Vacunación ṕtima para un modelo SIRS

Matias Ezequiel Hernández

Resumen

En este trabajo presentamos un modelo SIRS para la dinámica de una enfermedad infecciosa sobre una población de individuos, donde se contempla el accionar de un programa de vacunación. Se demuestra que el sistema de ecuaciones diferenciales que describe la dinámica de la enfermedad tiene solución. Es formulado un problema de optimización, relacionado con minimizar el número de individuos susceptibles e infectados, maximizar el número de individuos removidos, y minimizar también la proporción de personas vacunadas. Para aproximar el óptimo del problema planteado, optamos por discretizar y luego optimizar. Por último se presentará un resultado numérico y la conclusión del trabajo.

1. Introducción

Existen diferentes modelos matemáticos para describir la dinámica de una enfermedad infecciosa sobre una población [1, 2, 5, 8, 7]. Uno de los más sencillos se conoce como modelo SIR, según este modelo los individuos de la población sobre la cual actúa la enfermedad, que en principio se considera constante, se clasifican en los siguientes grupos:

1. Susceptibles, son aquellos individuos sanos pero que en potencia se pueden enfermar.
2. Infectados, son los individuos enfermos.
3. Removidos, son aquellos individuos que han muerto por la enfermedad, o que permanecen inmune a la misma sin poder propagarla.

Se denota por $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ el número de individuos susceptibles, infectados y removidos respectivamente. En su versión más simple el modelo SIR supone la siguiente retroalimentación $S \mapsto I \mapsto R$. Para describir la dinámica de la enfermedad se propone el siguiente sistema:

$$
\begin{cases}
\dot{S} = -rSI \\
\dot{I} = rSI - \gamma I \\
\dot{R} = \gamma I \\
(S(0), I(0), R(0))^t = (S_0, I_0, R_0)^t.
\end{cases}
$$

Donde r y γ son parámetros de la enfermedad, y se considera que $S_0 > 0$, $I_0 > 0$ y $R_0 > 0$.

Los modelos SIRS son modelos más realistas que el anterior, estos consideran la posibilidad de nacimientos y muertes a lo largo del tiempo, el hecho de que individuos removidos puedan volver a ser susceptibles y que por ejemplo la población de susceptibles pueda crecer con una capacidad de soporte. En este caso el flujo tiene la forma $S \mapsto I \mapsto R \mapsto S$.

En el presente trabajo consideraremos un modelo SIRS con un programa de vacunación, y plantearemos un problema de control optimal para determinar la forma óptima de vacunar la población susceptible con el objeto de minimizar S, I y u (porcentaje de individuos vacunados), y maximizar R.

2. El modelo

El modelo considerado, es un modelo SIRS con capacidad de soporte, esto último significa que el número de susceptibles no crece indefinidamente. En lenguaje matemático, el sistema que modela la dinámica libre de la enfermedad es el siguiente:

$$
\begin{cases}
\dot{S} = \mu \left(1 - \frac{S}{K}\right) - \beta SI - \delta S + \nu R \\
\dot{I} = \beta SI - (\delta + \epsilon) - \gamma I \\
\dot{R} = \gamma I - \delta - \nu R \\
(S(0), I(0), R(0))^t = (S_0, I_0, R_0)^t.
\end{cases}
$$

Donde β representa la capacidad de infectar que posee la enfermedad, δ es la tasa de muerte natural de los individuos de la población, ϵ la tasa de muerte por causa de la enfermedad, γ es la proporción de infectados que se transforman en removidos, ν la proporción de removidos que pasan a ser susceptibles, μ es la tasa de nacimientos y K la capacidad de soporte de la población susceptible (Es decir el número máximo de individuos que en potencia podría alcanzar). Se supone nuevamente que $S_0 > 0$, $I_0 > 0$ y $R_0 > 0$.

