



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

**Análisis de procesos epidemiológicos
mediante modelos matemáticos:
aplicación a la seguridad alimentaria**

Programa de Doctorado en Ciencia, Tecnología y Gestión Alimentaria

Autor: Joan Poveda Giner.

Directoras: Begoña Cantó Colomina.

M. Jesús Pagán Moreno.

Elena Sánchez Juan.

Valencia, Enero 2022.



La **Dra. Begoña Cantó Colomina** y la **Dra. Elena Sánchez Juan**, profesoras del Departamento de Matemática Aplicada y la **Dra. María Jesús Pagán Moreno**, profesora del Departamento de Tecnología de los Alimentos, de la Universidad Politécnica de Valencia.

Hacen constar que:

La memoria titulada "Análisis de Procesos Epidemiológicos mediante Modelos Matemáticos: Aplicación a la Seguridad Alimentaria" que presenta **D. Joan Poveda Giner** para optar al grado de Doctor por la Universitat Politècnica de València, ha sido realizada al amparo del Programa de Doctorado en Ciencia, Tecnología y Gestión Alimentaria, de la Universitat Politècnica de València, bajo su dirección, y que reúne las condiciones adecuadas para constituir su tesis doctoral, por lo que autorizan al interesado para su presentación.

Valencia, 13 enero 2022

Firmado por CANTO
COLOMINA BEGOÑA -
21657733J el día
13/01/2022 con un
certificado emitido
por AC FNMT Usuarios

MARIA
JESUS|
PAGAN|
MORENO

Firmado
digitalmente por
MARIA JESUS|
PAGAN|MORENO
Fecha: 2022.01.13
09:18:22 +01'00'

Firmado por
SANCHEZ JUAN
ELENA - 22641913T
el día 13/01/2022
con un
certificado
emitido por AC

Fdo. Begoña Colomina Cantó

Fdo. M^a Jesús Pagán Moreno

Fdo. Elena Sánchez Juan

Resumen

Actualmente existe una clara concienciación de la población por la sostenibilidad, el cuidado del medio ambiente y el bienestar animal. Pero, además los consumidores exigen alimentos seguros lo que implica a toda la cadena productiva empezando por la producción primaria. Un adecuado control de las enfermedades transmisibles a este nivel es uno de los pilares fundamentales de la seguridad alimentaria junto con el control en el momento del sacrificio, procesado y distribución.

En esta tesis se plantea la utilización de herramientas matemáticas que permitan optimizar el uso de las medidas de bioseguridad, de implantación general en granjas de aves, como son la vacunación, la limpieza y desinfección, y la detección y eliminación de animales infectados. Esto con la finalidad de lograr una producción libre de infección y por lo tanto evitar el sacrificio temprano de los animales. De esta forma, se puede contribuir a la sostenibilidad de las granjas. Además, de garantizar la inocuidad de los alimentos a nivel de la producción primaria.

Así, se ha estudiado el comportamiento de un modelo matemático estructurado que incorpora la contaminación del medio ambiente como un modo indirecto de transmisión de la enfermedad, centrándose en el análisis de un brote de *Salmonella* en una granja de pollos. Las variables consideradas han sido: individuos susceptibles e infectados y la cantidad de bacterias acumuladas en el recinto (sistema SIB), y, además, se considera la reposición de los individuos muertos de forma que el tamaño de la población es el mismo en cualquier etapa. El sistema se considera dinámico y no lineal, en tiempo discreto y por ello su modelización se basa en ecuaciones en diferencias. Se ha analizado el comportamiento del sistema alrededor de los puntos de equilibrio a) libre de enfermedad y b) endémico. Tras el análisis del proceso se ha obtenido el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 . Este

número indica el comportamiento de la enfermedad, ya que si \mathcal{R}_0 es menor que la unidad, la enfermedad tiende a desaparecer pero en caso contrario la enfermedad permanece endémica o puede llegar a crecer. El resultado obtenido del modelo indica que \mathcal{R}_0 es menor que uno, si y sólo si, la población se mantiene por debajo de cierto valor umbral, lo que permite tener la enfermedad controlada hacia su desaparición.

También, se han estudiado tres modelos para conseguir redirigir la evolución de la enfermedad hacia su desaparición considerando las siguientes medidas: a) vacunación, b) limpieza y desinfección periódica y c) análisis y eliminación periódica de individuos infectados. Los objetivos a alcanzar con el modelo propuesto fueron que la vacunación redujese la incidencia de la enfermedad entre los sujetos susceptibles y determinar su impacto sobre la incidencia. Respecto a la desinfección del recinto y la eliminación de infectados, el objetivo ha sido construir, en cada caso, un nuevo sistema dinámico con coeficientes periódicos que representase matemáticamente la estrategia de acción periódica elegida. La finalidad ha sido optimizar el número de etapas que se puede estar sin actuar sobre el proceso y manteniéndose éste estable, es decir con el número reproductivo básico menor que la unidad. Y, por último, se han comparado ambas estrategias, en base a sus periodos máximos.

Los resultados obtenidos indican que, respecto a la efectividad de la vacunación, el nuevo número reproductivo básico es función de la tasa de vacunación y de la tasa de efectividad de la vacuna. Si el proceso transcurre con un número reproductivo básico muy alto se requiere vacunar a un mayor número de individuos. Además, cuanto más efectiva sea la vacuna la tasa de vacunación se puede reducir. Para el modelo de impacto la vacunación, se ha indicado que la tasa de vacunación en los programas de vacunación se reduce si el impacto de ésta es positivo reduciendo la tasa de contagios entre los vacunados respecto a la de los susceptibles. Cuanto menor impacto produzca la vacuna, la tasa de contagio entre vacunados será más próxima a la de susceptibles y por lo tanto la tasa de población vacunada ha de ser mayor. Respecto al impacto de la limpieza y desinfección periódica, se ha comprobado que la infección se mantiene con una tendencia a la desaparición si estamos como máximo sin volver a desinfectar un número de etapas menor que un determinado tiempo N . Éste es el valor crítico o umbral de la medida de limpieza y desinfección. Respecto a la medida de eliminación de infectados, el procedimiento consiste en dejar cada N etapas el número de individuos infectados en 0, pero como quedan bacterias en el recinto, aparecen nuevos infectados. Se ha encontrado un valor máximo del periodo N que podemos estar sin eliminar los nuevos infectados manteniéndose el sistema estable a cero. Éste es el límite crítico de eliminación de infectados. Una comparación entre estos dos procedimientos nos ha permitido concluir que, si la tasa de supervivencia de individuos infectados es

menor que la tasa de supervivencia de las bacterias, entonces el valor crítico de eliminación de infectados es menor que el valor umbral de la medida de limpieza y desinfección y por tanto la medida elegida es el control de la desinfección. En caso contrario, es más eficiente la técnica de eliminación de infectados.

Finalmente, se ha construido un modelo determinista, integrando tanto la transmisión directa como indirecta. La existencia de otras enfermedades infecciosas que se pueden transmitir por ambas vías: por contacto directo de un individuo susceptible con un individuo infectado, pero también, por contacto de un susceptible con la bacteria que se mantiene viva en el entorno, nos ha llevado a generalizar el estudio anterior, construyendo un modelo matemático en el que se recogen las dos vías de transmisión. El proceso se representa matemáticamente mediante un sistema no lineal de tiempo discreto. Los objetivos que se han planteado son: a) encontrar los puntos de equilibrio libre de enfermedad y endémico, para conocer la estabilidad del sistema N -periódico obtenido con la modelización, b) conocer cómo se reduce la incidencia de la enfermedad, a través de la estabilidad de la matriz aplicando las técnicas de limpieza y desinfección periódica y análisis y eliminación periódica de individuos infectados. Los resultados indican que si la tasa de supervivencia de los individuos infectados más la tasa de infección mediante contacto directo por la población es menor que la tasa de supervivencia de la bacteria es preferible optar por la desinfección del recinto ya que podemos pasar más tiempo sin intervenir; y en caso contrario, es mejor eliminar los individuos infectados.

La aplicación de estas estrategias de control conforme a los resultados obtenidos podrían ayudar a mejorar y optimizar el uso de los recursos y contribuir a una mayor eficiencia en la bioseguridad de la granja, en la producción primaria, y por tanto, en la seguridad de toda la cadena alimentaria.

Palabras clave: epidemiología, *Salmonella*, ecuaciones en diferencias, tiempo discreto, número reproductivo básico, puntos de equilibrio.

Resum

Actualment existeix una clara conscienciació de la població per la sostenibilitat, la cura del medi ambient i el benestar animal. Però, a més els consumidors exigeixen aliments segurs el que implica a tota la cadena productiva començant per la producció primària. Un adequat control de les malalties transmissibles a aquest nivell és un dels pilars fonamentals de la seguretat alimentària juntament amb el control en el moment del sacrifici, processament i distribució.

En aquesta tesi es planteja la utilització d'eines matemàtiques que permeten optimitzar l'ús de les mesures de bioseguretat, d'implantació general en granges d'ocells, com són la vacunació, la neteja i desinfecció, i la detecció i eliminació d'animals infectats. Això amb la finalitat d'aconseguir una producció lliure d'infecció i per tant evitar el sacrifici primerenc dels animals. D'aquesta manera, es pot contribuir a la sostenibilitat de les granges. A més, de garantir la innocuïtat dels aliments a nivell de la producció primària.

Així, s'ha estudiat el comportament d'un model matemàtic estructurat que incorpora la contaminació del medi ambient com una manera indirecta de transmissió de la malaltia, centrant-se en l'anàlisi d'un brot de Salmonella en una granja de pollastres. Les variables considerades han sigut: individus susceptibles i infectats i la quantitat de bacteris acumulats en el recinte (sistema SIB), i, a més, es considera reposició dels individus morts de manera que la grandària de la població és el mateix en qualsevol etapa. El sistema es considera dinàmic i no lineal, en temps discret i per això la seua modelització es basa en equacions en diferències. S'ha analitzat el comportament del sistema al voltant dels punts d'equilibri a) lliure de malaltia i b) endèmic. Després de l'anàlisi del procés s'ha obtingut el número reproductiu bàsic \mathcal{R}_0 . Aquest número indica el comportament de la malaltia, ja

que si \mathcal{R}_0 és menor que la unitat, la malaltia tendeix a desaparèixer però en cas contrari la malaltia roman endèmica o pot arribar a créixer. El resultat obtingut del model indica que \mathcal{R}_0 és menor que un, si i només si, la població es manté per davall d'un cert valor llindar, la qual cosa permet tindre la malaltia controlada cap a la seua desaparició.

També, s'han estudiat tres models per a aconseguir redirigir l'evolució de la malaltia cap a la seua desaparició considerant les següents mesures: a) vacunació, b) neteja i desinfecció periòdica i c) anàlisi i eliminació periòdica d'individus infectats. Els objectius a aconseguir amb el model proposat van ser que la vacunació reduïra la incidència de la malaltia entre els subjectes susceptibles i determinar el seu impacte sobre la incidència. Respecte a la desinfecció del recinte i l'eliminació d'infectats, l'objectiu ha sigut construir, en cada cas, un nou sistema dinàmic amb coeficients periòdics que representara matemàticament l'estratègia d'acció periòdica triada. La finalitat ha sigut optimitzar el nombre d'etapes que es pot estar sense actuar sobre el procés i mantenint-se aquest estable, és a dir amb el número reproductiu bàsic menor que la unitat. I, finalment, s'han comparat totes dues estratègies, sobre la base dels seus períodes màxims.

Els resultats obtinguts indiquen que, respecte a l'efectivitat de la vacunació, el nou número reproductiu bàsic és funció de la taxa de vacunació i de la taxa d'efectivitat de la vacuna. Si el procés transcorre amb un número reproductiu bàsic molt alt es requereix vacunar a un major nombre d'individus. A més, com més efectiva siga la vacuna la taxa de vacunació es pot reduir. Per al model d'impacte la vacunació, s'ha indicat que la taxa de vacunació en els programes de vacunació es redueix si l'impacte d'aquesta és positiu reduint la taxa de contagis entre els vacunats respecte a la dels susceptibles. Quant menor impacte produïska la vacuna, la taxa de contagi entre vacunats serà més pròxima a la de susceptibles i per tant la taxa de població vacunada ha de ser major. Respecte al impacte de la neteja i desinfecció periòdica, s'ha comprovat que la infecció es manté amb una tendència a la desaparició si estem com a màxim sense tornar a desinfectar un nombre d'etapes menor que un determinat temps N . Aquest és el valor crític o llindar de la mesura de neteja i desinfecció. Respecte a la mesura d'eliminació d'infectats, el procediment consisteix a deixar cada N etapes el nombre d'individus infectats en 0, però com queden bacteris en el recinte, apareixen nous infectats. S'ha trobat un valor màxim del període N que podem estar sense eliminar els nous infectats mantenint-se el sistema estable a zero. Aquest és el límit crític d'eliminació d'infectats. Una comparació entre aquests dos procediments ens ha permés concloure que, si la taxa de supervivència d'individus infectats és menor que la taxa de supervivència dels bacteris, llavors el valor crític d'eliminació d'infectats és menor que el valor llindar de la mesura de neteja i desinfecció i per tant la mesura

triada és el control de la desinfecció. En cas contrari, és més eficient la tècnica d'eliminació d'infectats.

Finalment, s'ha construït un model compartimental, determinista, integrant tant la transmissió directa com indirecta. L'existència d'altres malalties infeccioses, com ara la tuberculosi o la brucel·losi que es poden transmetre per totes dues vies: per contacte directe d'un individu susceptible amb un individu infectat, però també, per contacte d'un susceptible amb el bacteri que es manté viu en l'entorn, ens ha portat a generalitzar l'estudi anterior, construint un model matemàtic en el qual es recullen totes dues vies de transmissió. El procés es representa matemàticament mitjançant un sistema no lineal de temps discret. Els objectius que s'han plantejat són: a) trobar els punts d'equilibri lliure de malaltia i endèmic, per a conèixer l'estabilitat del sistema N -periòdic obtingut amb la modelització, b) conèixer com es redueix la incidència de la malaltia, a través de l'estabilitat de la matriu aplicant les tècniques de neteja i desinfecció periòdica i anàlisi i eliminació periòdica d'individus infectats. Els resultats indiquen que si la taxa de supervivència dels individus infectats més la taxa d'infecció mitjançant contacte directe per la població és menor que la taxa de supervivència del bacteri és preferible optar per la desinfecció del recinte ja que podem passar més temps sense intervindre; i en cas contrari, és millor eliminar els individus infectats. L'aplicació d'aquestes estratègies de control conforme als resultats obtinguts podria ajudar a millorar i optimitzar l'ús dels recursos i contribuir a una major eficiència en la bioseguretat de la granja, en la producció primària, i per tant, en la seguretat de tota la cadena alimentària.

Paraules clau: epidemiologia, *Salmonella*, equacions en diferències, temps discret, número reproductiu bàsic, punts d'equilibri.

Summary

There is currently a clear awareness of the population for sustainability, care for the environment and animal welfare. But in addition, consumers demand safe food, which involves the entire production chain, starting with primary production. Adequate control of communicable diseases at this level is one of the fundamental pillars of food security along with control at the time of slaughter, processing and distribution.

This thesis proposes the use of mathematical tools to optimize the use of biosafety measures, general implementation in bird farms, such as vaccination, cleaning and disinfection, and the detection and elimination of infected animals. This in order to achieve an infection free production and therefore avoid early slaughter of animals. In this way, it can contribute to the sustainability of farms. In addition, to ensure food safety at the level of primary production.

Thus, the behavior of a structured mathematical model that incorporates environmental pollution as an indirect mode of disease transmission has been studied, focusing on the analysis of a Salmonella outbreak on a farm. chickens. The variables considered were susceptible and infected individuals and the amount of bacteria accumulated in the enclosure (SIB system), and, in addition, replacement of dead individuals is considered so that the size of the population is the same at any stage. The system is considered dynamic and nonlinear, in discrete time and therefore its modeling is based on equations in differences. The behavior of the system around the equilibrium points a) free of disease and b) endemic has been analyzed. After the analysis of the process the basic reproductive number \mathcal{R}_0 . was obtained. This number indicates the behavior of the disease, as if \mathcal{R}_0 is less than unity, the disease tends to disappear but otherwise the disease remains

endemic or may grow. The result obtained from the model indicates that \mathcal{R}_0 is less than one, if and only if, the population remains below a certain threshold value, which allows to have the disease controlled towards its disappearance.

Also, three models have been studied to redirect the evolution of the disease towards its disappearance considering the following measures: a) vaccination, b) periodic cleaning and disinfection and c) periodic analysis and elimination of infected individuals. The objectives to be achieved with the proposed model were that vaccination would reduce the incidence of the disease among susceptible subjects and determine its impact on the incidence. Regarding the disinfection of the enclosure and the elimination of infected, the aim has been to build, in each case, a new dynamic system with periodic coefficients that will mathematically represent the chosen periodic action strategy. The aim has been to optimize the number of stages that can be left without acting on the process and keeping it stable, ie with the basic reproductive number less than the unit. And finally, both strategies have been compared, based on their maximum periods.

The results obtained indicate that, with respect to the effectiveness of vaccination, the new basic reproductive number is a function of the vaccination rate and the vaccine effectiveness rate. If the process proceeds with a very high basic reproductive number it is required to vaccinate a larger number of individuals. In addition, the more effective the vaccine, the lower the vaccination rate. For the vaccination impact model, it has been indicated that the vaccination rate in vaccination programs is reduced if the impact of this is positive by reducing the rate of transmission among vaccinated compared to those susceptible. The lower the impact of the vaccine, the closer the rate of transmission among vaccinated people will be to the susceptible ones and therefore the rate of the vaccinated population should be higher. Regarding the impact of periodic cleaning and disinfection, it has been found that the infection remains with a tendency to disappear if we are at most without re-disinfecting a number of stages less than a certain time N . This is the value critical or threshold of the cleaning and disinfection measure. Regarding the measure of elimination of infected, the procedure is to leave each N stages the number of infected individuals in 0, but as bacteria remain in the enclosure, new infected appear. A maximum value of period N has been found that we can be without eliminating the newly infected by keeping the system stable at zero. This is the critical limit for removing infected people. A comparison between these two procedures has allowed us to conclude that, if the survival rate of infected individuals is lower than the survival rate of bacteria, then the critical value of removal of infected individuals is less than the threshold value of the measure. of cleaning and disinfection and therefore the chosen measure is the control of disinfection. Otherwise, the technique of removing infected people is more efficient.

