces, $\pi(x) = \pi_1(\beta_A) \pi_1(\beta_I) \pi_1(\beta_V) \pi_1(c_A) \pi_1(c_I)$.

Para la estimación de los parámetros se supondrán las siguientes distribuciones gamas y uniformes. Así, $\Gamma(\alpha, \beta)$ y $U(a, b)$ con $Z \sim \Gamma(\alpha, \beta)$ con $\mathbb{E}[Z] = \frac{\alpha}{\beta}$. $\text{Var}[Z] = \frac{\alpha}{\beta^2}$ y $U(a, b)$ denotando una distribución uniforme en el intervalo (a, b) . Para estimar los parámetros se simuló un MCMC con 200.000 muestras y se eliminaron las primeras 20.000 con

$$\begin{aligned} \beta_A &\sim \Gamma(10^8, 1), \\ \beta_I &\sim U(0, 10^{-1}), \\ \beta_V &\sim U(0, 10^{-1}), \\ c_A &\sim \Gamma(10^3, 1), \\ c_I &\sim U(0, 1), \end{aligned}$$

dadas en (Saldaña et al., 2020).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Acuña-Zegarra, M. A., Santana-Cibrian, M., y Velasco-Hernandez, J. X. (2020). "Modeling behavioral change and covid-19 containment in mexico: A trade-off between lockdown and compliance". *Mathematical Biosciences*, 325.
- [2] Backer, J. A., Klinkenberg, D., y Wallinga, J. (2020). "Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019 nCoV) infections among travellers from wuhan, china". *Euro Surveill.*, 25(5).
- [3] Cen, X., Feng, Z., y Zhao, Y. (2014). "Emerging disease dynamics in a model coupling within-host and between-host systems". *Journal of Theoretical Biology*, 361:141–151.
- [4] Christen, J. A. y Fox, C. (2010). "A general purpose sampling algorithm for continuous distribution (the t walk)". *Bayesian Analysis*, 2(2):263–281.
- [5] Conacyt., S. *Estimación de la Tasa Efectiva de Reproducción (Rt) para COVID-19 para los Estados y Zonas Metropolitanas de México*. title. <https://salud.conacyt.mx/coronavirus/investigacion/proyectos/rt.html>.
- [6] Conacyt., S. *Estimación de la Tasa Efectiva de Reproducción (Rt) para COVID-19 para los Estados y Zonas Metropolitanas de México*. title. https://salud.conacyt.mx/coronavirus/investigacion/proyectos/rt_movilidad.html.
- [7] de Secretaría Salud México. *Datos abiertos direccion general de epidemiologia*. title. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/05/Vigilancia_Centinelas.pdf.
- [8] de Secretaría Salud México. *Datos abiertos direccion general de epidemiologia*. title. <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>.
- [9] Diekmann, O., P., J. A., Heesterbeek, y Metz, J. A. (1990). "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations". *Journal of mathematical biology*, 28(4):365–382.
- [10] Durham, D. P. y Casman, E. A. (2012). "Incorporating individual health protective decisions into disease transmission models: A mathematical framework". *Journal of The Royal Society Interface*, 7(9):562–570.
- [11] Feng, Z., Velasco-Hernandez, J., y Tapia-Santos, B. (2013). "A mathematical model for coupling within-host and between-host dynamics in an environmentally-driven infectious disease". *Math.Biosci.*, 241:49–55.
- [12] Feng, Z., Velasco-Hernandez, J., Tapia-Santos, B., y Leite, M. C. A. (2012). "A model for coupling within-host and between-host dynamics in an infectious disease". *Nonlinear Dyn*, 68:401–411.
- [13] Gumel, A. B. (2012). "Causes of backward bifurcations in some epidemiological models". *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 395(1):355–365.
- [14] Hatchett, R. J., Mecher, C. E., y Lipsitch, M. (2007). "Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic". *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(18):7582–7587.
- [15] Health, O. W. *Coronavirus disease 2019 (covid 19): situation report, 51*. title. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>.
- [16] Hethcote, H. W. (2000). "The mathematics of infectious diseases". *SIAM Review*, 42:599–653.