Si ahora suponemos el accionar de un programa de vacunación sobre la población susceptible, el modelo es el que sigue:

$$\begin{cases} \dot{S} = \mu\left(1 - \frac{S}{K}\right) - \beta SI - (\delta + u(t))S + \nu R \\ \dot{I} = \beta SI - (\delta + \epsilon + \gamma)I \\ \dot{R} = \gamma I - (\delta + \nu)R + u(t)S(t) \\ (S(0), I(0), R(0))^t = (S_0, I_0, R_0)^t. \end{cases} \tag{1}$$

Donde $u(t)$ mide la proporción de individuos susceptibles que han sido vacunados en el tiempo t. Se supone que $u \in U_{ad}$, siendo

$$U_{ad} = \{u : u \text{ es medible, y } \ 0 \leq u(t) \leq u_{max} < \infty, \forall t \in [0, T]\}.$$

Suponiendo que la vacunación se realiza en el período de tiempo $[0, T]$.

2.1. Existencia de solución del sistema (1)

En virtud de simplificar los cálculos vamos a denotar:

$$X(t) = \begin{pmatrix} S(t) \\ I(t) \\ R(t) \end{pmatrix}.$$

Con esta notación el sistema (1) toma la forma:

$$\dot{X} = \underbrace{\begin{pmatrix} -(\delta+u) & 0 & \nu \\ 0 & -(\delta+\epsilon+\gamma) & 0 \\ u & \gamma & -(\delta+\nu) \end{pmatrix}}_{A} X + \underbrace{\begin{pmatrix} \mu(1-\frac{S}{K}) - \beta SI \\ \beta SI \\ 0 \end{pmatrix}}_{F(X)}.$$

Observación Si denotamos por $N(t)$ el número total de individuos de la población sobre la cual actúa la enfermedad, es decir $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, a partir de (1) tenemos que:

$$\begin{aligned} \dot{N} &= \mu\left(1 - \frac{S}{K}\right) - \delta N - \epsilon I \\ &\leq \mu\left(1 - \frac{S}{K}\right) - \delta N \\ &\leq \mu - \delta N. \end{aligned}$$

De aquí se sigue que $\frac{\dot{N}}{\mu - \delta N} \leq 1$, y por integración podemos acotar $N(t), \forall t \in [0, T]$:

$$N(t) \leq \frac{\delta}{\mu} + N(0)e^{-\delta t} \leq \frac{\delta}{\mu} + N(0).$$

Denotando por P a $\frac{\delta}{\mu} + N(0)$, se llega a que $|S(t)|, |I(t)| \leq P$.

Teorema 1 *El sistema (1) tiene solución.*

Prueba 1 *Para demostrar que (1) tiene solución basta con demostrar que la función $Z(X) = AX + F(X)$ es uniformemente Lipschitz continua [9]. Evidentemente AX lo es; entonces, será suficiente con probar que $F(X)$ también lo es, y eso lo probamos como sigue:*

$$
\begin{aligned}
|F(X_1)-F(X_2)| &= |\mu S_1(1-\tfrac{S_1}{K})-\mu S_2(1-\tfrac{S_2}{K})|+|-\beta S_1 I_1+\beta S_2 I_2|+\\
&\quad |\beta S_1 I_1-\beta S_2 I_2|+|0-0|\\
&\leq |\mu||S_1-S_2|+\tfrac{|\mu|}{|K|}|S_1^2-S_2^2|+2|\beta||S_1 I_1-S_2 I_2|\\
&= |\mu||S_1-S_2|+\tfrac{|\mu|}{|K|}|S_1+S_2||S_1-S_2|+\\
&\quad 2|\beta||S_1 I_1-S_2 I_1+S_2 I_1-S_2 I_2|\\
&\leq |\mu||S_1-S_2|+\tfrac{|\mu|}{|K|}|S_1+S_2||S_1-S_2|+2|\beta||I_1||S_1-S_2|\\
&\quad +2|\beta||S_2||I_1-I_2|\\
&= \left(|\mu|+\tfrac{|\mu|}{|K|}|S_1+S_2|\right)|S_1-S_2|+2|\beta|(|I_1|+|S_2|)|I_1-I_2|\\
&\leq 2\left(|\mu|+\tfrac{|\mu|}{|K|}P\right)|S_1-S_2|+4|\beta|P|I_1-I_2|\\
&\leq M(|S_1-S_2|+|I_1-I_2|).
\end{aligned}
$$