Finally, a compartmental, deterministic model has been constructed, integrating both direct and indirect transmission. The existence of other infectious diseases, such as tuberculosis or brucellosis that can be transmitted in both ways: by direct contact of a susceptible individual with an infected individual, but also by contact of a susceptible individual with the bacterium that stays alive in the environment, has led us to generalize the previous study, building a mathematical model in which the two transmission pathways are collected. The process is represented mathematically by a nonlinear discrete time system. The objectives that have been raised are: a) to find the disease free equilibrium point and endemic equilibrium point to know the stability of the N -periodic system obtained with the modeling, b) to know how the incidence of the disease is reduced, through the stability of the matrix applying the techniques of periodic cleaning and disinfection and analysis and periodic removal of infected individuals. The results indicate that if the survival rate of infected individuals plus the infection rate through direct contact by the population is lower than the survival rate of the bacterium it is preferable to opt for disinfection of the enclosure as we can spend more time without intervening; and otherwise, it is best to eliminate infected individuals.

The application of these control strategies in accordance with the results obtained could help to improve and optimize the use of resources and contribute to greater efficiency in the biosecurity of the farm, in primary production, and therefore in the safety of the entire food chain.

Keywords: epidemiology, *Salmonella*, equations in differences, discrete time, basic reproductive number, balance points.

Agradecimientos

Quería expresar mis agradecimientos a mis tutoras de tesis, las profesoras de la Unidad de Matemática Aplicada Dra. Begoña Cantó y Dra. Elena Sánchez por el tiempo dedicado y sin sus conocimientos y ayuda no habría sido posible realizar este trabajo.

También quiero agradecer a la profesora Dra. María Jesús Pagán del Departamento de Tecnología de los Alimentos su apoyo incondicional que me guio a través de las etapas de este proyecto.

Por último a la profesora Dra. Carmen Coll agradecer su otro punto de vista en tantos aspectos que van surgiendo durante todo este tiempo de tesis.

Os recordaré, Muchas Gracias a todas.

Índice general

Resumen	V
Resum	IX
Summary	XIII
Agradecimientos	XVII
1 Introducción	1
1.1 Riesgos en salud pública	1
1.2 Enfermedades transmisibles	4
1.2.1 Zoonosis	4
1.2.2 Epidemiología de las enfermedades transmisibles	5
1.3 Toxinfeción alimentaria	10
1.3.1 Toxinfeción por <i>Salmonella</i>	11
1.3.2 Brote de toxinfeción alimentaria	13
1.4 Vigilancia Epidemiológica	16
1.4.1 Brotes alimentarios	16
1.4.2 Prevalencia en granja	18
1.5 Seguridad alimentaria: de la granja a la mesa	20
1.6 Bioseguridad en granjas	23
1.6.1 Programa de vacunación de aves	25
1.6.2 Desinfección, desinsectación, desratización (DDD)	28

1.7 Modelos matemáticos en epidemiología	29
1.8 Justificación y Objetivos	39
1.8.1 Justificación	39
1.8.2 Objetivos	40
2 Modelo matemático para la transmisión indirecta de Salmonella	43
2.1 Introducción	43
2.2 Objetivos	45
2.3 Metodología	45
2.4 Resultados y discusión	48
2.4.1 Puntos de equilibrio del modelo SIB	49
2.4.2 Número Reproductivo Básico \mathcal{R}_0	53
2.4.3 Tasa de infección	58
2.5 Conclusiones	60
3 Modelo de control de un brote de salmonelosis en la granja	63
3.1 Introducción	63
3.2 Objetivos	65
3.3 Metodología	66
3.3.1 Modelo con vacunación	69
3.3.2 Modelos con actuación periódica: modelo de limpieza y desinfección y modelo con análisis y eliminación de infectados	71
3.4 Resultados y discusión	72
3.4.1 Modelo con vacunación	73
3.4.2 Modelo de limpieza y desinfección	77
3.4.3 Modelo con análisis y eliminación de infectados	82
3.4.4 Criterio de elección de las medidas de control	85
3.5 Conclusiones	92
4 Modelos de control de la prevalencia de infección vía transmisión directa e indirecta	95
4.1 Introducción	95
4.2 Objetivos	97
4.3 Metodología	98
4.4 Resultados y discusión	100
4.4.1 Control periódico	102
4.4.2 Procedimiento para la elección de una estrategia de control periódica	107
4.4.3 Simulación del modelo	111
4.5 Conclusiones	117

5 Consideraciones finales y recomendaciones	119
Bibliografía	123
Índice de Figuras	138
Índice de Tablas	140

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Riesgos en salud pública

Un evento agudo de salud pública es cualquier brote o situación rápidamente cambiante que puede tener consecuencias negativas para la salud humana y que requiere evaluación y acciones inmediatas. El término incluye eventos que podrían causar enfermedad por la exposición a animales infectados o alimentos, agua, productos preparados o entornos contaminados.

Esta definición proviene del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1] que tiene por finalidad prevenir la propagación internacional de enfermedades asociadas al aumento de los viajes, el comercio internacional, la aparición o reaparición de riesgos de enfermedades de importancia internacional y las amenazas planteadas por productos químicos, toxinas y la radiación. El RSI establece requisitos básicos en capacidad de vigilancia y respuesta para evaluar riesgos que cubran toda dolencia, cualquiera que sea su origen o procedencia, que entrañe o pueda entrañar un daño para el ser humano.

La forma sistemática de abordar un evento de riesgo es mediante la evaluación del mismo [2]. Podemos definir el riesgo como la probabilidad de que ocurra un evento adverso (ocurrencia) y la magnitud probable de las consecuencias de dicho evento durante un periodo de tiempo determinado (severidad).

La evaluación de riesgos incluye tres componentes: la evaluación de la amenaza o peligro, la exposición, y la evaluación del contexto o entorno en el cual ocurre el evento. El resultado de estas tres evaluaciones se utiliza para caracterizar el

nivel de riesgo y proporciona la base para la adopción de medidas que reduzcan las consecuencias negativas de los riesgos para la salud pública [3].

- La evaluación del peligro o amenaza es la identificación de un factor, o potenciales factores, que causa el evento y los efectos nocivos o peligrosos asociados para la salud. Los peligros pueden ser de naturaleza biológica, como los causados por un agente infeccioso, o asociados a enfermedad o muerte de animales e identificados como presunta zoonosis, o bien el evento se relaciona con un alimento.

De naturaleza física, química y/o radionuclear cuando el evento se relaciona con un accidente conocido que involucra productos químicos o un incidente radionuclear.

La probabilidad de un peligro se puede determinar (equivalente a un diagnóstico diferencial en clínica) a través de las características clínicas y la evolución natural de la enfermedad, la oportunidad del evento y la velocidad con la cual evoluciona, la zona geográfica y los entornos afectados, las personas y las poblaciones afectadas.

- La evaluación de la exposición es evaluar la exposición de las personas y poblaciones a las posibles amenazas o peligros. Es el resultado del cálculo del número de personas o grupo del que se sabe que ha estado expuesto o con probabilidad de haberlo estado y el número de personas o grupo expuesto con probabilidad de ser susceptible (es decir pueden contraer la enfermedad porque no son inmunes). Para ello es necesario conocer:
 - El modo de transmisión del evento de riesgo, por transmisión de persona a persona, por contacto directo, por transmisión de animales a humanos.
 - La relación dosis-respuesta. Algunos agentes infecciosos, por ejemplo *Salmonella* la dosis infectiva es $10^5 - 10^8$ UFC/g pero puede ser tan baja como 1 UFC/g dependiendo de la edad, estado de salud del huésped y características de la cepa. También la relación para productos químicos como la cantidad inhalada o ingerida de metales pesados, por ejemplo plomo.
 - El periodo de incubación.
 - El estado de inmunización de la población expuesta.
 - La estimación del potencial de transmisión a través del número reproductivo básico, \mathcal{R}_0 .

- Para evaluar la exposición a enfermedades transmitidas por vectores y otras zoonosis es necesario conocer la especie, distribución y densidad de las poblaciones de vectores y de huéspedes animales.
- La evaluación del contexto o entorno en el que se produce el evento debe analizar todos los factores que influyen en el riesgo. Estos factores STEEEP de sus siglas en inglés de sociales, técnicos y científicos, económicos, ambientales, éticos y políticos pueden aumentar o reducir la probabilidad de exposición o sus consecuencias. Puede incluir el entorno físico como el clima y la vegetación, el uso de la tierra si es agrícola o industrial, los sistemas de abastecimiento y fuentes de agua, las infraestructuras como conexión de transporte, de atención a la salud, etc, las prácticas culturales y las creencias.

Una vez realizada las evaluaciones anteriores se determina el nivel de riesgo (caracterización del riesgo). Si no existe un resultado matemático de un modelo cuantitativo o una comparación con un valor de referencia, caso de evaluaciones de riesgo de inocuidad de alimentos, el proceso se basa en la opinión de los expertos.

Un instrumento útil en la caracterización del evento es la matriz de riesgo en la que los cálculos de la probabilidad de ocurrencia se combinan con estimaciones de las consecuencias o severidad del riesgo. El resultado del nivel de riesgo general puede ser bajo, moderado, alto, muy alto [1].

El resultado de la evaluación de un evento agudo de salud pública se debe usar para la adopción de las medidas de control proporcionales al riesgo, que podrán ser desde programas sistemáticos de control a través de los sistemas de vigilancia rutinaria, pasando por medidas de seguimiento y control específicas, o bien aplicar medidas de control adicionales con consecuencias significativas y/o graves. Señalar que cuando las medidas de control no lleguen a ser efectivas para un nivel de riesgo muy alto, se tendrán que aplicar medidas de gestión de crisis.

La selección de las medidas más apropiadas para el riesgo de daño deberá basarse en la eficacia de que prevenga la propagación o diseminación de un peligro. Su validación se podrá determinar a través de conjuntos de datos comparables a largo plazo recopilados bajo condiciones previstas o bien se podrán validar funcionando las medidas bajo condiciones críticas, por ejemplo por simulación de escenarios de sucesos peligrosos [1].

Según el tamaño y la complejidad del evento, pueden ser necesarias nuevas evaluaciones de riesgos para abordar preguntas nuevas y diferentes durante la progresión del evento. En algunos casos, se requieren distintos equipos de evaluación de riesgo que colaboren para reunir la información y componer un cuadro complejo del

riesgo, por ejemplo gravedad clínica, dinámica de la transmisión y medidas de control.

1.2 Enfermedades transmisibles

Entendemos por enfermedad transmisible aquella que precisa la existencia de un agente causal vivo (bacterias, virus, vectores artrópodos) que desencadena una respuesta orgánica, y ese agente es comunicable. La característica básica de las enfermedades transmisibles es que hay un agente necesario, en general único, exógeno y capaz de reproducirse (postulados de Koch) [4]. Su epidemiología consiste en el estudio de los determinantes que relacionan el agente causal con el huésped susceptible.

La evolución de la mayoría de las enfermedades transmisibles ha ido disminuyendo tanto en su incidencia como en su mortalidad debido a la mejoría de las condiciones higiénicas en general, mejor nutrición, métodos de desinfección, desinsectación y desratización, vacunas y antibióticos, dando lugar a importantes éxitos como la erradicación de la viruela, el control de la poliomelitis, el sarampión, la lepra y el tetanos neonatal. En España las infecciones constituían nueve de cada diez causas de muerte en 1900 producidos por la fiebre tifoidea, disentería, cólera, viruela, tuberculosis, neumonía, mientras que en la primera década del 2000 solamente han representado una sola causa [5].

Las principales transmisiones se deben a infecciones de vías respiratorias inferiores y gripe, y han emergido otras nuevas enfermedades como el síndrome agudo respiratorio severo SRAS, el virus de inmunodeficiencia humana VIH y SIDA [6], y han reaparecido algunas conocidas infecciones como tuberculosis [7], paludismo [8], enfermedades diarreicas, y el dengue. Siguen siendo un problema importante para la salud pública la enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* y las hepatitis virales [5].

1.2.1 Zoonosis

Un caso particular es el de las zoonosis que son aquellas enfermedades infecciosas que se pueden transmitir de los animales al hombre bien directamente o a través de alimentos contaminados, agua o medio ambiente. Los patógenos involucrados en las zoonosis pueden ser bacterias, virus, vectores artrópodos [31].

Las zoonosis representan un porcentaje importante de la enfermedades infecciosas actualmente identificadas en la población. Incluso, algunas enfermedades clasificadas actualmente como exclusivamente de humanos se inician como zoonosis, se

produce el *salto de especie*, por ejemplo el VIH y el COVID-19. Otras zoonosis causan brotes recurrentes como es el caso de la *Salmonella* [31].

Actualmente y en consonancia con la normativa de la Unión Europea los programas para el control de la zoonosis en España incluyen dentro de las zoonosis no alimentarias la rabia, la tuberculosis y la hidatidosis, y dentro de las zoonosis alimentarias, la brucelosis, la triquinosis y la anisakiasis [9, 10]. Posteriormente, también se han tomado medidas específicas para el control de las encefalopatías espongiiformes transmisibles, de la gripe aviar, y de la *Salmonella* zoonótica en los alimentos [11].

En cuanto a las zoonosis emergentes citar la tularemia por *Francisella tularensis* con sucesivos brotes en España relacionados con actividades en el medio rural y la meningoencefalitis por el Virus del Nilo Occidental (VNO) [12], su circulación se conoce desde hace dos décadas, pero solo se habían detectado 6 casos esporádicos en humanos. En 2020, se produjo un aumento de su incidencia con 77 casos en humanos (56 Sevilla, 16 Cádiz, 6 Badajoz) de los que el 97 % presentaron cuadro meningoencefálico y 8 de ellos fallecieron. En agosto 2021, se presentaron tres casos en las mismas zonas del brote anterior. La enfermedad se transmite desde su reservorio animal, las aves, mediante mosquitos de género *Culex* que se encuentra ampliamente extendido, al ser humano y al caballo que son hospedadores accidentales. El riesgo teniendo en cuenta la probabilidad de transmisión y el impacto de la enfermedad, es moderado y se mantiene durante la actividad del vector, desde abril a noviembre. El plan de vigilancia del VNO contempla la vigilancia de aves (serología en gallinas) equinos y mosquitos.

1.2.2 Epidemiología de las enfermedades transmisibles

La enfermedad transmisible se caracteriza por una serie de fases en su evolución, atendiendo al número de microorganismos frente al tiempo. Cabe señalar en esta evolución dos líneas diferentes, la línea de patogenicidad de interés asistencial y una línea de infectividad de interés en salud pública. La línea de patogenicidad consta de los periodos de incubación y de las manifestaciones clínicas, y la línea de infectividad de los periodos de latencia y de transmisibilidad [5, 22].

Así el periodo de incubación es el intervalo comprendido entre la entrada del microorganismo y la aparición de los primeros síntomas. En este periodo el agente se multiplica y se adapta al huésped sin que llegue a provocar una respuesta perceptible (ausencia de clínica). Cada enfermedad tiene un periodo de incubación característico, que depende del número de microorganismos que penetraron, de la tasa de replicación del agente en cuestión, del lugar de multiplicación en el huésped y de la respuesta inmunitaria desarrollada.

En el periodo clínico aparecen los síntomas y/o signos de la enfermedad. Incluye diferentes fases: periodo prodrómico es aquel en el que empiezan a aparecer signos generales inespecíficos y que patogénicamente se corresponde con la acción inespecífica y generalizada del agente, pero sin afectación de sus órganos diana y enfermedad clínica donde hay afectación de los órganos o tejidos diana del microorganismo; le sigue una fase de defervescencia en el que el número de microorganismos es menor por el predominio inmunitario frente al causal; y finalmente un periodo de convalecencia por el agotamiento del organismo, hasta su recuperación.

Periodo de latencia es el tiempo que transcurre desde la entrada del agente causal y el inicio de la transmisibilidad. En este periodo el individuo no tiene capacidad para infectar.

Periodo de transmisibilidad es el intervalo de tiempo durante el cual un individuo puede transmitir la infección, de manera directa o indirecta. También recibe el nombre de periodo de infectividad o comunicabilidad. Se aplica tanto en las infecciones con clínica manifiesta, como inaparente.

Se conoce como «*cadena epidemiológica*» a los pasos que conduce la aparición de una enfermedad transmisible. Los eslabones de esa cadena son [4]: reservorio, fuente, portador, medio ambiente, mecanismo de transmisión, y huésped susceptible.

- *Reservorio*: fuente primaria de infección; es el ser animado o inanimado en el que el agente causal se reproduce y perpetua durante un periodo relativamente largo en su ambiente natural (nicho ecológico); puede ser único o varios organismos en su ciclo vital (paludismo, equinococosis).
- *Fuente de Infección*: se define como el ser inanimado o animado desde donde pasa el agente causal al huésped susceptible; puede ser el reservorio u otro agente intermediario. Para ser fuente es requisito indispensable la eliminación del agente al exterior (por ejemplo, en las osteomielitis puede no poder salir). Cuando la fuente de infección animada es un animal se le conoce como zoonosis.
- *Portador*: es el individuo que sin padecer los síntomas o signos de la enfermedad puede ser infectivo, eliminando microorganismos. Supone un estado de equilibrio y tolerancia entre el agente causal y el huésped susceptible por la presencia en éste de mecanismos de competencia o inmunidad. El estado de portador puede existir en las distintas fases de evolución de la enfermedad, pudiendo ser portador en la fase de incubación (varicela, sarampión, gripe); o ser portador convaleciente eliminando microorganismos después de la desaparición de los síntomas (caso de la salmonelosis). También puede existir

en el curso de una infección no manifiesta, y en este caso se le denomina portador sano o asintomático.