- [17] Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., Xu, X., Ma, H., Chen, W., Lin, Y., Zheng, Y., Wang, J., Hu, X., Yi, Y., y Shen, H. (2020). "Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with covid-19 screened among close contacts in nanjing". *China Sci China Life Sci*, 63:706–711.
- [18] Kampf, G., Todt, D., Pfaende, S., y Steinmann, E. (2020). "Persistence of coronavirus on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents". *Journal of Hospital Infection*, 104:246–251.
- [19] Lewis, D. (2021). "Covid 19 rarely infects through surfaces. so why are we still deep cleaning?" *Nature*, 590:263–281.
- [20] Lindvall, J. H. N. J. (2021). "Trust in government in sweden and denmark during the covid-19 epidemic in west european politics". *SIAM Review*, 44(5-6):1180–1204.
- [21] Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., Xian, T. X., Le, A., Liu, J. M., Peiris, M., Poon, L. L., y Zhang, W. (2020). "Viral dynamics in mild and severe cases of covid-19". *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6):656–657.
- [22] Nadim, S. S., Ghost, I., y Chattopadhyay, J. (2021). *Appl Math Comput*, 404:1–19.
- [23] Olmos, D., Barradas, I., y Baca-Carrasco, D. (2015). "On the calculation of r_0 using submodels". *Differ Equ Dyn Syst*.
- [24] Saldaña, F. y Barradas, I. (2018). "Control strategies in multigroup models: The case of the star network topology". *Bulletin of mathematical biology*, 80(11):2978–3001.
- [25] Saldaña, F., Flores-Arguedas, H., Camacho, A., y Barradas, I. (2020). "Modeling the transmission dynamics and the impact of the control interventions for the covid 19 epidemic outbreak". *Mathematical biosciences and engineering*, 17(4):4165–4183.
- [26] Tan, A., Tong, Z., Wang, H. L., Y. X. Dai, F. F. L., Liu, J. N., Wu, W. J., Yuan, C., M. L. Yu, P. L., y Yan, J. B. (2020). "Detection of novel coronavirus by rt pcr in stool specimen from asymptomatic child, china". *Emerging Infectious Diseases.*, 26(6):1337–1339.
- [27] Tang, B., Wang, X., Li, Q., Bragazzi, N. L., S. S. T., Xiao, Y., y Wu, J. (2020). "Estimation of the transmission risk of the 2019 nCoV and its implication for public health interventions". *Journal of Clinical Medicine*, 9(462).
- [28] Tian, H., Liu, Y., Li, Y., Wu, C. H., Chen, B., Kraemer, M. U. G., Li, B., Xu, B., Yang, Q., Wang, B., Yang, P., Cui, Y., Song, Y., Zheng, P., Wang, Q., Bjornstad, O. N., Yang, R., Grenfell, B. T., Pybus, O. G., y Dye, C. (2020). "An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the covid 19 epidemic in china". *Science*, 368(6491):638–642.
- [29] van den Driessche, P. y Watmough, J. (2002). "Reproduction numbers and sub threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission". *Mathematical biosciences*, 180(1-2):29–48.

- [30] Villavicencio-Pulido, G. y Barradas, I. (2008). “Latency and quarantine vs. backward bifurcation”. *Ecological Modelling*, 214(1):59–64.
- [31] Villavicencio-Pulido, G., Barradas, I., y Luna, B. (2016). “Backward bifurcation for some general recovery functions”. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 5(40).
- [32] Yang, C. y Wang, J. (2020). “A mathematical model for the novel coronavirus epidemic in wuhan, china.”. *Mathematical biosciences and engineering*, 17(3):2708–2724.
- [33] Zhou, J., Tan, Y., Li, D., He, X., Yuan, T., y Long, Y. (2020). “Observation and analysis of 26 cases of asymptomatic sars-cov2 infection”. *Journal of infection*, 81:e69–e70.
- [34] Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H. L., Peiris, M., y Wu, J. (2020). “Sars-cov-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients”. *The new England Journal of Medicine*, 382(12).



UTEM

UNIVERSIDAD
TECNOLÓGICA
METROPOLITANA

del Estado de Chile



EDICIONES UNIVERSIDAD
TECNOLÓGICA METROPOLITANA

VERSIÓN EN LÍNEA: ISSN 2735-6817

revistammsb.UTEM.cl