Donde $M=\max\left\{|\mu|+\frac{|\mu|}{|K|}P, 4|\beta|P\right\}$. *Queda demostrado que* $Z(X)$ *es uniformemente Lipschitz continua. Esto junto a la definición de* $u(t)$ *y el hecho de que* $S(t), I(t)$ *y* $R(t)\geq 0$ *prueba la existencia de solución del sistema (1)* ■.

3. El problema de vacunación óptima

Antes de formular el problema de optimización que consideramos de interés, pongamos de manifiesto algunas de las definiciones básicas de la teoría de control optimal. Para comenzar, un *sistema dinámico* es un sistema cuyo comportamiento cambia a lo largo del tiempo. Existen muchas maneras de representar un sistema dinámico, una de ellas es mediante un sistema de ecuaciones diferenciales como el que sigue:

$$
\begin{cases}
\dot{x}(t)=f(t,x(t))\\
x(0)=x_0.
\end{cases}
\tag{2}
$$

Donde $x(t)\in\mathbb{R}^n$ representa el estado del sistema en el tiempo t, la función $f:\mathbb{R}\times\mathbb{R}^n\longrightarrow\mathbb{R}^n$ modela la dinámica del sistema y x_0 es la condición inicial del sistema. Para modelar la posibilidad de interferir sobre el sistema, se utiliza una función $u(t)$ denominada *control*. En estas circunstancias el modelo (2) se escribe como:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)) \\ x(0) = x_0. \end{cases} \tag{3}$$

La teoría de control óptimo estudia el problema de minimizar un funcional de la forma:

$$J(u) = \int_0^T r(x(t), u(t))dt + g(x(T)),$$

Donde $u \in A = \{u : [0, \infty) \longrightarrow \mathbb{R} : u \text{ es medible}\}$, $r : \mathbb{R}^n \times A \longrightarrow \mathbb{R}$ y $g : \mathbb{R}^n \longrightarrow \mathbb{R}$. Es decir encontrar una función $u^* \in A$ tal que $J(u^*) \leq J(u), \forall u \in A$, y esto se denota como sigue:

$$\min_{u \in A} J(u). \tag{4}$$

Relativo al sistema (1) nos interesa minimizar el número de individuos susceptibles e infectados, maximizar el número de individuos removidos y minimizar el porcentaje de individuos vacunados. Esto nos sugiere definir el siguiente funcional:

$$J(u) = \int_0^T \left\{ w_1 S(t) + w_2 I(t) - w_3 R(t) + w_4 \tfrac{1}{2} u^2(t) \right\} dt. \tag{5}$$

Donde w_1, w_2, w_3 y w_4 se denominan pesos y representan la importancia que le damos a cada término dentro de la integral del funcional (5).

Formulamos de esta manera el problema de optimización:

$$\min_{u \in U_{ad}} J(u) \tag{6}$$

sujeto a la restricción de que el sistema $(S(t), I(t), R(t))^t$ satisfaga (1).

En la teoría de control óptimo existe un resultado según el cual para demostrar que existe un óptimo del problema (4), basta con probar los siguientes puntos: (i) el conjunto de controles y estados correspondientes son no vacíos, (ii) el integrando del funcional es convexo respecto a u, (iii) el lado derecho de (3) está acotado por una función lineal en el estado y el control, (iv) el conjunto A es convexo y cerrado, y (v) existen constantes $a, b > 0$ y $\rho > 1$ tales que $c_2 + c_1(|u|^2)^{\rho/2} \leq w_1 S + w_2 I - w_3 R + w_4 \frac{u^2}{2}$ [6]. Es muy sencillo demostrar que estas condiciones se verifican para el sisema (1) y el funcional (5); entonces, existe un control óptimo del problema (6).