- *Medio Ambiente*: el ambiente, a través de sus componentes físicos, biológicos, sociales y económicos puede influir sobre los eslabones de la cadena epidemiológica (agente, transmisión, y huésped) y facilitar o limitar el desarrollo de la infección. Los factores físicos (temperatura, humedad relativa del aire, lluvia, vientos) pueden afectar a la viabilidad de los agentes infecciosos en el medio externo y a la transmisión. Estos factores físicos intervienen en la estacionalidad de muchas enfermedades transmisibles. Los factores biológicos como la densidad de las poblaciones y la disponibilidad de alimentos por parte de los reservorios vertebrados y los vectores, intervienen también en la transmisión de la infección. Los factores sociales y económicos como tipo de trabajo, hábitos higiénicos, conducta, educación, costumbres; pueden afectar a la susceptibilidad del huésped y aumentar el riesgo de adquirir una infección.
- *Mecanismo de Transmisión*: es el conjunto de medios y sistemas que facilitan el contacto entre el agente etiológico con el sujeto receptor. Los mecanismos de transmisión dependen de la vía de eliminación, la resistencia del agente en el medio externo, la vía de entrada al huésped y el número de microorganismos necesarios para producir la infección (dosis infectiva). El mecanismo puede ser de transmisión directa o de transmisión indirecta [4].
 - Transmisión directa: es el auténtico contagio de la enfermedad transmisible de la fuente al sano susceptible por una relación inmediata. Suele darse este tipo de transmisión en microorganismos con poca resistencia al medio exterior, condiciones de luz, temperatura, pH, actividad de agua, etc. En la transmisión directa se incluye la vía aérea: gripe [13], sarampión [14], neumonía [15]; y la transmisión horizontal placentaria: *Listeria monocytogenes* [16].
 - Transmisión indirecta: separación en tiempo y lugar entre el reservorio o fuente y el huésped susceptible. Implica que el agente es capaz de sobrevivir y reproducirse fuera del reservorio, participando un vehículo de transmisión. Cuando en el vehículo de transmisión se produce a su vez la reproducción del agente causal, hablamos de vehículo propagativo, mientras que hablamos de vehículo mecánico cuando sólo vehiculiza la transmisión, sin ciclo vital del agente.
Al vehículo propagativo biológico o activo se le conoce como «vector»; caso de la peste bubónica producida por *Yersinia pestis* [17], siendo el vector la pulga; La malaria o paludismo causada por protozoos del gé-

nero *Plasmodium* (*P. Falciparum*, *P. Ovale*, *P. Vivax*, *P. Malariae*) y transmitida por el mosquito Anopheles [8]. Actualmente, se ha instaurado en el arco mediterráneo la epidemia del virus Zika y Chikunguña transmitido por la picadura del vector llamado mosquito tigre: *Aedes Albopictus* [18]. Si el vehículo propagativo es inanimado, como agua o alimentos, la epidemia se le conoce como enfermedad de transmisión alimentaria, caso del cólera producido por *Vibrio cholerae* [19] y transmitida por el agua de bebida y alimentos (transmisión fecohídrica); las encefalitis espongiformes transmisibles (EET) con el scrapie prototipo de la enfermedad priónica en ovejas y cabras o la enfermedad de las vacas locas, epidémica en 1986 en Reino Unido, siendo el vector de transmisión la alimentación con harinas animales [20]. También la salmonelosis cuyo reservorio principal es el ganado aviar y porcino y el vehículo de transmisión los alimentos [21].

En esta tesis va a ser objeto de estudio la transmisión de *Salmonella* por vía indirecta a través de la cantidad de bacterias ambientales que se encuentran en la granja y en el Capítulo 4 se generaliza a otras enfermedades transmisibles como brucelosis, triquinosis, fiebre tifoidea, etc, que se transmiten tanto por vía indirecta como directa.

- *Huésped susceptible*: es el último eslabón de la cadena epidemiológica. Llamamos huésped susceptible a todo sujeto sano capaz de enfermar. Hay dos elementos que juegan un papel muy importante en el contagio del huésped susceptible:
 - La puerta de entrada o lugar donde penetra el agente causal. Puede servir tanto para la multiplicación como la propagación del agente dentro del organismo del huésped. Existen diferentes puertas de entrada: piel, genitales, vías urinarias, conjuntiva, aparato digestivo, faringe o inoculación por instrumentos.
 - Sistema inmunológico: existen enfermedades que provocan inmunodepresiones (VIH, neoplasias, aplasias); el estado en el que se encuentre el sistema inmune del huésped susceptible es esencial para evitar que la cadena epidemiológica se complete y los agentes oportunistas provoquen la enfermedad. Un claro ejemplo es el hongo *Aspergillus*, el cual podemos respirar con cierta tranquilidad con un sistema inmune en estado normal, pero que tiene una alta tasa de mortalidad si llega a colonizar los pulmones de un individuo inmunosuprimido.

En las epidemias, como fenómeno dinámico, se han de medir la frecuencia con la que aparecen las enfermedades o sus determinantes. Básicamente hay dos tipos de medida de frecuencia: la *prevalencia* y la *incidencia* [5, 22].

La *prevalencia* es la proporción de la población total en riesgo que presenta la enfermedad en estudio. La prevalencia es un indicador puntual y no incluye el factor tiempo. El rango oscila entre 0 y 1.

La *incidencia* se define como el número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población de riesgo durante un periodo de tiempo. Hay dos tipos de medida de la incidencia: la incidencia acumulada (IA) y la tasa de incidencia. La incidencia acumulada se calcula como la razón entre el número de casos nuevos de una enfermedad que aparecen en un periodo de tiempo y el total de la población de riesgo al inicio de ese período. Expresa la probabilidad de desarrollar la enfermedad en ese periodo de tiempo específico. La tasa de incidencia es el cociente entre los casos nuevos y el sumatorio del tiempo que ha estado cada individuo en riesgo (total de unidades persona-tiempo de observación en riesgo). Expresa el potencial instantáneo de cambio en el estatus de enfermedad por unidad de tiempo en relación a la población susceptible en ese momento.

Existen clases especiales de medidas de incidencia: (a) la tasa de ataque se utiliza para situaciones en que la población entera de interés ha sido expuesta a un factor en un periodo corto, como ocurre con las epidemias y/o brotes, y (b) la tasa de ataque secundario que se usa para medir el desarrollo de la enfermedad entre contactos de casos conocidos [5, 22, 23].

Se puede definir la tasa de ataque primaria como la proporción de casos primarios entre los expuestos, y la tasa de ataque secundaria, como la proporción de contactos de un caso primario que enferman.

$$\begin{aligned} \text{Tasa de ataque}(\%) &= \\ &= \frac{\text{N}^\circ \text{ de nuevos casos de la enfermedad}}{\text{N}^\circ \text{ total de personas expuestas en un brote o epidemia}} \cdot 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tasa de ataque secundaria}(\%) &= \\ &= \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos de la enfermedad} - \text{los casos primarios}}{\text{N}^\circ \text{ total de personas susceptibles} - \text{los casos primarios}} \cdot 100 \end{aligned}$$

Ambas tasas informan sobre la transmisibilidad de la infección. La primera informa sobre la intensidad de la introducción de la infección en la comunidad, y la

segunda, sobre su capacidad de diseminación. Para su cálculo es necesario identificar los casos infecciosos y los susceptibles que han mantenido contacto con ellos durante su periodo de transmisibilidad.

Comparando ambas medidas de frecuencia [5]:

- La prevalencia refleja la probabilidad de estar padeciendo la enfermedad, mientras que la incidencia sería la probabilidad de desarrollarla.
- La prevalencia no precisa el seguimiento de los individuos, mientras que la incidencia si que necesita para su cálculo el seguimiento durante un periodo de tiempo.
- La prevalencia está muy condicionada por la duración de la enfermedad, a mayor duración de ésta, mayor será la prevalencia, por el contrario la incidencia no está condicionada por su duración.
- La prevalencia es la mejor medida de frecuencia para estimar la enfermedad crónica; y la incidencia cuantifica mejor la magnitud de las agudas y es la preferida para investigar relaciones causales.

1.3 Toxinfeción alimentaria

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) como cualquier enfermedad de naturaleza infecciosa o tóxica producida por el consumo de agua o alimentos. La mayoría de ellas tienen una causa microbiológica a través de uno de los siguientes mecanismos:

- Infección: producida por la ingestión de agua o alimentos contaminados por microorganismos patógenos. La multiplicación del germen tanto en los alimentos como en el organismo da lugar a la enfermedad, este es el caso de *Salmonella*. El mecanismo patogénico de algunas infecciones gastrointestinales también implica la producción de toxina in vivo tras el consumo del alimento con el microorganismo.
- Intoxicación: resulta del consumo de alimentos que contienen alguna sustancia tóxica de origen químico no bacteriano, o bien está producida por toxinas de microorganismos que crecen en el alimento.

Las enfermedades transmitidas por alimentos representan un problema creciente de salud pública, tanto en países desarrollados, como en países en vía de desarrollo. Los viajes internacionales, la globalización en el comercio de alimentos hace que estos se consuman lejos, en el espacio y en el tiempo, del lugar donde se han

producido. Las adaptaciones en el seno de las poblaciones microbianas que conducen a la evolución hacia nuevos gémenes patógenos, los cambios demográficos y los nuevos sistemas de producción de alimentos son factores contribuyentes en generar toxinfeciones alimentarias (TIA)[5, 24].

El origen de una toxinfeción alimentaria puede ser endógeno cuando proceden del propio animal o de un derivado alimentario (p. ej. huevos infectados); mientras que aludimos a la contaminación exógena, cuando han llegado al alimento durante el proceso de elaboración, transporte, almacenamiento o conservación. Aquí juegan un papel importante en la evitación de cadenas epidemiológicas, las buenas prácticas de fabricación, los diferentes sistemas de conservación de alimentos, los transportes a temperatura regulada y la determinación de la vida útil por parte del fabricante. La transmisión interhumana es especialmente importante en colectividades cerradas, comedores colectivos, comedores escolares, etc. El reservorio humano en la difusión de las TIA tiene especial interés en relación con los manipuladores de alimentos y el contagio directo [5].

1.3.1 Toxinfeción por *Salmonella*

La salmonelosis es la segunda causa declarada de toxinfeción alimentaria, por detrás de *Campylobacter* en la Unión Europea [25, 41, 31]. La clasificación taxonómica del género *Salmonella* basada en la secuencia del ADN, ha dejado solamente dos especies: *S. entérica* que se compone de seis subespecies y *S. bongori* [5].

Las cepas de este género se caracterizan por ser muy ubicuas desarrollándose en un amplio abanico de temperaturas que oscilan entre los 7°C y los 48°C; con pH óptimo de crecimiento entre 4 y 8 y se desarrollan en ambientes con una actividad de agua, del orden de 0,93 [5]. Esta idiosincrasia adaptativa de la bacteria a diferentes medios es un plus en la problemática que presenta abarcando toda la cadena alimentaria, desde la producción primaria, mataderos e industria de transformación de alimentos hasta el consumidor final. Anticipándose a los posibles brotes que puede causar, la Unión Europea ha regulado su vigilancia estableciendo programas específicos de control para la reducción de su prevalencia [26].

La producción primaria es el principal reservorio por el que entra la *Salmonella* en la cadena alimentaria, los animales productores de carne y las aves de corral son los reservorios y principales vectores de la salmonelosis zoonótica. El factor epidemiológico más destacado es el estado de portador común sano en los animales; la falta de síntomas en los infectados y las dificultades para detectarlos los convierten en fuente continua de contaminación del entorno, manteniéndose la cadena epidemiológica de transmisión.

Aunque el hábitat natural es el tubo digestivo, las carnes pueden contaminarse y ser vehículo de infección por bacteriemia durante el sacrificio del animal [27, 28], y los huevos y sus productos derivados suelen ser origen de cadenas epidemiológicas, porque los microorganismos pueden incorporarse al huevo antes que el cascarón se calcifique por completo en la gallina o se contamine en el momento de la puesta. Los huevos con fisuras o rotos e incluso sucios con excrementos deben considerarse potencialmente peligrosos, debido a la dinámica excretora de *Salmonella* en aves aparentemente sanas. Hoy se conoce bien la historia natural de la excreción fecal de *Salmonella* como portadores y se sabe que esta dinámica excretora puede verse favorecida por el uso indiscriminado de antibióticos.

Los dos serotipos más frecuentemente aislados de nuestro entorno como agentes etiológicos de síndrome gastroentérico son *Salmonella typhimurium*, y *Salmonella enteritidis*. Muy pocos serotipos de *Salmonella* son huéspedes estrictos de alguna especie animal. Es el caso de *S.typhi* y *S. paratyphi* en el ser humano, causantes de la fiebre tifoidea y paratifoidea; también *S. abortus equi*, *S. typhi suis* y *S. gallinarum-pollorum* en los équidos, porcinos y aves, respectivamente. La transmisión de estas salmonellas no ubicuas sólo puede ocurrir entre individuos de la misma especie, sin que exista huésped intermediario, La difusión suele llevarse a cabo por vía digestiva, al consumir agua o alimentos contaminados por heces de un enfermo o portador. Las tasas de incidencia de estas salmonelosis en países con cierto nivel de desarrollo han experimentado un progresivo descenso, debido a la mejora en el saneamiento comunitario y de higiene personal. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo la incidencia se mantiene en un nivel elevado y con un gran número de portadores. En España en la década de los 60, el sector avícola tenía un problema derivado de la pullorosis, serovar *Salmonella pollorum* y de la tifosis, serovar *S. gallinarum*, que causaba una alta tasa de mortalidad entre los polluelos afectados. Las medidas de diagnóstico y de control implantadas acabaron por eliminar la enfermedad en nuestro entorno [29].

Junto a las escasos serotipos adaptados exclusivamente a una especie, están los numerosos serotipos ubicuos que en su gran mayoría son patógenos para los animales y para el ser humano. La situación epidemiológica de estas salmonellas es inversa al caso anterior, ya que la incidencia va en aumento en los países con mayor nivel de desarrollo por la adaptación de éstas a los nuevos sistemas productivos en el sector alimentario. En la década de los 80, en la avicultura se instauró otro proceso de infección causado por la serovariedad *Salmonella enteritidis*. Esta produce un escaso número de bajas en las granjas y carencia de sintomatología, el problema radica en su potencial transmisión a través de las carnes y huevos al ser humano; en el sector avícola la *Salmonella* ha pasado de ser un problema de sanidad animal, a un problema de salud pública [29].

1.3.2 Brote de toxinfeción alimentaria

La incidencia global de los brotes de toxinfeciones alimentarias es difícil de estimar porque sólo una fracción de los casos que se producen en la comunidad llega a ser diagnosticada, declarada oficialmente y relacionada con un determinado vehículo o agente causal. Hay infradeclaración de casos, pero a pesar de ello es necesario considerar la potencialidad de estas enfermedades para presentarse en forma de brotes, definidos como dos o más casos de un cuadro clínico similar vinculado al consumo de un alimento común. En estos casos, hay que confirmar que la presencia de un determinado número de casos de la enfermedad diagnosticada en la comunidad aparece como excesiva, en relación a la frecuencia habitual de dicha enfermedad en la misma población y durante períodos de tiempo anteriores de duración comparable. Con las cifras de casos esperados y observados se calcula el «índice epidémico» que resulta del cociente entre casos observados (incidencia actual) y casos esperados (incidencia habitual) [4]. Con un $IE > 1$ se confirma la existencia de un brote epidémico en la comunidad.

Según la red europea de vigilancia *Salmonella spp.* es la segunda causa notificada de enfermedad transmitida por alimentos, después de *Campylobacter* y uno de cada tres brotes de toxinfeción alimentaria es causado por *Salmonella* [30, 31].

Durante la investigación epidemiológica de los brotes se generan hipótesis de asociación entre los alimentos sospechosos y la transmisión de microorganismos patógenos. La información clínica se obtiene de los médicos que han atendido a los enfermos y se completa con una encuesta epidemiológica de consumo de alimentos a los enfermos. Con esta información se lleva a cabo un estudio descriptivo que genera las hipótesis a probar en los alimentos sospechosos, y si el número de casos lo permite, se completa con un estudio analítico, normalmente de casos y controles, para determinar el/los alimento/s implicado/s con mayor probabilidad en la etiología de la toxinfeción [5].

Los brotes de TIA pueden ocurrir por consumo de alimentos en locales de restauración colectiva, o bien ser de origen familiar. Cuando se detectan varias agregaciones de ámbito familiar se investiga la evidencia del antecedente común de consumo de algún alimento de amplia distribución. En ambos casos se comunica a los servicios de Seguridad Alimentaria para la investigación y el control; de este modo la información sobre el brote se complementa con la determinación analítica de muestras de alimentos que se lleva a cabo en los laboratorios de salud pública. Tal es el caso, en 2019, en Andalucía se produjo un brote alimentario por *Listeria monocytogenes* asociado al consumo de carne mechada industrial con un total de 216 casos notificados hasta la fecha de cierre de la alerta [32], y por las mismas fechas cinco países europeos se vieron afectados por un brote de salmonelosis con productos a base de sésamo procedentes de Siria [33].

En el abordaje epidemiológico de un brote, las fases del proceso son [5]:

a) Análisis descriptivo en función de las variables *tiempo*, *lugar*, *persona*

El *tiempo* como variable epidemiológica sirve para la construcción y uso de la curva epidémica que se utiliza para

- Determinar si la fuente de infección probable fue común, propagada o por ambas.
- Identificar el tiempo probable de exposición de los casos a la fuente de infección.
- Establecer la posible duración de la epidemia.

Hablamos de fuente común cuando los casos resultan de la exposición a la misma fuente y por propagación cuando la transmisión de la enfermedad se produce de persona a persona. Cuando un brote epidémico es de una enfermedad cuyo período de incubación es de días o menor, caso de un brote de toxinfección alimentaria por *Salmonella* de 12-36 horas, la curva epidémica sigue generalmente una distribución normal (campana de Gauss) u holomiántica. Por otra parte, la exposición a una fuente común puede ser continua o intermitente. Una exposición intermitente produce una curva con picos espaciados irregularmente.

La duración de un brote epidémico está influida por:

- 1 El número de susceptibles que están expuestos a la fuente de infección y comienzan a infectarse.
- 2 El tiempo que los susceptibles están expuestas a la fuente.
- 3 El periodo de incubación mínimo y máximo de la enfermedad.

De la variable *lugar* obtenemos las tasas de ataque que definimos como la probabilidad de que el susceptible expuesto al factor de riesgo desarrolle la enfermedad. Las conclusiones sobre diferencias de riesgo han de basarse en las tasas y no en los casos solamente; pues hay que tener en cuenta la distribución de la población.

Por último, hay que describir el brote en función de la variable *persona*. El estudio de los casos por edad es con frecuencia el procedimiento más importante y productivo en el análisis de la variable persona, puesto que la edad está, en general, más estrechamente relacionada con la ocurrencia de enfermedad que cualquier otra característica individual. Se incluirán también sexo y síntomas.

El estudio de estas tres variables, persona, lugar y tiempo, que conforman la *Triada Epidemiológica* nos van a permitir establecer relaciones causales sobre el

origen del brote (hipótesis causal) [34, 35, 36]. Para reforzar la validez externa de los resultados de la investigación, los resultados epidemiológicos deben examinarse en función del cumplimiento de unos criterios que representan la relación entre una presunta causa y un efecto. Los criterios de causalidad más comúnmente aceptados son los que postuló el epidemiólogo británico Austin Bradford Hill y que son los que siguen [37]:

De validez interna (propios del estudio)

- *Fuerza de asociación*: a mayor intensidad de la relación entre dos variables, mayor es la probabilidad de que exista una relación.
- *Secuencia temporal*: aunque en ocasiones es difícil establecerlo, la causa debe preceder al efecto. Es el único criterio considerado por algunos autores como condición sine qua non.
- *Efecto dosis-respuesta o Gradiente biológico*: cuanto mayor es el tiempo y/o dosis de exposición al factor causal, mayor es el riesgo de enfermedad.

De coherencia científica

- *Consistencia*: los resultados de un estudio deben mantenerse constantes y ser reproducibles por cualquier investigador en cualquier lugar.
- *Plausibilidad biológica*: la relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento, es decir, creemos más en una relación causal si conocemos su mecanismo patogénico.
- *Especificidad de asociación y analogía*: cierta especificidad (una causa conduce a un único efecto) aumenta la verosimilitud de la relación causal. Con analogía, nos referimos a que asociaciones causales similares pueden producir enfermedades similares.
- *Evidencia experimental*: no siempre es posible realizar el estudio necesario, pero es la prueba más sólida de causalidad. En el caso de que no se pueda acceder a un ensayo clínico, hay quienes interpretan este punto en el sentido de que si un factor produce un efecto, éste debería cesar cuando desaparece el factor.

b) Confirmación analítica.

Los resultados se consideran confirmados tras la realización de los pertinentes análisis microbiológicos.

1.4 Vigilancia Epidemiológica

Conforme el RD 1940/2004 [10], trasposición al ordenamiento jurídico interno de la Directiva 2003/99 [9] del Parlamento Europeo y el Consejo sobre vigilancia de las zoonosis y agentes zoonóticos, la salmonelosis es objeto de continua vigilancia epidemiológica y según su artículo 4.2 la vigilancia se llevará a cabo en la fase o fases de la cadena alimentaria más apropiada según la zoonosis o el agente zoonótico en cuestión, es decir en el nivel de producción primaria y/o en las demás fases de la cadena alimentaria, incluidos los alimentos y piensos.

Ante la notificación de un brote de transmisión por los alimentos se abrirá una investigación dirigida a obtener datos de las características epidemiológicas, los alimentos sospechosos y las causas probables del brote [38, 39, 34, 35], sin perjuicio de las disposiciones sobre la seguridad de los productos, sobre los sistemas de alerta rápida y de respuesta para la prevención y el control de las enfermedades humanas transmisibles, sobre la higiene de los alimentos y las prescripciones generales de la legislación alimentaria, en particular las relativas a las medidas de urgencia y los procedimientos de retirada del mercado aplicables a los alimentos y a los piensos.

Desde la entrada en vigor de este Real Decreto se establece la notificación obligatoria y urgente de todos los brotes de salmonelosis de transmisión alimentaria.

1.4.1 Brotes alimentarios

Según el informe de situaciones epidémicas y brotes de vigilancia epidemiológica en la Comunitat Valenciana, el análisis de vigilancia epidemiológica (AVE) [40] del año 2016, hubo 44 brotes de toxiinfecciones alimentarias (TIA) con una tasa de incidencia de 8,5 casos por 100.000 habitantes. En su evolución se observa un descenso continuo desde 2003 hasta 2008 y posteriormente un comportamiento oscilante hasta 2016; pero a pesar de la variabilidad anual hay una tendencia a la disminución de brotes de TIA notificados. Esto se recoge en la Figura 1.1.

La distribución temporal de los brotes, sigue una clara estacionalidad con un incremento al final de la primavera, alcanzando el máximo en los meses de julio y agosto. El ámbito de transmisión es mayoritariamente autóctono, su transmisión se limitó al territorio de la Comunitat Valenciana, destacando los de ámbito comunitario. La desagregación de los ámbitos comunitarios evidencia un claro predominio de los brotes relacionados con los restaurantes y los bares, representando el 75 % del total de brotes comunitarios. Destaca también que en 2016 no se ha

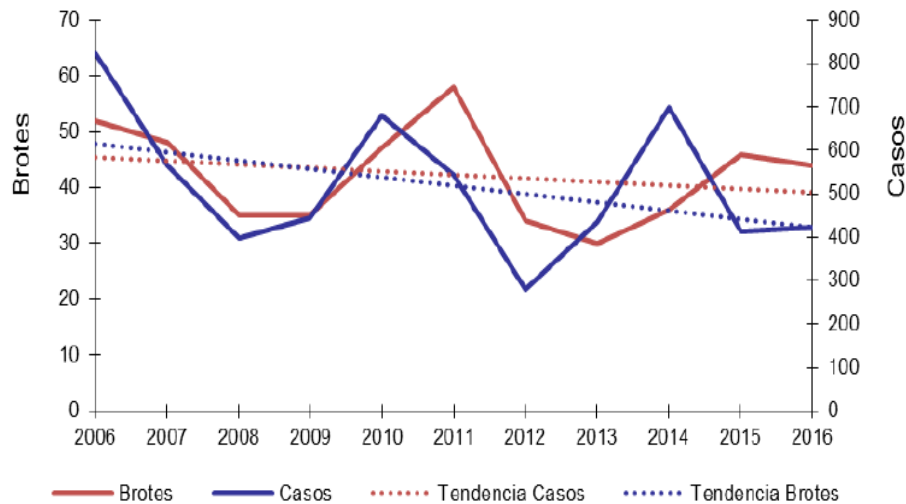


Figura 1.1: Evolución de brotes de TIA [40].

declarado ningún brote en centros escolares, solo un brote afectando a niños en un albergue juvenil. Por otra parte, sólo se ha notificado un brote en una residencia de mayores, con 22 casos. En el 77,3 % de los brotes de TIA (34 brotes), se ha identificado el alimento implicado. Los alimentos más frecuentes han sido los pescados y mariscos en 10 brotes. Los brotes atribuidos al consumo de huevo han presentado una disminución del 66,7 % durante 2016 al comparar con el año anterior, al igual que el número de casos asociados con una disminución del 69,5 %. Durante el año 2016, el agente causal se ha determinado en el 72,7 % de los brotes (32 brotes), bien por confirmación de laboratorio o por criterios clínico-epidemiológicos. Sigue siendo el género *Salmonella* el agente mayoritariamente atribuido a los brotes de TIA. Se ha observado un descenso de brotes de salmonelosis, 16 brotes en el año 2016 (36,4 %) frente a 32 en 2015 (69,5 %), esto supone una diferencia importante a la baja, estadísticamente significativa ($p=0,002$) [40].

El informe de la EFSA y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, sobre los resultados de las actividades de seguimiento de las zoonosis llevadas a cabo en 2019 en 36 países europeos, revela que la primera y la segunda zoonosis más notificadas en humanos fueron la campilobacteriosis y la salmonelosis, respectivamente. La tendencia de la UE de casos humanos confirmados de estas dos enfermedades se mantuvo estable (plana) entre 2015-2019. En total, se informaron 5.175 brotes de origen alimentario. *Salmonella* siguió

siendo el agente más detectado, pero el número de brotes debidos a *S. enteritidis* disminuyó [41].

1.4.2 Prevalencia en granja

A nivel de producción primaria, un estudio sobre los factores de riesgo de la infección realizado en granjas porcinas en Cataluña determinó que la infección por *Salmonella* está estrechamente relacionada con factores de bioseguridad elementales [42]. Se realizaron encuestas epidemiológicas en las que se incluían datos del estado general de la granja y su funcionamiento, referentes al tamaño de la cabaña, tasa de reposición, aspectos relacionados con la bioseguridad, tratamientos antimicrobianos que se aplicaban y presencia de otras actividades ganaderas en el recinto.

Se seleccionaron los factores con un nivel de significación ($p < 0.25$), para el análisis de regresión logística múltiple y los factores epidemiológicos que se asociaron al estado de infección ($p < 0.05$) fueron el tamaño del censo de cabezas de la instalación, la presencia de drenajes de purines abiertos y la ausencia de métodos de control de roedores. También resultó estadísticamente significativo la existencia de otras especies de abasto en la granja, siendo las aves las principales fuentes de infección ($OR = 3.71, p = 0.032$) [42, 23]. Con respecto al análisis serológico dos factores de riesgo se asociaron con la infección: la falta de medidas para evitar la entrada de pájaros, y el uso de agua de bebida proveniente de pozos no clorados. Otros estudios ponen de manifiesto la distribución ecológica de la bacteria en las granjas [43, 44, 45].

La salmonelosis debe controlarse también en fase de producción primaria a fin de evitar brotes de infecciones e intoxicaciones procedentes de esos alimentos. El Reglamento (CE)N° 2160/2003 sobre el control de la *Salmonella* y otros agentes zoonóticos transmitidos por los alimentos [11] establece medidas para detectar y controlar los serotipos de *Salmonella* con importancia para la salud pública, y en su artículo 4.1 contempla la fijación de objetivos comunitarios de reducción de la prevalencia en todas las fases pertinentes y en particular en el nivel de la producción primaria, mediante la aprobación por parte de los Estados Miembros de programas específicos de control, consiste en una reducción del porcentaje anual máximo de manadas de pollos de carne que continúan siendo positivas con respecto a la *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* igual o inferior al 1%; reducciones igualmente para gallinas ponedoras y reproductoras y pavos.

En el plan nacional de control de *Salmonella* de 2018 se muestrearon un total para el conjunto de España de 49.786 manadas de aves. Las aves que mayor porcentaje presentaron frente a *Salmonella spp.* fueron los pavos de engorde con un 23,8%, siguiéndoles las gallinas ponedoras con un 9,3%. Considerando únicamente los se-

rotipos objeto de control, la mayor prevalencia se detectó en las gallinas ponedoras con un 1,5 % y en los pavos de reproducción con un 1 %. Gallinas reproductoras y pavos de engorde 0.5 % y la menor prevalencia se detectó en los pollos de carne con 0.1 %. El serotipo objeto de control que se identificó en un mayor número de manadas fue *S. typhimurium monofásicas*, sin embargo *Salmonella enteritidis* fue el serotipo más aislado en las manadas de gallinas ponedoras [46]. La prevalencia en granjas del PNCS se recoge en la Figura 1.2

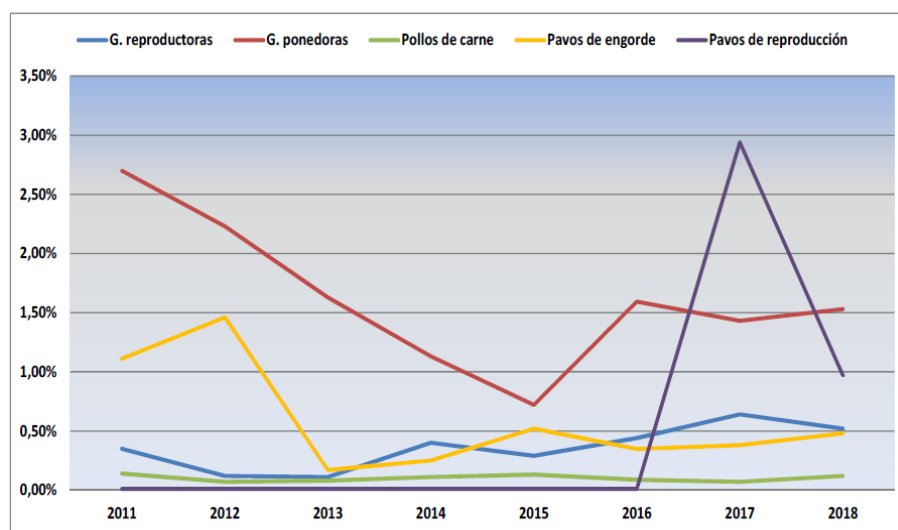


Figura 1.2: Prevalencias en aves 2018 [46].

En la Unión Europea de los 26 Estados miembros que informaron sobre programas de control de *Salmonella* en aves de corral, 18 cumplieron con los objetivos de reducción, mientras que ocho no cumplieron al menos un objetivo [41]. La prevalencia en la UE de parvadas serovares positivas para *Salmonella* se ha mantenido estable desde 2015 para gallinas reproductoras, ponedoras, pollos de engorde y pavos de engorde. con fluctuaciones para la cría de bandadas de pavos. Los resultados de *Salmonella* para las canales de cerdo y las aves de corral analizadas a través de los programas nacionales de control fueron positivos con más frecuencia que los de los operadores de empresas alimentarias.

Las medidas de control a utilizar en el marco de los programas de control están sujetas al dictamen de la EFSA y se recogen en el Reglamento 1177/2006 de la Comisión [47]. Los antibióticos no deben utilizarse en el control de la *Salmonella*

en aves de corral por el riesgo que suponen en el desarrollo, la selección y la propagación de la resistencia.

El uso de las vacunas ya sean inactivadas o atenuadas, pueden utilizarse con seguridad a lo largo de la vida de las aves, como medida preventiva suplementaria para aumentar la resistencia ante la exposición y reducir la excreción. Cuando la prevalencia de infección sea elevada se someterán todas las gallinas ponedoras de la explotación, al menos durante la fase de cría, a programas de vacunación que reduzca la excreción y contaminación de los huevos. Pero no se podrán utilizar vacunas atenuadas en la explotación de gallinas ponedoras durante la producción y cuando no haya un método apropiado para distinguir, desde un punto de vista bacteriológico, las cepas silvestres de las vacunales, por la inducción a error que conlleva este tipo de vacuna.

Los programas específicos de control dispondrán los planes de muestreo y análisis de las manadas de ave o rebaños para la detección de *Salmonella* y se especificarán las medidas de control que habrán de tomarse cuando se detecte zoonosis; todos las aves de la manada, incluidos los pollitos de un día, deberán ser sacrificados o destruidos con el fin de evitar la propagación de la *Salmonella*, así mismo, se destruirán los huevos no incubados de la manada. La carne fresca de aves de corral sólo podrá comercializarse para consumo humano si cumple el criterio de ausencia en 25 gramos

1.5 Seguridad alimentaria: de la granja a la mesa

Entendemos por *seguridad alimentaria* la capacidad de asegurar que el sistema alimentario provea a toda la población del aprovisionamiento o disponibilidad de alimentos y que éstos sean nutricionalmente adecuados a largo plazo. El objetivo de la política de seguridad alimentaria de la Unión Europea es proteger la salud y los intereses de los consumidores, al tiempo que garantiza el buen funcionamiento del mercado interior. Para lograr este objetivo la UE establece y vela por el cumplimiento de unas normas de control en materia de higiene de los productos alimenticios, de salud y bienestar de los animales, de fitosanidad y de prevención de los riesgos de contaminación por sustancias externas. Asimismo, establece normas para el etiquetado adecuado de dichos productos. Esta política fue reformada a principios de los años 2000, de conformidad con el enfoque «**de la granja a la mesa**». Plasmándose en una serie de medidas concretas en el Libro blanco sobre seguridad alimentaria COM/99/0719 [48], que sucesivamente han sido llevadas a la práctica. De este modo se garantiza un elevado nivel de seguridad de los productos alimenticios comercializados en la Unión Europea a lo largo de todas las etapas de la cadena de producción y de distribución, tanto por lo que se refiere a

los alimentos producidos en el interior de la UE como a los importados de terceros países.

La estrategia *de la granja a la mesa* es un elemento fundamental del Pacto Verde Europeo [49] donde se tratan los desafíos de los sistemas alimentarios sostenibles y se reconocen los vínculos entre personas sanas, sociedades sanas y un planeta sano. La estrategia también es un componente fundamental de la agenda de la Comisión Europea para alcanzar los objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS 2030) de las Naciones Unidas. Los objetivos de la UE son reducir la huella medioambiental y climática de su sistema alimentario y reforzar su resiliencia, garantizar la seguridad alimentaria frente al cambio climático y la pérdida de biodiversidad y liderar una transición global hacia la sostenibilidad competitiva «de la granja a la mesa» aprovechando las nuevas oportunidades.

Siguiendo con el objetivo de la nueva legislación alimentaria Europea, se hace necesario un planteamiento integrado desde el lugar de producción primaria hasta su puesta en el mercado, donde cada uno de los operadores de empresa debe garantizar que no se comprometa la seguridad alimentaria.

Con los *Reglamentos (CE)Nº 852/2004 y 853/2004* relativo a la higiene de los productos alimenticios y alimentos de origen animal respectivamente [50] se establecen normas en materia de higiene, donde se persigue la inocuidad de los alimentos a través de la implantación por parte de las empresas de autocontroles basados en el sistema de Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos (HACCP) y la elaboración y difusión de Guías de Prácticas Correctas de Higiene por parte de la industria alimentaria. El sistema de HACCP es un instrumento para evaluar los peligros para la salud humana [51, 52] y establecer sistemas de control centrados en la prevención en lugar de basarse principalmente en el ensayo del producto final [53, 54]; su aplicación es compatible con los sistemas de gestión de calidad de la serie ISO 9000 y es el método utilizado de preferencia para controlar la inocuidad de los alimentos en el marco de tales sistemas.