LLegado a este punto se pueden elejir entre dos opciones: *(i)* optimizar y luego discretizar o (ii) discretizar y luego optimizar. La primera opción se puede conseguir utilizando el principio del máximo de Pontryagin o la ecuación de Hamilton-Jacobi-Bellan para obtener así ciertas condiciones de optimalidad (ecuaciones diferenciales) las cuales luego se resuelven discretizándolas. La segunda opción, que es la que seguiremos aquí, requiere discretizar el problema para luego resolver un problema de optimización discreto.

De este modo discretizamos el dominio $[0, T]$ en n subintervalos, cada uno de ellos de longuitud $h = T/n$. Esto hace que el funcional (6) sea discreto, y por lo tanto se busque un vector óptimo $\tilde{u}^*$ de $\mathbb{R}^n$ el cual aproxima el control óptimo, u^*, del problema (6). Denotando por $\tilde{J}$ al funcional discretizado, en lenguaje matemático el problema a resolver es:

$$\min_{\tilde{u} \in \mathbb{R}^n} \tilde{J}(\tilde{u}) \tag{7}$$

sujeto a que $0 \leq \tilde{u}_i \leq u_{max}$ y al sistema (1). Hemos denotado por $\tilde{u}_i$ a las componentes de $\tilde{u}$.

4. Resultados numéricos

Presentamos ahora un ejemplo numérico, los parámetros utilizados aparecen en la siguiente tabla:

K	μ	β	δ	ν	ϵ	γ	τ	w_1	w_2	w_3	w_4
8000	150	0.0023	0.21	0.1	0.4	0.08	10^5	100	10	100	1

Tabla 1. Parámetros utilizados.

Hemos utilizado las funciones *trapz*, *ode45* y *fmincon*, de *MATLAB R2009a*, para aproximar el funcional (5), el sistema (1) y resolver el problema (7) respectivamente.

En la figura 1 vemos los resultados numéricos de resolver el problema, discreto, utilizando los valores de la tabla 1. Se supone un período de tiempo de 70 días, y que inicialmente $S(0) = 1000$, $I(0) = 110$ y $R(0) = 61$ individuos respectivamente. Además la población de suceptibles tiene una capacidad de soporte de 8000 individuos. El control óptimo nos dice que se debería comenzar vacunando aproximadamente la totalidad de los susceptibles, luego a lo largo de casi todos los 70 días el porcentaje de individuos susceptibles a ser vacunados desciende, y se mantiene aproximadamente constante entre 0,5 y 0,6. Al llegar al día final, la proporción de individuos a vacunar desciende hasta casi cero. Podemos ver que la población de individus removidos crece considerablemente cuando se aplica el control. Por otro lado la población susceptible es menor al aplicar control, y la población de infectados termina por desaparecer si se vacuna tal como lo indica el control óptimo que hemos encontrado.

5. Conclusión

En este trabajo hemos presentado un modelo SIRS para la dinámica de una enfermedad infecciosa que actúa sobre una población cuando se vacunan a los individuos de la misma. Hemos demostrado que el sistema posee solución, y planteamos luego un problema de optimización cuyo funcional representa el deseo de minimizar u, S e I, y de maximizar R.

Los resultados numéricos, para una enfermedad caracterizada por los parámetros de la tabla 1, arrojan una vacunación óptima como la que se muestra en la figura 1. Según la cual el porcentaje de individuos vacunados van de mayor