De esto se desprende la necesidad de establecer criterios de seguridad armonizados sobre la aceptabilidad de los alimentos, en particular en lo que se refiere a la presencia de ciertos microorganismos patógenos; pero no sólo de los alimentos, sino también de los productos y sus procesos de fabricación, manipulación y distribución. Con estos criterios se establecen límites críticos por encima de los cuales un producto puede considerarse contaminado, utilizándose en la validación y verificación de los procesos HACCP.

El *Reglamento (CE)Nº 2073/2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios* [55] fija estos criterios que comentamos, basándose en la ausencia, presencia o número de microorganismos, y/o en la cantidad

de sus toxinas /metabolitos por unidad de masa, volumen, superficie o lote; define el plan de muestreo que hay que seguir y el número de muestras a analizar, así como el método analítico de referencia a ensayar y la fase del proceso en la que se aplica el criterio. El criterio microbiológico es un parámetro de gestión del riesgo que indica la aceptabilidad del alimento o lote de productos o el funcionamiento del proceso, después de conocer los resultados del muestreo y análisis para la detección de microorganismos, sus toxinas/metabolitos en un punto específico de la cadena alimentaria.

Hay dos tipos de criterios: *criterio de seguridad alimentaria* que define la aceptabilidad de un producto o lote y es aplicable a los productos comercializados; y *criterio de higiene del proceso* que indica el funcionamiento aceptable del proceso de producción. Establece un valor de contaminación indicativo por encima del cual se requieren medidas correctoras para mantener la higiene del proceso y la seguridad del producto conforme (límites de aceptabilidad m/M).

El criterio de seguridad sigue un plan de muestreo por atributos de dos clases $c = 0$ y $m = M$, pudiendo ser el resultado conforme o no conforme. Para *Salmonella* el criterio de seguridad es totalmente restrictivo y el plan de muestreo en producto final es, nº de muestras (n) igual a 5 todas ellas, $c = 0$, han de cumplir el límite de aceptabilidad, tanto inferior m como superior M siendo para ambos límites, ausencia en 25 g. Además este criterio es, entre otros, base legal para la obligación de determinar por parte del fabricante o productor la vida útil o fecha de caducidad del producto comercial.

Mientras que el criterio de higiene sigue un muestreo por atributos de tres clases $c \neq 0$ y $m \neq M$ siendo el resultado:

- Satisfactorio si ningún ejemplar es mayor al límite superior M .
- Aceptable cuando un número de ejemplares $\leq c$ supera M .
- Insatisfactorio si algún ejemplar supera el límite M o un número de ejemplares $\geq c$ supera M .

El criterio de higiene del proceso se aplica en mataderos e industria de transformación pero no en granjas, cuyos criterios se abordan a continuación.

En lo relativo a canales y carne de aves de corral, el *Reglamento (CE) N° 2073/2005* ha sido modificado por el *Reglamento (CE) N° 1086/2011* [56] para introducir un nuevo criterio de seguridad alimentaria; modificar el criterio existente de higiene de proceso y redefinir las normas y frecuencia del plan de muestreo.

1.6 Bioseguridad en granjas

El Comité de expertos de la OMS en lucha contra la salmonelosis [57], expresó la conveniencia de implantar medidas de control al comienzo de la cadena alimentaria, en las fincas o granjas donde se crían los animales, para prevenir la infección humana. Entre esas medidas que aconsejan están las siguientes:

- La inmunización de los animales mediante vacunas.
- La mejora de los métodos de cría exentos de *Salmonella* con programas para la eliminación de animales infectados que puede tener un marcado efecto en la tasa de contaminación en las aves de corral.
- La alimentación de animales con flora intestinal competitiva.
- La desinfección y mejora de la higiene en los corrales de los animales y durante su transporte y el sacrificio y la elaboración de productos alimenticios en forma higiénica.

El sector de la avicultura ha elaborado *Guías de prácticas correctas de higiene en granjas avícolas de producción de carne* [26], proponiendo una serie de medidas para minimizar el riesgo de entrada de *Salmonella*.

Las medidas a adoptar por parte del ganadero serán entre otras; adoptar un emplazamiento adecuado de la granja, manteniendo distancias a otras explotaciones y fuentes de contaminación y un plan de control de plagas. Las instalaciones tendrán vallado perimetral de 2m, protección de ventanas, entradas-salidas de aire, etc. Los accesos de entrada a las naves se realizará mediante accesos específicos claramente señalados, arcos de desinfección o sistema equivalente diseñados de forma que no sea posible acceder a la explotación sin la compañía de los responsables de la misma. Todos los vehículos empleados en el transporte de pollitos de un día a las naves de engorde así como de los animales con destino al matadero deberán limpiarse y desinfectarse mediante productos autorizados antes de su uso, debiendo presentar un certificado de desinfección previo a la carga de las aves. Limpieza y desinfección de la nave, así como eliminación constante de restos de pienso, orina y heces [26].

En cuanto al sistema de manejo estará basado en los principios de bioseguridad y de manejo de unidades de producción de la misma edad y estatus sanitario. Técnicamente, el sistema de manejo «todo dentro-todo fuera» es el más apropiado en los alojamientos de producción de carne de ave y en los de ponedoras. Es necesaria su aplicación simultánea a todas aquellas naves que se encuentren dentro de la explotación.

Los/as pollitos/as de un día procederán exclusivamente de granjas de multiplicación de reproductoras controladas de acuerdo a lo establecido en el Plan Sanitario Avícola [58]. Deberán acompañarse de un certificado sanitario, proporcionado por el suministrador, en el que se hará constar el origen y la identificación del (los) lote(s) de forma que se garantice la trazabilidad de los animales, así como cualquier tratamiento al que hayan sido sometidos. La explotación deberá contar con un protocolo sanitario de control de pollitos, incluyendo entre otros los siguientes aspectos:

- Resultados de los controles sanitarios exigibles a los proveedores: *Trazabilidad*.
- Resultados, de los autocontroles analíticos en los pollitos a la entrada de la nave o durante la fase de cría.

Otras medidas de bioseguridad importantes para el control de *Salmonella* en las granjas recae sobre los piensos y el agua de bebida, por ser estos vehículos de transmisión de la infección. Los proveedores de los piensos que suministren a la explotación deberán seguir un código de buenas prácticas de fabricación y realizar los controles que garanticen la ausencia de *Salmonella spp.* en 25 gr (criterios microbiológicos). Así mismo el agua empleada en la explotación como agua de bebida o limpieza debe ser agua controlada microbiológicamente, que garantice la eficacia de la cloración que prevenga la presencia de *Salmonella spp.* Los bebederos estarán diseñados de forma tal que se minimicen las posibilidades de contaminación [26].

Entre las medidas de bioseguridad aplicables en granja que se desarrollan a continuación, se describe el programa de vacunación como medida preventiva de la infección y el programa de desinfección y desratización para el control del reservorio telúrico en la transmisión.

Muestreo y análisis

El titular de explotaciones de pollos productores de carne, o de ponedoras de huevos destinadas al consumo humano, será responsable de llevar a cabo los controles para identificar la presencia de los cinco serotipos de *Salmonella* aviar: *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. infantis*, *S. hadar* *S. virchow*, en la explotación. La detección de *Salmonella spp.* en el laboratorio se llevará a cabo de conformidad con la norma UNE-EN ISO 6579:2002 [59]. El conocimiento sobre el estado sanitario de las aves será determinante, para proteger la salud pública de las posibles consecuencias de la diseminación de *Salmonellas* zoonóticas y para contrastar

la eficacia de las medidas de bioseguridad implantadas en la explotación. Es el primer paso o eslabón en la prevención de la cadena epidemiológica.

El muestreo a iniciativa del explotador de empresa alimentaria tendrá lugar conforme a lo dispuesto en el Reglamento (CE) N° 2160/2003 [11] en las tres semanas previas al traslado de las aves al matadero. Para la toma de muestras se utilizarán como mínimo dos pares de calzas/medias. En caso de manadas de pollos de engorde camperos, las muestras solo se tomarán en el interior de la nave. Todas las calzas/medias deben juntarse en una muestra única. Se velará por que todas las secciones de una nave queden representadas proporcionalmente en el muestreo; cada par debería abarcar aproximadamente el 50 % del área de la nave. Cuando se termine el muestreo, se podrá dar la vuelta a las calzas para retener el material en su interior, se colocarán en una bolsa o recipiente estéril y se etiquetarán, y se enviarán enteras a los laboratorios encargados de procesar la muestra.

Los resultados estarán disponibles antes del envío de las aves al matadero. Si los animales llegarán al matadero sin esta información deberán considerarse positivos a *S. enteritidis* o *S. typhimurium*. En el marco del Real Decreto 361/2009 [60] es necesario asegurarse de que se traslada la información completa de los resultados de los análisis, es decir, si el resultado del análisis ha sido negativo o positivo a *Salmonella*, y en caso de ser positivo se deberá serotipar para poder diferenciar entre *S. typhimurium* y *S. enteritidis*. Así desde las granjas los animales han de salir categorizados con el mismo estatus sanitario:

- Libre de Salmonelas.
- Con *Salmonella spp.*
- Con *Salmonella typhimurium* o *S. enteritidis*.

1.6.1 Programa de vacunación de aves

La vacunación se realiza de acuerdo con el Reglamento (CE) N° 1177/2006 [47] como objetivo de llevar a cabo el programa de control de *Salmonella*, (PNCS) en aves de corral [11].

Seguidamente repasamos someramente la inmunidad ejercida por las vacunas en la prevención de la enfermedad y los tipos de vacunas autorizadas actualmente con sus pautas vacunales, así como sus efectos secundarios.

El término inmunidad significa capacidad de defensa, capacidad de diferenciar entre lo propio y lo extraño. Las sustancias o elementos reconocidos como extraños se denominan genéricamente antígenos o inmunógenos. Estos antígenos pueden ser vivos (por ejemplo virus o bacterias viables) o inactivados (por ejemplo vi-

rus o bacterias muertas, o moléculas obtenidas de estos), pero también moléculas propias de nuestro organismo que se hayan alterado (por ejemplo en células tumorales). La función de defensa, de integridad de nuestro organismo es ejercida por el sistema inmunitario. La defensa desarrollada frente a un antígeno se conoce como respuesta inmunitaria e implica la participación de unas células, células T y células B conjuntamente, que reconocen al antígeno, y que desarrollan una respuesta frente a él. Las células T y las células B, o únicamente las células B pueden elaborar una respuesta inmunitaria específica constituida por moléculas proteicas denominadas anticuerpos (o inmunoglobulinas) (respuesta inmunitaria humoral), o bien la respuesta es ejercida únicamente por células T (respuesta inmunitaria celular) cuyo objetivo es facilitar la destrucción y eliminación de sustancias extrañas. Esta respuesta celular podrá consistir en la participación de células T con capacidad citotóxica o citolítica (células T_{CTL}), o de células T con capacidad para desarrollar fenómenos de hipersensibilidad retardada (células T_{DTH}) que serán ayudadas en su ejecución por otras muchas células accesorias, como son las células presentadoras de antígenos CPA, entre ellas las células dendríticas, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares.

Tras la exposición del sistema inmunitario a un antígeno, algunas células (célula de memoria), continúan en la circulación sanguínea y en la médula ósea durante muchos años. Tras la reexposición al antígeno, estas células de memoria comienzan a replicarse y producen anticuerpos muy rápidamente para restablecer la protección. Las vacunas constituyen una forma de inducir una inmunidad activa; deben producir una memoria inmunológica, similar a la adquirida cuando se padece una enfermedad natural, de forma que cuando nos exponemos al organismo infeccioso real, se desarrolle una respuesta inmunitaria de tipo secundario [61].

Diversos estudios analizan los efectos de la inmunidad de las vacunas para *Salmonella* [62, 63, 64]. En [63] Se hace una revisión de la problemática de la salmonelosis y el desarrollo de vacunas tanto vivas atenuadas como muertas y el grado de eficacia en la respuesta inmune de tipo humoral y celular. Además, se repasa los estudios llevados a cabo sobre locus de virulencia para reducir los efectos secundarios que presentan las vacunas actuales y la importancia de conseguir en el futuro protección cruzada para diferentes serovariedades de *Salmonella* con vacunas seguras multivalentes.

Para la salmonelosis aviar se han autorizado dos tipos de vacunas, una oral atenuada [65, 66] y otra inyectable e inactivada. La cepa vacunal viva con genes delecionados para uso en aves de corral estimula los mecanismos inmunológicos mediados por células y la formación de anticuerpos contra *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium* en gallinas reduciendo la colonización, persistencia e invasión del tracto intestinal y de los órganos internos, así como la contamina-

ción transovárica del huevo. Como decíamos anteriormente no se podrán utilizar vacunas atenuadas en la explotación de gallinas ponedoras durante la producción y cuando no haya un método apropiado para distinguir, desde un punto de vista bacteriológico las cepas silvestres de las vacunales, por la inducción a error que conlleva este tipo de vacuna [61, 47, 67, 68].

La pauta vacunal para vacunas atenuadas es de una dosis desde el primer día de vida, seguida de una segunda vacuna a las 6-8 semanas de edad y de una tercera vacunación aproximadamente a las 13-16 semanas de vida. Se observa un mayor nivel de protección, en relación a la duración de la inmunidad, con la pauta de 3 dosis; esta última se hará como mínimo 3 semanas antes del inicio de la puesta. La duración de la inmunidad varía en función de cada vacuna, pero aproximadamente es de 50-60 semanas para *S. enteritidis* y de 60 semanas para *S. typhimurium* [61]. Se ha demostrado que la cepa vacunal es genéticamente estable, no pudiéndose producir la reversión a la forma patógena, por la delección de los genes de patogenicidad. Las pollitas excretan la cepa vacunal hasta seis semanas después de la vacunación, pudiéndose propagar a aves sensibles en contacto con las pollitas vacunadas. También se propaga a especies que no son la especie de destino como terneros y cerdos; la cepa persistió en estos animales y fue excretada durante un periodo de 9 días en terneros y 22 días en cerdos y causaba un incremento transitorio de la temperatura corporal [61].

Se han de utilizar guantes desechables cuando se reconstituye la vacuna y lavar y desinfectar las manos después de la manipulación de la vacuna. El personal que se ocupa de cuidar a los animales vacunados debe seguir unos principios de higiene general (cambiarse de ropa, llevar guantes y desinfección de botas). Los envases de vacuna originales (tanto los abiertos como los vacíos) y todo el equipo usado para el procedimiento de vacunación deben desinfectarse después de su uso.

En las vacunas inactivadas, el agente infeccioso es incapaz de replicarse en el hospedador y no le produce la enfermedad [69]. Entre las ventajas de estas vacunas podemos citar que son menos reactógenas, seguras en inmunodeprimidos, bien toleradas, no transmiten el agente a otros individuos no vacunados, y su proceso de fabricación y conservación es más sencillo. Como inconvenientes, se encuentran que producen escaso estímulo de la respuesta inmunitaria celular precisando de adyuvantes para ello, que necesitan varias dosis iniciales durante la primovacunación y requieren posteriores dosis de recuerdo a largo plazo para obtener una protección completa y prolongada [61].

1.6.2 Desinfección, desinsectación, desratización (DDD)

La presencia de *Salmonella* en las explotaciones es habitual por su persistencia, pudiendo llegar a colonizar las instalaciones y ser un problema de difícil solución para la explotación. No existe un protocolo único que deben seguir todas las granjas, sino que cada explotación en función de sus características deberá aplicar su procedimiento específico de erradicación.

En el programa nacional de control de *Salmonella* se incluye como medida de bioseguridad disponer de un protocolo de limpieza, desinfección, desratización de naves, que deberá aplicarse, al menos, después de cada crianza [26]. El protocolo que se emplee deberá ser capaz de eliminar *Salmonella spp.* del medio ambiente y deberá llevarse a cabo completamente. El periodo de tiempo comprendido entre la salida de todos los animales y la entrada de los nuevos y la organización de la limpieza y desinfección de las instalaciones debe ser el máximo posible para garantizar un adecuado vacío sanitario, de una duración mínima recomendada de 12 días. Durante este periodo estará prohibido el llenado de las naves o el acceso de animales domésticos a las mismas, es el plazo de seguridad para los efectos toxicológicos de los biocidas utilizados [26].

El protocolo de DDD se desarrolla en diferentes fases que dependiendo de las características de la nave, tendrán una mayor o menor duración en el tiempo; estas fases en general son:

- Acondicionamiento previo de la nave.
- Limpieza en seco mediante sopladores;
- Limpieza con agua caliente o fase de lavado;
- Fase de desinfección, desinsectación y desratización (control integrado de plagas).

El sistema de alimentación de la granja suele aparecer como la principal fuente de contaminación, normalmente las conducciones de alimentación no son fácilmente accesibles a la limpieza y desinfección, por ello es frecuente que los conductos se llenen con altas dosis de ácidos orgánicos o de formaldehído con algún portador ligero y esponjoso como es el salvado de avena; posteriormente para limpiar los tubos y retirar el sinfín se utiliza agua y detergente.

Las uniones de los suelos y paredes deben ser inaccesibles para refugio de insectos y roedores, por lo que el mantenimiento de las instalaciones es fundamental.

La última fase de control de plagas es fundamental para evitar cadenas epidemiológicas con los vectores. El control vectorial es parte del análisis del riesgo de la

transmisión de la infección. En el Capítulo 3 desarrollamos un modelo de control de esta medida preventiva.

Las propiedades deseables de los desinfectantes es que destruyan rápidamente las bacterias, tanto Gram positivas, como Gram negativas y además destruyan la mayoría de las esporas fúngicas y bacterianas, aunque el término desinfectante no es equivalente al de esterilización. No ser tóxicos, ni irritantes a los ojos o la piel.

Los compuestos químicos bactericidas utilizados son [5]:

- Compuestos que liberen cloro: nos encontramos con los hipocloritos, el cloro gaseoso, y el fosfato trisódico clorado, así como las cloraminas orgánicas, derivados del ácido isocianúrico y la diclorodimetilhidantoína. En general estos compuestos son de amplio espectro y presentan cierta actividad frente a las esporas bacterianas; quizá su inconveniente es que se inactivan rápidamente en presencia de materia orgánica, por lo que la limpieza previa es de gran eficacia, y además son corrosivos.
- Compuestos de amonio cuaternario: son sales aluros (Cl^- o Br^-) de amonio, conocidos como QAC, los más corrientemente utilizados son los bomuros de cetiltrimetil-amonio y los cloruros de lauridimetilbencil-amonio. Son bactericidas frente a bacterias Gram positivas, siendo menos eficaces frente a las Gram negativas; las esporas son relativamente resistentes, aunque previenen su desarrollo. La ventaja de los QAC es que las superficies tratadas presentan una película bacteriostática debida a la adsorción del desinfectante; esta película evita el crecimiento subsiguiente de las bacterias residuales. Comparados con los hipocloritos no son corrosivos y no se ven afectados por la materia orgánica.

1.7 Modelos matemáticos en epidemiología

La Epidemiología siendo un método para el estudio poblacional de la dinámica de la salud y sus determinantes, analiza en el transcurso del tiempo la evolución que experimenta una variable para describir y predecir el comportamiento del problema de salud. La epidemiología matemática es la disciplina que se ocupa del diseño y análisis de los modelos matemáticos que simulan la propagación de agentes infecciosos o factores de riesgo de procesos crónicos.

El primer modelo matemático fue el de Daniel Bernouilli en 1760 para evaluar el efecto de vacunar a la población contra la viruela, técnica de variolación proveniente de China e India consistente en hacer una incisión en la piel del individuo y ponerle el polvo de las costras de viruela, luego se le cerraba la incisión y se dejaba a la persona aislada de las demás hasta que la enfermedad le atacara de manera

leve, hasta lograr su recuperación. Su trabajo no se publicó hasta 1765 por la controversia que generaba la técnica; estaba basado en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias [71]. En 1855 el considerado padre de la epidemiología moderna Jhon Snow,[70] en el estudio de la epidemia de cólera de Broad Street, publica que la tasa de mortalidad en hogares abastecidos por la Soutwark and Vauxall water company era 8,5 veces mayor a la de los hogares abastecidos por la Lambeth water company; claro ejemplo de estimación del riesgo relativo (RR). Más tarde en 1906 W.H. Hamer [72] propuso un modelo matemático discreto para el estudio de la propagación del sarampión. Hamer sugiere que la evolución de una epidemia depende de la tasa de contacto entre los individuos susceptibles y los infectados con capacidad de transmitirla. Este principio de acción de masas establece que la incidencia (número de nuevos casos por unidad de tiempo) es proporcional al producto de la densidad de individuos susceptibles por la densidad de individuos infecciosos. Fue el primero en introducir el concepto actual de tasa de ataque o coeficiente de transmisión. En 1911 M. Ross [73] desarrolla un modelo basado en ecuaciones diferenciales para predecir el comportamiento de un brote de malaria, explica la relación entre el número de mosquitos y la incidencia de malaria; predecía el control del paludismo reduciendo la población de mosquitos por debajo de un valor umbral.

El modelo de Kermack-McKendrick [74] fue inicialmente desarrollado en 1927 para estudiar la propagación de la peste bubónica y es considerado como la piedra angular de los modelos que se propusieron posteriormente. Su característica fundamental es que se trata del primer modelo compartimental, en el que la población queda dividida en tres compartimentos, individuos susceptibles, individuos infectados e individuos recuperados, estableciendo la dinámica entre los compartimentos. De esta manera aparece el modelo SIR. La aportación principal del modelo es que permite determinar cuando un brote infeccioso se convierte en epidémico con la introducción del *Teorema del Umbral: Al introducir individuos infecciosos dentro de una población de susceptibles, se puede producir una epidemia sólo si la densidad de susceptibles rebasa un determinado valor crítico.*

Después de la publicación de este trabajo ha habido extensiones de los modelos compartimentales, como la inclusión de la tasa de mortalidad de Hethcote [75], o la inclusión de las tasa de nacimientos y mortalidad de Dieckmann y Heesterbeek [76].

De la modelización de un proceso epidemiológico se pueden conocer determinadas características de interés, como:

- La estabilidad de la infección dentro de la población.

- Obtener cuantitativamente las proporciones de susceptibles e infectados a través del tiempo.
- Determinar la densidad crítica de susceptibles necesaria para mantener la infección.
- Su comportamiento endémico o epidémico \mathcal{R}_0 .

Esto nos permite conocer la evolución del proceso, su frecuencia y distribución.

Dependiendo del enfoque los modelos matemáticos pueden ser deterministas o estocásticos. Los modelos deterministas, son aquellos donde no se contempla la existencia del azar ni el principio de incertidumbre; este tipo de modelos se suelen usar en poblaciones grandes y facilita el estudio analítico de la epidemia. En los modelos estocásticos, se contempla el azar en al menos una de sus variables y las relaciones entre variables se representan utilizando funciones de probabilidad; suelen usarse en poblaciones de cualquier tamaño y en ellos se utilizan generalmente simulaciones numéricas.

Modelos estocásticos

Un proceso estocástico significa que se tiene un sistema para el que hay observaciones en determinados momentos, y que el resultado, es decir, el valor observado en cada momento es una variable aleatoria. Esto significa que, en cada observación en un momento determinado, hay una determinada probabilidad de obtener un resultado. En general, esa probabilidad depende de lo que se haya obtenido en las observaciones anteriores. Cuantas más observaciones se hayan hecho, mejor se podrá predecir el resultado en un momento posterior. Sin embargo, una situación tan general se vuelve muy engorrosa, y es casi imposible de tratar, por eso se suele intentar mantener los procesos simplificados.

Un proceso de Markov es un proceso en el que toda la información que se utiliza para predecir el resultado en algún momento viene dada por una única y última observación. Su resultado y el tiempo transcurrido son todo lo que necesitamos para asignar una probabilidad a una nueva observación, esto conduce a formalismos simplificados y bien definidos.

A continuación recopilamos algunos conceptos de los procesos estocásticos en Teoría y Aplicaciones para Ingenieros [77].

Definimos un proceso estocástico como una sucesión de variables aleatorias cuyas características pueden variar a lo largo del tiempo $\{X_t, \text{ con } t \in T\}$. Según los posibles valores que pueda tomar la variable aleatoria X_t pueden ser procesos estocásticos de estado discreto o de estado continuo.

En el caso del estado discreto, el interés radica en conocer las probabilidades de ocupación de cada estado $P(X_n = x_n)$, a partir de las probabilidades de cambio de estado $P(X_n = x_n/X_{n-1} = x_{n-1})$. Otro tipo de probabilidad de interés es la de ocupar un cierto estado en un instante n , dado que en todos los instantes anteriores, desde $n = 0$ hasta $n - 1$, se conoce en qué estados estuvo el proceso. Esta probabilidad depende de toda la historia del proceso, mientras que la probabilidad de cambio de estado depende únicamente del estado actual que ocupe el proceso. Propiedad de Markov: se dice que un proceso cumple la propiedad de Markov cuando toda la historia pasada del proceso se puede resumir en la posición actual que ocupa el proceso para poder calcular la probabilidad de cambiar a otro estado, es decir, se cumple la propiedad siguiente:

$$\begin{aligned} P(X_n = x_n/X_0 = x_0, X_1 = x_1, \dots, X_{n-1} = x_{n-1}) &= \\ &= P(X_n = x_n/X_{n-1} = x_{n-1}). \end{aligned}$$

Un proceso estocástico en el cual el tiempo se mueve en forma discreta y la variable aleatoria sólo toma valores discretos en el espacio de estados y cumple la propiedad de Markov se dice que es una cadena de Markov.

La probabilidad de que X_{n+1} esté en el estado j dado que X_n está en el estado i es la probabilidad de transición en un paso de i a j , la denotamos P_{ij}^{n+1} . En general, las probabilidades de transición dependen no solo de los estados sino también del instante en el cual se efectúa la transición. Cuando estas probabilidades son independientes del tiempo (n), decimos que la cadena tiene probabilidades de transición estacionarias u homogéneas en el tiempo. En este caso $P_{ij}^{n+1} = P_{ij}$ no depende de n y P_{ij} es la probabilidad de cambio en un paso.

$$\begin{aligned} P_{ij} &= P(X_{n+1} = j/X_n = i) \geq 0, \forall ij = 0, 1, 2, \dots \\ \sum_{j=0}^{\infty} P_{ij} &= \sum_{j=0}^{\infty} P(X_{n+1} = j/X_n = i) = 1, \forall i = 0, 1, 2, \dots \end{aligned}$$

Podemos colocar las probabilidades de transición en una matriz y a esta se le conoce como matriz de transición o matriz de probabilidades de transición de la cadena. Cada fila de la matriz representa una distribución de probabilidad. Una matriz con esta propiedad se llama *matriz estocástica o de Markov*.

Entre los artículos estocásticos consultados citamos los siguientes. En [78] se evalúa la asociación entre la exposición a partículas PM10 de contaminación atmosférica y los ingresos por causas cardiorrespiratorias. Se utiliza una distribución de probabilidad de Poisson para la variable aleatoria. En [79] se realiza un modelo de regresión de Poisson para la asociación de la incidencia de cáncer de mama con

ciertos indicadores sociodemográficos; y en [80] se realiza un modelo estadístico para evaluar la variación de la exposición de NO_2 en la ciudad de Valencia y su relación con características socioeconómicas y la edad.

Una vez revisados los modelos estocásticos, como en esta tesis vamos a analizar un modelo determinista, a continuación detallamos las características propias de este tipo de modelos.

Modelos deterministas: transmisión directa e indirecta, continuos y discretos

Numerosos procesos biológicos, epidemiológicos, demográficos, por ejemplo [81, 82], vienen modelizados a través de modelos deterministas. En los modelos determinísticos, los individuos se encuentran en uno de los estados o compartimentos dinámicos posibles. En ocasiones, se considera el proceso alterado por unas variables de entradas o controles, lo que conduce a utilizar la Teoría de Control. Los conceptos y resultados básicos de la Teoría de Control están recogidos en el Capítulo 3 y en numerosos libros entre los que se encuentran [83, 84].

Las palabras clave más destacadas que marcan la representación matemática del modelo determinista son las siguientes:

- *Relación entre las variables: linealidad/no linealidad.*

En algunas ocasiones es posible representar las interacciones dinámicas entre las diferentes magnitudes que intervienen en el proceso mediante suma de términos que involucren las magnitudes una a una (linealidad), pero en muchas otras, esto no es posible. En ese último caso, la dependencia entre las variables es no lineal.

- *Tipo de dominio temporal T : discreto o continuo.*

La dinámica de un proceso se asocia a un dominio temporal definido por un subconjunto de números reales. Al representar matemáticamente el sistema dinámico se puede considerar que las variables son funciones continuas definidas en un cierto intervalo real, o que las variables son funciones discretas y la representación es *en tiempo discreto*, es decir, refleja la recogida de datos por etapas, o paso a paso, que usualmente se realiza.

- *Tipo de variación de los parámetros: invariante, periódica*

Si los parámetros que intervienen en el problema considerado, en cualquier tiempo, toman siempre el mismo valor, diremos que el sistema es *invariante*. En ocasiones, el valor de algún parámetro puede variar de forma periódica,

por ejemplo, depende de la estación del año. En este caso, se tiene un sistema *periódico*.

La evolución de una enfermedad infecciosa es un proceso dinámico dependiente del tiempo donde están relacionadas las diferentes clases de poblaciones surgidas a raíz de la presencia de la enfermedad, con sus tasas de variación. La infección puede ser controlada o realimentada usando una entrada de nueva población. Este sistema es continuo o discreto según se considere la variación continua de las variables o la medición de datos en etapas de tiempo, ver, por ejemplo, [81, 85, 86]. La aproximación discreta en estos modelos es más realista que la continua ya que la recogida de datos se hace a partir de intervalos temporales y no continuamente.

Usualmente, en un primer paso, el modelo es un sistema no lineal que, tras aplicar técnicas de linealización, pasa a ser un sistema lineal. En este proceso juegan un papel importante ciertas características matemáticas del modelo que han sido analizadas por diferentes autores [87, 88, 89]:

- Las variables que se puedan controlar.
- Las perturbaciones que sufran los parámetros del sistema.
- Los puntos de equilibrio.
- La estabilidad o no de las variables estudiadas, esto es el comportamiento de la solución en un entorno de un punto de equilibrio.
- Los valores umbrales.

La estabilidad es una de las características más importante de los sistemas dinámicos [90]. Un sistema lineal solo puede tener un punto de equilibrio y por tanto un único estado estacionario que es independiente del estado inicial, en cambio los sistemas no lineales pueden tener varios puntos de equilibrio y la convergencia a un punto depende del estado inicial, por lo que es importante determinar la estabilidad de cada uno de ellos. Los puntos de equilibrio son estados fijos del sistema, una vez el sistema entra en ellos permanece invariable y pueden ser estables, inestables o asintóticamente estables. Es estable cuando al sufrir perturbaciones en su alrededor permanece en el entorno que lo rodea. Si todas las condiciones iniciales en un entorno del punto convergen a él, entonces dicho punto de equilibrio es asintóticamente estable, e inestable si al sufrir perturbación alrededor del punto, éste sale del entorno.

Usando modelos epidemiológicos el concepto de umbral se cuantificó en una cantidad que se conoce como *número reproductivo básico* \mathcal{R}_0 . Este se define como el *número promedio de infecciones causadas por un individuo infeccioso cuando es introducido en una población de susceptibles*.

El número reproductivo básico es un indicador que captura la capacidad reproductiva de la enfermedad, al permitir conocer cuántos nuevos infectados o bacterias secundarias se tienen a partir de una bacteria o infectado primario, y clasifica la estabilidad del equilibrio sin infección (disease-free equilibrium point DFEP) y de equilibrio endémico (endemic equilibrium point EEP). De tal manera que si el sistema se hace estable alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad, el valor propio de la matriz del sistema es menor que 1, con $\mathcal{R}_0 < 1$. Por el contrario si la infección se propaga, la evolución de los individuos infecciosos crece, puede ocurrir que se llegue a un estado de equilibrio endémico estable con $\mathcal{R}_0 < 1$, o bien evolucione inestablemente, $\lambda > 1$, hacia la epidemia con \mathcal{R}_0 mayor que 1.

El número reproductivo básico no es solo una medida o indicador para saber si la enfermedad desaparece [81, 91, 92], sino que también es clave para establecer un umbral a la tasa de vacunación necesario para eliminar la enfermedad [93, 94, 95], y establecer un umbral de estrategias o acciones que permitan reducir las infecciones.

A continuación introducimos la expresión matemática del número reproductivo básico, éste es un valor que sirve para reajustar las nuevas infecciones cuando se obtiene que la enfermedad evoluciona de forma creciente. Controlando las nuevas infecciones se tiene que conseguir modificar este indicador de forma que sea menor que uno, lo que corresponde a que la enfermedad pase a estar controlada y tienda a desaparecer. Si linealizamos el sistema alrededor del punto libre de enfermedad X^f , y nos fijamos solo en las ecuaciones correspondientes a los infectados, tenemos que la representación matemática de la evolución de la población infectada $x(\cdot)$ es

$$x(t+1) = (T + F)x(t), \quad t \geq 0, \quad (1.1)$$

siendo $T \geq 0$ la *matriz de transición*, así, $Tx(t)$ son los individuos infectados que quedan de la etapa anterior, y $F \geq 0$ la *matriz de infección*, por tanto, $Fx(t)$ son los nuevos infectados en la etapa $t+1$, a partir de los infectados en la etapa t . Además, estamos considerando que la población de infectados acabará desapareciendo si no hubiere nuevos infectados, es decir T es una matriz estable. Este concepto se caracteriza matemáticamente con $\rho(T) < 1$ recordar que dada una matriz cuadrada A se llaman valores propios de A a las raíces de la ecuación $|\lambda I - A| = 0$ y el radio espectral, $\rho(A)$ es el máximo de los módulos de sus valores propios y A es estable si $\rho(A) < 1$.

La solución del sistema con nuevas infecciones es $x(t) = \sum_{i=0}^t (T + F)^i x(0)$ y sabemos que se estabiliza a cero, $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$, si $\rho(T + F) < 1$. Si nos fijamos solo en todos los infectados secundarios a partir de un determinado infectado,

tendremos

$$Fx_0 + FTx_0 + FT^2x_0 + \cdots + FT^i x_0 + \cdots = \sum_{i \geq 0} FT^i x_0 = F(I - T)^{-1}x_0,$$

y la población de individuos infectados derivada directamente a partir de x_0 , tiende a desaparecer si $\rho(F(I - T)^{-1}) < 1$. De aquí, se define el *número reproductivo básico* como el valor $\mathcal{R}_0 = \rho(F(I - T)^{-1})$ y es conocido que usando la teoría de M-matrices se cumple que $\mathcal{R}_0 < 1$ si y solo si la población de individuos infectados tiende a desaparecer $\rho(T + F) < 1$ [144].

Son múltiples los trabajos sobre el estudio del número reproductivo básico. Por ejemplo en Allen [81] se calcula el número reproductivo básico para modelos de tiempo discreto de dos enfermedades emergentes de la vida silvestre, y demuestra que si $\mathcal{R}_0 < 1$ la enfermedad desaparece y verifica la estabilidad del equilibrio libre de enfermedad, mientras si $\mathcal{R}_0 > 1$ tiende a un nivel endémico.

En el artículo de Bacaër [96] se hace una interpretación biológica del \mathcal{R}_0 en modelos periódicos en el tiempo y muestra que es la proporción asintótica de infecciones totales en dos generaciones sucesivas del árbol de infección.