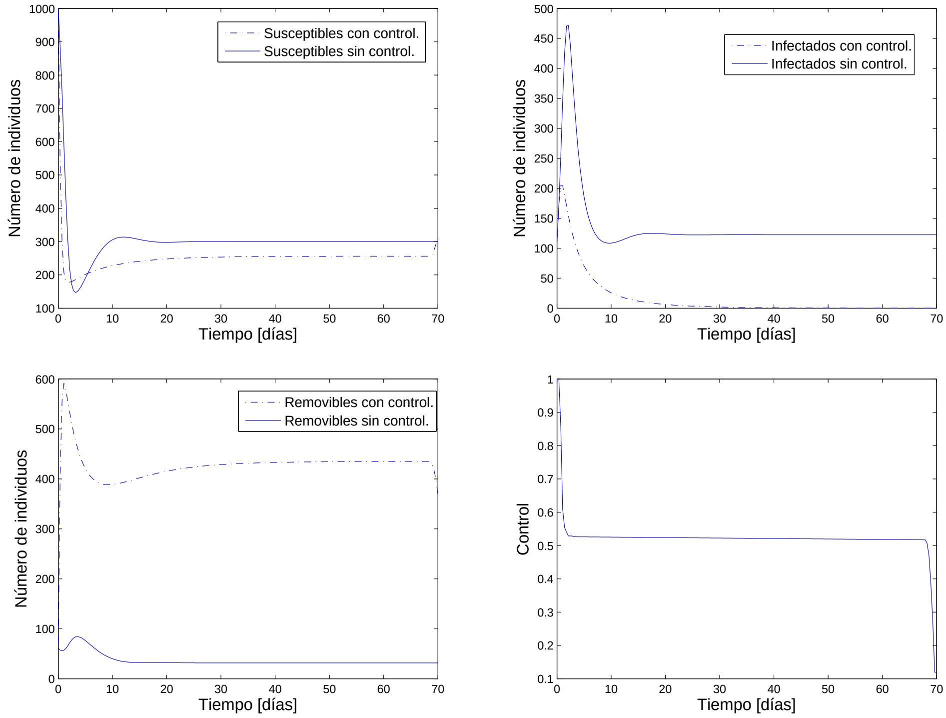

Figura 1: Dinámica de S, I y R cuando se aplica el control óptimo que se aprecia en la parte inferior-derecha de la figura.

a menor, a lo largo de los 70 días considerados, y se mantiene casi constante aproximadamente todos esos días.

Cuando se vacuna de manera óptima, la cantidad de individuos removidos es mucho mayor que en el caso sin control, es decir cuando no se vacuna. Por otro lado también disminuye la cantidad de individuos susceptibles, en cambio los infectados llegan incluso a desaparecer.

Referencias

[1] Elhia M., Rchik M. and Benlahmar E. Optimal Control of an SIR Model with Delay in State and Control Variables. Hindawi Publishing Corporation ISRN Biomathematics Volume 20, Article ID 403549, pp. 1-7 (2013).

[2] Epstein J. Nonlinear Dynamics, Mathematical, Biology, and Social Science. Santa Fe Institute Studies in The Sciences of Complexity (1999).

[3] Evans L. An Introduction to Mathematical Optimal Control Theory Version 0.2. Department of Mathematics University of California, Berkeley (2009).

[4] Hull D. Optimal Control Theory for Applications. Springer (2010).

[5] Laarabi H., Rachi M., El Kahlaoui O. and Labriji H. Optimal Vaccination Strategies of an SIR Epidemic Model with a Saturated Treatment. Universal Journal of Applied Mathematics 1(3): pp. 185-191. (2013).

[6] Lukes D. Differential Equations: Classical to Controlled, Math. Sci. Eng. 162, Academic Press, New York, (1982).

[7] Pathak S., Maiti A. and Samanta G. Rich dynamics of an SIR epidemic model. Nonlinear Analysis: Modelling and Control, Vol. 15, No. 1, pp. 71-81 (2010).

[8] Sadiq S., Khan M., Zaman S., Jung I. and Khan S. Optimal Control of an Epidemic Model of Leptospirosis with Nonlinear Saturated Incidences Annual Research and Review in Biology 4(3): pp. 560-576. (2014).

[9] Simmons G. Ecuaciones Diferenciales. Con Aplicaciones y Notas Históricas. Mc Graw-Hill (2000).

Matias Ezequiel Hernández.
Universidad Nacional de Córdoba-CIEM
Instituo de Cálculo, FCEN, Universidad de Buenos Aires
hernandez@famaf.unc.edu.ar