Dependiendo de la complejidad del proceso infeccioso que se esté considerando, el modelo epidemiológico tendrá diferentes características que necesitará de un estudio específico de los distintos estados por los que puede pasar un individuo. Así los distintos tipos de estados pueden ser: $S(t)$ individuos susceptibles de infectarse, $I(t)$ individuos infectados, $R(t)$ individuos recuperados, $V(t)$ individuos vacunados y $E(t)$ individuos expuestos en la etapa t y los diferentes modelos matemáticos dependiendo de cuales sean las variables que queremos considerar, son denotados por SI, SIR, SVIR, SEIR, etc. Estos modelos matemáticos pueden servir como herramientas para tomar decisiones y prevenir futuras situaciones de epidemias, determinar la prevalencia e incidencia de la enfermedad y controlar o eliminar la misma.

Para modelizar el proceso se ha de considerar, como hemos comentado anteriormente, cual es el medio o conjunto de medios que facilitan el contacto entre el agente etiológico con el sujeto receptor y que puede ser por transmisión directa o indirecta.

Proceso de transmisión directa: cuando un individuo susceptible es infectado por estar en contacto con un individuo infectado. El caso más sencillo, el cual sirve para modelizar la evolución dinámica de enfermedades como el sarampión o la gripe, es el modelo tipo SIR (*Susceptible-Infectado-Recuperado*). Durante una epidemia, los individuos susceptibles se van infectando y, por lo tanto, pasan a engrosar el colectivo de individuos infectados. Cuando éstos son tratados, suponiendo que no se trata de una enfermedad irreversible, un porcentaje de ellos pasan

a ser considerados individuos recuperados. Los individuos recuperados, según el tipo de enfermedad, serán cien por cien o solo un porcentaje inmunes a la enfermedad. Además, es usual considerar que se incorporan nuevos individuos sanos y, por tanto, que llegan nuevos individuos al colectivo de individuos susceptibles.

Si el proceso dinámico se aborda de forma continua, la representación matemática viene dada por ecuaciones diferenciales, y si se considera el tiempo a etapas, de forma discreta, la representación matemática son ecuaciones en diferencias.

En la modelización determinista y continua, el análisis por compartimentos da lugar a la ecuación diferencial

$$x'(t) = \text{razón de entrada} - \text{razón de salida}$$

que permite describir la evolución del compartimento en el instante t , $x(t)$, partiendo de las siguientes hipótesis:

- La velocidad o tasa de variación de la población de individuos susceptibles es proporcional al número de los mismos, es decir, $S'(t) = -KS(t)I(t)$.
- la variación de infectados es la diferencia entre los nuevos infectados y los infectados que se han recuperado, $I'(t) = KS(t)I(t) - \gamma I(t)$, siendo γ la tasa de recuperación.
- la tasa de variación de recuperados es igual a la disminución de infectados, $R'(t) = \gamma I(t)$.

En este caso sencillo, el modelo matemático viene dado por:

$$\frac{dS}{dt} = -KS I, \quad \frac{dI}{dt} = KS I - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (1.2)$$

En la modelización determinista discreta los cambios ocurren etapa a etapa y van asociados a procesos iterativos, es decir periódicamente un determinado porcentaje de individuos susceptibles contraen la infección y otro porcentaje de infectados se inmunizan y recuperan. El tiempo t representa el número de la etapa. En el modelo de epidemia de tiempo discreto desarrollado por Bailey [97]. Tenemos:

- Los infectados son capaces de contagiar a los susceptibles en una proporción K por lo que en dos etapas sucesivas:

$$S(t+1) = S(t) - KS(t)I(t) = (1 - K)S(t)I(t)$$

- El número de infectados en el instante $(t+1)$ es igual a los que habían en el instante anterior t más los nuevos infectados, menos los que se han recupe-

rado:

$$I(t + 1) = I(t) + KS(t)I(t) - \gamma I(t) = KS(t) + (1 - \gamma)I(t)$$

- Los resistentes son los que habían, más los recuperados entre los infectados:

$$R(t + 1) = R(t) + \gamma I(t)$$

En este proceso, la *incidencia* en el instante t de la enfermedad viene dada por $\sigma I(t)S(t)$, siendo σ la tasa de contagio de la enfermedad, $S(t)$ y $I(t)$ la población de individuos susceptibles e infectados en dicho instante, respectivamente.

El modelo queda representado en la Figura 1.3.

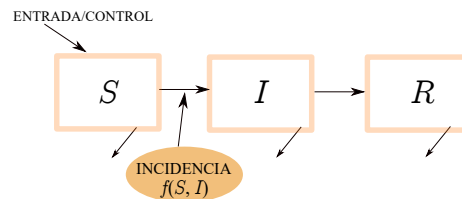


Figura 1.3: Esquema de la dinámica de una epidemia en un modelo SIR.

Un caso más complejo es considerar pérdida de individuos por mortalidad y reposición con una entrada de individuos susceptibles para mantener fijo el tamaño de la población. Aquí consideremos $M(t)$ que representaría el número de enfermos que mueren en el instante t . $M(t) = \mu I(t)$, es decir al pasar del instante t al $t + 1$, mueren un porcentaje de la población enferma en el instante t . Llamamos tasa de mortalidad a μ . Evidentemente, el modelo se va complicando conforme se consideran otras variables de estado, como puede ser: individuos vacunados, individuos bajo un tratamiento, o individuos distribuidos en compartimentos, atendiendo a la edad, sexo, clase social, etc.

En las últimas décadas, son muchos los trabajos donde se consideran modelos matemáticos que representan enfermedades infecciosas transmitidas directamente entre los individuos, por ejemplo [81, 88, 92].

Proceso de transmisión indirecta: cuando la infección tiene lugar por contacto de un individuo susceptible con el vector, contaminante o bacteria que se encuentra en el medio ambiente.

Un proceso de transmisión indirecta se dice que es del tipo SIB (*Susceptible-Infectado-Bacteria*) ya que, además de las variables de individuos susceptibles

e infectados, se considera una variable B que representa al contaminante. Este contaminante, o agente infeccioso, ha sido producido por los individuos infectados y es el que produce el aumento de la enfermedad cuando un individuo sano entra en contacto con él.

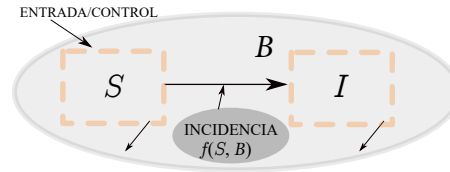


Figura 1.4: Esquema de la dinámica de una epidemia en un modelo SIB.

Un ejemplo es el caso de la salmonelosis, en una granja de pollos [98, 99, 114]. La bacteria producida por un pollo infectado queda en el suelo del gallinero, y un pollo sano se infecta al entrar en contacto con esta bacteria. Ahora la infección es por contacto con el contaminante y no con un individuo infectado, por tanto, la *incidencia* en el instante t de la enfermedad viene dada por $\sigma B(t)S(t)$, siendo σ la tasa de exposición o de transmisión de la enfermedad, $S(t)$ y $B(t)$ la población de individuos susceptibles y la cantidad de contaminante en el entorno en dicho instante, respectivamente. El proceso está modelizado por un sistema no lineal discreto que responde al esquema de la Figura 1.4. Al igual que en el caso SIR, el modelo se complica cuando se consideran otras variables como individuos vacunados o recuperados, o se consideran los individuos organizados en compartimentos.

En el Capítulo 2.1, presentaremos con más precisión este tipo de modelos y construiremos un modelo para nuestro problema.

1.8 Justificación y Objetivos

1.8.1 Justificación

Actualmente existe una clara concienciación de la población por la sostenibilidad, el cuidado del medio ambiente y el bienestar animal. Pero, además los consumidores exigen alimentos seguros lo que implica a toda la cadena productiva empezando por la producción primaria. Un adecuado control de las enfermedades transmisibles a este nivel es uno de los pilares fundamentales de la seguridad alimentaria junto con el control en el momento del sacrificio, procesado y distribución.

En el Pacto Verde Europeo y concretamente en la estrategia *de la granja a la mesa* se indica la necesidad de la utilización de prácticas sostenibles entre las que se incluyen, entre otras, la agricultura ecológica y unas normas más estrictas en materia de bienestar animal.

En base a lo anteriormente comentado, son cada vez más frecuentes las granjas ecológicas siendo estas, mayoritariamente, pequeñas explotaciones donde se prioriza la sostenibilidad productiva, ambiental, energética y el bienestar animal. La sostenibilidad en avicultura está muy relacionada con la prevención de enfermedades como la salmonelosis zoonótica, no solo por su importancia en Salud Pública, sino también por su impacto económico al ocasionar pérdidas de ingresos. Además, también hay que considerar otro elemento fundamental como es la sostenibilidad medioambiental, puesto, que al garantizar ausencia de enfermedad en las granjas esto revierte en un aumento de la eficiencia productiva y por lo tanto una reducción en el uso de recursos naturales.

Para lograr estos objetivos es fundamental disponer de herramientas entre las cuales estarían los modelos matemáticos predictivos.

Así, en esta tesis se plantea la utilización de herramientas matemáticas que permitan optimizar el uso de las medidas de bioseguridad, de implantación general en granjas de aves, como son la vacunación, la limpieza y desinfección, y la detección y eliminación de animales infectados con la finalidad de lograr una producción libre de infección y por lo tanto evitar el sacrificio temprano de los animales que no entrarían en la cadena alimentaria. De esta forma, se puede contribuir a la sostenibilidad de las granjas. Además, de garantizar la inocuidad de los alimentos a nivel de la producción primaria.

1.8.2 Objetivos

Objetivo general

El objetivo general de esta tesis es el desarrollo de modelos matemáticos como herramienta para validar las medidas de control en producción primaria y de esta forma reducir la transmisión de enfermedades y garantizar el bienestar animal como parte de la seguridad alimentaria.

Objetivos específicos

Para lograr el objetivo general anteriormente mencionado se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Construir un sistema matemático que modelice un proceso de transmisión indirecta de *Salmonella* en una granja de pollos considerando como variables los individuos susceptibles, infectados y la cantidad de bacterias acumuladas en el recinto.
- Construir diferentes modelos matemáticos para conseguir redirigir la infección por *Salmonella* hacia su desaparición considerando las siguientes medidas preventivas: vacunación, limpieza y desinfección, y eliminación de infectados.
- Construir modelos matemáticos considerando tanto la transmisión directa como indirecta y la utilización de dos estrategias de control: eliminación de los individuos infectados y la limpieza del recinto, con la finalidad de optimizar los procesos de control y lograr la erradicación de la enfermedad.

2. MODELO MATEMÁTICO PARA LA TRANSMISIÓN INDIRECTA DE SALMONELLA

2.1 Introducción.

Las ecuaciones diferenciales o en diferencias se han utilizado a menudo con el fin de describir el comportamiento de los procesos demográficos y biológicos. Con ellas se ha estudiado la estabilidad, controlabilidad, optimización, etc. de estos procesos [101, 102].

En los últimos años se han usado estas ecuaciones para proponer otros modelos epidemiológicos que han sido modificaciones de los modelos SIR dados en (1.2) ver en [103] y sus referencias y se han obtenido modelos matemáticos epidémicos que representan la dinámica de enfermedades que se transmiten directamente entre individuos. Además, se han analizado la existencia de soluciones, la existencia de puntos de equilibrio, tanto endémicos como libre de enfermedad, la estabilidad y los umbrales. Algunos resultados sobre modelos epidémicos discretos (aquellos que utilizan ecuaciones en diferencias) pueden encontrarse en [104, 95, 88, 89] y sobre modelos epidémicos continuos (aquellos que utilizan ecuaciones diferenciales) pueden encontrarse en [105, 106, 107, 108].

En [108] se analizan tres modelos SIR, SIS, SIRS, con las tasas de transición entre los compartimentos en ecuaciones diferenciales (modelos en tiempo continuo) y en

ecuaciones en diferencias (tiempo discreto). Utiliza el método de Lyapunov para estudiar la estabilidad de los puntos de equilibrio y obtiene los valores propios de la matriz jacobiana. El objetivo del estudio es determinar si la enfermedad será o no endémica mediante el número reproductivo básico.

En este capítulo se pretende diseñar un modelo matemático que analice enfermedades cuya transmisión ocurre a través de un ambiente contaminado. Este modelo difiere de los modelos epidémicos tradicionales en que el patógeno que causa la enfermedad puede ser de vida libre. Por lo tanto, se supone un escenario de una enfermedad emergente en un ambiente contaminado y la posibilidad de que se propague en el entorno mediante una transmisión indirecta vehiculizada por agua, alimentos o líquidos corporales como heces, orina.

En [109] se presenta la dinámica del cólera mediante modelo Susceptible-Infectado-Recuperado en el que los individuos infectados devuelven los patógenos al reservorio acuático, aumentando indirectamente la transmisibilidad del patógeno al susceptible. Determina en el modelo dos variables que el patógeno ambiental cause el brote: la población mínima de infectados y el tamaño mínimo del reservorio. El brote se genera por aumento del reservorio que inestabiliza el sistema global. El modelo predice que en el caso de enfermedades transmitidas por el agua, suprimir la densidad de patógenos en los reservorios acuáticos puede ser más eficaz que minimizar el número de individuos infectados.

En el caso de las *Salmonellas* zoonóticas la incidencia ha aumentado en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados a través de los sistemas de producción avícola, en [98, 114] los autores dan resultados sobre *Salmonella* en gallinas domésticas industriales. Otros autores se han interesado en estudiar como la alimentación y el entorno contaminado pueden afectar a la transmisión indirecta de la salmonelosis, ejemplos se pueden encontrar en [110, 119, 112, 113, 109]. Por otro lado, un indicador muy importante de la propagación de las enfermedades infecciosas es la densidad de población. En particular, la velocidad a la que se propagará una epidemia depende de la cantidad de animales infectados, la cantidad de animales no infectados y la concentración en los factores biológicos de riesgo de infección, en [98] se considera la cantidad de bacterias en el gallinero.

Además de la densidad de población, otro factor importante en la transmisión es el tiempo de residencia de los animales en función de las prácticas de cría, así en un rebaño típico, los individuos de una especie están organizados en múltiples grupos, [92]. Por ejemplo, en un hato lechero, tenemos terneros destetados, vaquillas y vacas maduras por el contrario en un gallinero de gallinas ponedoras, las aves generalmente se distribuyen en tres áreas: gallinas recién nacidas de 0 a 3 semanas, gallinas ponedoras de 4 a 21 semanas y gallinas sexualmente maduras a partir de las 22 semanas. Esto se hace porque las condiciones adecuadas del sistema de

ventilación o la temperatura ambiente correspondiente a la edad de la gallina deben garantizarse en la granja. En un periodo de tiempo, por ejemplo, una semana en el caso del gallinero, los individuos se cambian a la siguiente jaula de rango de edad. Cuando hay contaminación bacteriana en la granja, su población está sujeta a infección por contacto con la bacteria que vive libremente en el ambiente, [115] o por transmisión vectorial. Esto ocurre, cuando aparece un brote de *Salmonella* en una granja, [116, 117, 118, 119] o cuando aparece un brote de brucelosis ovina en un rebaño, [120].

En este capítulo, estudiamos el comportamiento de un modelo matemático estructurado que incorpora la contaminación del medio ambiente como un modo indirecto de transmisión de la enfermedad. Nos centraremos en el análisis de un brote de *Salmonella* en un gallinero.

2.2 Objetivos

Los objetivos planteados en este capítulo son los siguientes:

- Describir el modelo discreto mediante ecuaciones en diferencias que represente la transmisión vía indirecta de la salmonelosis.
- Obtener los puntos de equilibrio del modelo que nos indiquen si la distribución de la población en torno a un punto de equilibrio evoluciona hacia el punto de equilibrio libre de enfermedad (disease free equilibrium point DFEP) o por el contrario la población se estabiliza en el equilibrio endémico (endemic equilibrium point EEP), o se expande dando lugar a una pandemia.
- Conocer cuántos nuevos infectados se producen a partir de un infectado primario, con el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 considerando la cantidad de bacterias ambientales como vehículo de transmisión del modelo.

2.3 Metodología

Para modelizar un proceso que varía con el tiempo, en primer lugar hay que conocer la dinámica entre las distintas variables que intervienen (relación causal), para seguidamente formular el sistema de ecuaciones que va a predecir la evolución del mismo. Las curvas de crecimiento nos aportan dos cuestiones claves, la existencia de un umbral epidémico y la determinación del tamaño final de la epidemia.

En este capítulo se va a modelizar el comportamiento de una hipotética epidemia de *Salmonella* en una granja, con la posible repercusión en la salud de la población, por ser una zoonosis de transmisión alimentaria.

El modelo que proponemos es determinístico discreto, en el que los individuos se encuentran en uno de los estados o compartimentos posibles y los cambios en el sistema ocurren etapa a etapa en el tiempo (t). En el modelo representamos tres variables de estado, cuya evolución es significativa para el sistema: población de susceptibles S (aves sanas que pueden infectarse), infectados I (aves enfermas e infecciosas) y bacterias B (concentración de *Salmonellas* acumuladas en el recinto o granja). La transmisión que consideramos es de tipo indirecta por la cantidad de las bacterias ambientales, depositadas en el suelo del gallinero como consecuencia de la defecación de las aves infectadas. Una vez que surge un brote, el aumento de individuos infectados depende de la fracción de infectados que hay sobre la población total (prevalencia de infección), ya que estos son los que infectan a los susceptibles. El parámetro σ representa la tasa de contagio a partir de un infectado, y en el modelo consideramos que el contagio es por las bacterias ambientales. Por tanto la probabilidad de que un individuo susceptible se infecte en un instante t es σ por la cantidad de bacterias acumuladas en este instante t . El número de nuevos infectados (incidencia) viene dado por σ por la densidad de bacterias y de susceptibles. Nótese que este es el término del modelo que le infiere carácter de sistema no lineal.

En la transmisión hay una retroalimentación positiva entre las variables infectados, prevalencia e incidencia y una retroalimentación negativa entre la variable susceptibles e incidencia.

Siguiendo lo descrito, el análisis detallado del proceso de infección por *Salmonella* vía de transmisión indirecta nos lleva a la construcción del modelo que exponemos a continuación.

Modelo de transmisión indirecta Susceptible-Infectado-Bacteria. (SIB)

Atendiendo a la descripción de la propagación de la *Salmonella* consideramos que

- el total de la población se distribuye en individuos susceptibles $S(t)$ e individuos infectados $I(t)$,
- los residuos con bacterias de gallinas infectadas pueden infectar a otras gallinas: $\sigma B(t)$,
- el gallinero es un compartimento estanco «todo dentro, todo fuera» y la manada de gallinas es la unidad epidemiológica,
- la población P se mantiene constante en cualquier instante t ,

Tabla 2.1: Variables, parámetros y símbolos del modelo SIB.

P	Población total.
$S(t)$	Individuos susceptibles de infectarse en un tiempo t .
$I(t)$	Individuos infectados en un tiempo t .
$B(t)$	Bacterias acumuladas en tiempo t .
σ ($0 < \sigma < 1$)	Tasa de contagio.
ϵ	Tasa de infección
$\mu(t)$	Coefficiente de mortalidad ($\mu(t)P$ reemplazo a los individuos muertos en un tiempo t).
p ($0 < p < 1$)	Supervivencia de susceptibles.
q ($0 < q < 1$)	Supervivencia de infectados.
s ($0 < s < 1$)	Supervivencia de bacterias.
β ($\beta > 0$)	Cantidad de bacterias producidas por un infectado.
λ	valor propio de una matriz.
$\rho(\cdot)$	radio espectral de una matriz (módulo máximo de su valor propio).
x_f	DFEP, punto de equilibrio libre de enfermedad.
x_e	EEP, punto de equilibrio endémico.
S_e	Población susceptible en el equilibrio endémico.

- la pérdida de población por mortalidad se repone con nuevos individuos susceptibles $\mu(t)P$. Siendo $\mu(t)$ la tasa de población P que se tiene que reponer en cada etapa t para mantener siempre el mismo tamaño de la población.

En el modelo vamos a considerar las variables y parámetros detalladas en la Tabla 2.1, y queda representada gráficamente en la Figura 2.1.

Bajo estas premisas, la dinámica de la salmonelosis puede modelarse mediante el siguiente sistema de ecuaciones en diferencias

$$\begin{aligned}
 S(t+1) &= pS(t) - \sigma B(t)S(t) + \mu(t)P \\
 I(t+1) &= qI(t) + \sigma B(t)S(t) \\
 B(t+1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0;
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

cuya descripción es la siguiente:

- (1) Los individuos susceptibles en un instante es igual a los individuos susceptibles del instante anterior, menos el número total de individuos susceptibles que han sido infectados por contacto con las bacterias, más la reposición de los animales muertos con nuevos individuos susceptibles.

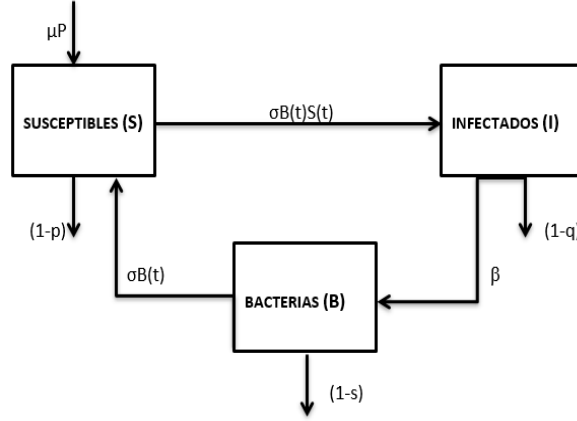


Figura 2.1: Dinámica de la transmisión indirecta- Modelo SIB.

- (2) Los individuos infectados es igual a los infectados del instante anterior que sobreviven, más el número total de individuos susceptibles que han sido infectados por contacto con las bacterias.
- (3) Las bacterias en un instante es igual a las bacterias del instante anterior, más el número total de bacterias nuevas producidas por animales infectados.

2.4 Resultados y discusión

Considerando que la población en el gallinero es constante e igual a P , tenemos $P = S(t) + I(t) \forall t \geq 0$, en particular sumando la primera y la segunda ecuación del sistema (2.1), tenemos que

$$P = S(t + 1) + I(t + 1) = pS(t) + qI(t) + \mu(t)P,$$

$$P = pS(t) + q(P - S(t)) + \mu(t)P,$$

y de aquí, $\mu(t)P = (-p + q)S(t) + (1 - q)P$. Y sustituyendo en (2.1) obtenemos

$$\begin{aligned} S(t + 1) &= qS(t) - \sigma B(t)S(t) + (1 - q)P \\ I(t + 1) &= qI(t) + \sigma B(t)S(t) \\ B(t + 1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0. \end{aligned} \tag{2.2}$$

Considerando las tres ecuaciones obtenemos el siguiente modelo matemático que representa la dinámica de la infección indirecta en el gallinero

$$\begin{aligned} S(t+1) &= qS(t) - \sigma B(t)S(t) + (1-q)P \\ B(t+2) &= (q+s)B(t+1) - qsB(t) + \beta\sigma B(t)S(t). \end{aligned} \quad (2.3)$$

Se trata de un sistema no lineal discreto de segundo orden que relaciona la evolución de la población susceptible con la cantidad de bacterias en el recinto.

2.4.1 Puntos de equilibrio del modelo SIB

Dado que la dinámica de la epidemia se ha modelizado mediante un sistema no lineal, para el estudio de su comportamiento nos centramos en como evoluciona el proceso cuando estamos en un entorno de un punto de equilibrio. Para ello trabajamos con el sistema lineal obtenido como aproximación del sistema no lineal. Lo que interesa es reconocer aquellos puntos tales que si hipotéticamente el proceso llegara a ellos éste se estancará, es decir puntos donde la población de cada estado o compartimento no varía en los estados siguientes, estado estacionario. Recordemos que si el sistema $X(t+1) = F(X(t))$ un punto de equilibrio del sistema es X^* tal que $X^* = F(X^*)$. Una vez obtenidos estos puntos interesa saber si la distribución de la población evoluciona hacia ellos.

Llamamos **punto de equilibrio libre de enfermedad (DFEP: disease free equilibrium point)** al punto de equilibrio donde la población de individuos infectados es cero $(S^*, 0, 0)$. Llamamos **punto de equilibrio endémico (EEP endemic equilibrium point)** aquel donde $I(t) > 0$, (S^*, I^*, B^*) ; el sistema se hace estable alrededor de una constante de infectados.

Como los puntos de equilibrio $X^* = S^*, B^*$ satisfacen $X^* = F(X^*)$, usando el sistema (2.3) tenemos que

$$\begin{aligned} S^* &= qS^* - \sigma B^*S^* + (1-q)P \\ B^* &= (q+s)B^* - qsB^* + \beta\sigma B^*S^*. \end{aligned} \quad (2.4)$$

Si linealizamos el sistema (2.3) alrededor del punto de equilibrio X^* y consideramos que $\hat{X} = (\hat{S}(t) \ \hat{B}(t))^T = (S(t) - S^* \ B(t) - B^*)^T$ obtenemos

$$\begin{aligned} S(t+1) &= qS(t) - \sigma(B^*S^* + S^*(B(t) - B^*) + \\ &\quad + B^*(S(t) - S^*) + (1-q)P \\ B(t+2) &= (q+s)B(t+1) - qsB(t) + \beta\sigma(B^*S^* + \\ &\quad + S^*(B(t) - B^*) + B^*(S(t) - S^*)), \end{aligned}$$

esto es,

$$\begin{aligned} S(t+1) - S^* = \hat{S}(t+1) &= q\hat{S}(t) - \sigma(S^*\hat{B}(t) + B^*\hat{S}(t)) \\ B(t+2) - B^* = \hat{B}(t+2) &= (q+s)\hat{B}(t+1) - qs\hat{B}(t) + \\ &+ \beta\sigma(S^*\hat{B}(t) + B^*\hat{S}(t)). \end{aligned}$$

Este sistema lineal de segundo orden es equivalente al siguiente sistema lineal de primer orden de tiempo discreto expresado en forma de matriz

$$\hat{y}(t+1) = A\hat{y}(t), t \geq 0,$$

donde

$$\hat{y}(t) = \begin{pmatrix} \hat{S}(t) \\ \hat{B}(t+1) \\ \hat{B}(t) \end{pmatrix},$$

y

$$A = \begin{pmatrix} q - \sigma B^* & 0 & -\sigma S^* \\ \beta\sigma B^* & q + s & \beta\sigma S^* - qs \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (2.5)$$

Una vez obtenidas las ecuaciones (2.4) obtenemos dos soluciones, una será el punto de equilibrio libre de enfermedad y la otra el punto de equilibrio endémico, como vamos a ver a continuación.

Punto de equilibrio libre de enfermedad

Este punto de equilibrio se obtiene a partir de la segunda ecuación de (2.4) cuando el punto está libre de bacterias $(S_f, B_f) = (P, 0)$, y consecuentemente libre de enfermedad, $I_f = 0$. Al linealizar el sistema alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad obtenemos el sistema aproximado por (2.5) con $B^* = 0$ y obtenemos que la matriz A dada en (2.5) es ahora A_f

$$A_f = \begin{pmatrix} q & 0 & -\sigma P \\ 0 & q + s & \beta\sigma P - qs \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (2.6)$$

Nótese que en las dos últimas ecuaciones la variable de estado que representa la cantidad de bacterias es independiente de la variable de individuos susceptibles. Para estudiar cómo evoluciona la cantidad de bacterias en el recinto es suficiente

considerar estas dos últimas ecuaciones.

$$\begin{pmatrix} \hat{B}(t+2) \\ \hat{B}(t+1) \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} q+s & \sigma\beta P - qs \\ 1 & 0 \end{pmatrix}}_X \begin{pmatrix} \hat{B}(t+1) \\ \hat{B}(t) \end{pmatrix}, t \geq 0. \quad (2.7)$$

Por Teoría de Control el sistema será asintóticamente estable si $\rho(X) < 1$, indicando por $\rho(\cdot)$ el radio espectral de una matriz. Comprobando los valores propios de la matriz X obtenemos

$$\lambda = \frac{q+s \pm \sqrt{4\beta\sigma P + (q-s)^2}}{2}.$$

Por tanto

$$|\lambda| < 1 \text{ si y solo si } \frac{\sigma\beta P}{(1-q)(1-s)} < 1, \quad (2.8)$$

o equivalentemente

$$P < \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta}.$$

Punto de Equilibrio Endémico

Si ahora partimos del sistema (2.4) con $B^* \neq 0$ obtenemos la solución que corresponde al punto de equilibrio endémico (S_e, B_e) y que viene dada por

$$(S_e, B_e) = \left(\frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta}, \frac{\beta}{1-s} \left(P - \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta} \right) \right). \quad (2.9)$$

Como la población es constante e igual a P , entonces, $I_e = P - S_e$. Así el punto de equilibrio endémico del sistema (2.1) será

$$(S_e, P - S_e, \frac{\beta}{1-s}(P - S_e)),$$

siendo

$$S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta}.$$

Nótese que la condición (2.8)

$$\begin{aligned} \frac{\sigma\beta P}{(1-q)(1-s)} &< 1, \\ \frac{\sigma\beta P}{(1-s)} - (1-q) &< 0, \end{aligned}$$

conduce a $\frac{\sigma\beta}{(1-s)}(P - S_e) = \sigma B_e < 0$. Lo que obligaría a $B_e = 0$, ya que no puede ser negativo. Entonces, podemos asegurar que la dinámica del sistema evoluciona hacia el punto de equilibrio libre de enfermedad si no existe el punto de equilibrio endémico.

Si existe el punto de equilibrio endémico (S_e, B_e) linealizamos alrededor de él y obtenemos el sistema lineal discreto aproximado

$$\hat{y}(t+1) = A_e \hat{y}(t), t \geq 0,$$

donde

$$A_e = \begin{pmatrix} q - \sigma B_e & 0 & -\sigma S_e \\ \beta \sigma B_e & q + s & \beta \sigma S_e - qs \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

La estabilidad o no de esta matriz nos permite establecer si la enfermedad es endémica o si se produce en forma de pandemia. de manera que, si $\rho(A_e) < 1$, la trayectoria $\hat{y}(t)$ es asintóticamente estable a cero y la trayectoria de la solución del sistema tiende al punto endémico (S_e, I_e, B_e) . De lo contrario, si $\rho(A_e) > 1$ la solución del sistema se aleja del punto endémico de crecimiento de la población infectada.

Los resultados obtenidos vienen recogidos en la siguiente proposición.

Proposición 2.4.1 *El proceso de infección representado por el sistema (2.1) con población constante P satisface*

- (i) *Tiene un punto de equilibrio libre de enfermedad y un punto de equilibrio endémico, dados en (2.6) y (2.9) respectivamente.*
- (ii) *Si la población satisface $P < S_e$ entonces la solución del sistema tiende al punto de equilibrio libre de enfermedad y ésta tiende a desaparecer.*
- (iii) *Si $P \geq S_e$ entonces si el radio espectral de la matriz (2.10) es menor que 1 la enfermedad permanece endémica, y en caso contrario se extiende como pandemia.*

2.4.2 Número Reproductivo Básico \mathcal{R}_0

Una vez se han obtenido los puntos de equilibrio del sistema, interesa conocer la respuesta temporal (secuencia de salida) del sistema discreto, dadas las condiciones iniciales y la entrada. El aumento de la población de individuos infectados se mide con el número reproductivo básico, \mathcal{R}_0 .

Si linealizamos el sistema (2.2) alrededor del punto libre de enfermedad $(S_f^*, I_f^*, B_f^*) = (P, 0, 0)$ nos queda

$$\begin{aligned} S(t+1) &= qS(t) - \sigma PS(t) + (1-q)P \\ I(t+1) &= qI(t) + \sigma PB(t) \\ B(t+1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0. \end{aligned} \quad (2.11)$$

Una ecuación en diferencias realizable nos indica como obtener un valor n-ésimo de la variable de salida combinando operaciones sobre la señal de salida en instantes anteriores y valores de la entrada hasta el instante n-ésimo. Si en este sistema $I(0)$ es el individuo infectado inicial y $B(0)$ el inóculo de bacterias en el residuo de ese infectado inicial, las ecuaciones del sistema en tiempo discreto las escribimos así:

$$\begin{aligned} I(1) &= qI(0) + \sigma PB(0) \\ B(1) &= sB(0) + \beta I(0) \\ I(2) &= qI(1) + \sigma PB(1) = q^2I(0) + q\sigma PB(0) + s\sigma PB(0) + \sigma P\beta I(0) \\ B(2) &= sB(1) + \beta I(1) = s^2B(0) + s\beta I(0) + \beta qI(0) + \beta\sigma PB(0) \\ &\vdots = \vdots \end{aligned}$$

Para comprender la evolución del proceso paso a paso, ya que el sistema es discreto, vamos a interpretar los términos de de estas ecuaciones; como por ejemplo en el caso $t = 2$, tenemos que

- $q^2I(0)$ indica los individuos infectados inicialmente, que sobreviven en el instante de tiempo 2.
- $q\sigma PB(0)$ representa la población de individuos infectados por las bacterias en el instante 1, que sobreviven en el instante 2.
- $s\sigma PB(0)$ indica los nuevos individuos infectados en el tiempo 2 por las bacterias del instante inicial que han sobrevivido en el instante 1.
- $\sigma P\beta I(0)$ es el número total de nuevos infectados por bacterias nuevas producidas en el instante 1 por los infectados iniciales.
- $s^2B(0)$ representa la población de bacterias iniciales que sobreviven en el instante 2.

- $s\beta I(0)$ representa la población de bacterias producidas por los infectados a tiempo 1 que sobreviven en al instante 2.
- $\beta q I(0)$ indica el número total de nuevas bacterias producidas en el instante 2 por los infectados iniciales sobrevivientes en el tiempo 1.
- $\beta\sigma PB(0)$ representa la población total de nuevas bacterias derivadas de los individuos del instante 1, infectados a su vez por bacterias de infectados iniciales.

En el modelo, el potencial de transmisibilidad viene dado a través de las bacterias producidas por los infectados, siendo los residuos con estas bacterias el foco del brote.

Definimos dos indicadores de reproducción básica para el modelo de transmisión indirecta:

- $\mathcal{R}_0(I)$ como el número esperado de individuos secundarios infectados a partir de una bacteria primaria y
- $\mathcal{R}_0(B)$ número esperado de bacterias secundarias producidas por un infectado primario.

De la evolución del sistema en el tiempo, en el caso $t = 2$ los términos $s\sigma PB(0)$ y $\beta q I(0)$ son los que forman la respuesta temporal o número reproductivo básico. Agrupando los términos obtenidos al evolucionar el modelo, tenemos la siguiente tabla en la que se observa que en cada columna los términos siguen una progresión geométrica.

	Nuevos infectados por $B(0)$	Nuevas bacterias de $I(0)$
$t = 0$	$B(0)$	$I(0)$
$t = 1$	$\sigma PB(0)$	$\beta I(0)$
$t = 2$	$s\sigma PB(0)$	$\beta q I(0)$
$t = 3$	$s^2\sigma PB(0)$	$\beta q^2 I(0)$
$t = 4$	$s^3\sigma PB(0)$	$\beta q^3 I(0)$
\vdots	\vdots	\vdots

Sumando cada columna y sabiendo que $0 < s < 1$ y que $0 < q < 1$ obtenemos que la suma de todos los términos de la progresión geométrica converge.

Nuevos infectados por $B(0)$	Nuevas bacterias de $I(0)$
$\sigma P B(0)(1 + s + s^2 + \dots) = \frac{\sigma P}{1 - s} B(0)$	$\beta I(0)(1 + q + q^2 + \dots) = \frac{\beta}{1 - q} I(0)$

Según la definición que hemos hecho de $\mathcal{R}_0(I)$ y de $\mathcal{R}_0(B)$ tenemos

$$\mathcal{R}_0(I) = \frac{\sigma P}{1 - s} B(0).$$

$$\mathcal{R}_0(B) = \frac{\beta}{1 - q} I(0).$$

El número reproductivo básico de transmisión indirecta de *Salmonella* está dado por la conjunción de los dos parámetros anteriores, esto es

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0(I)\mathcal{R}_0(B)} = \sqrt{\frac{\beta\sigma P}{(1 - q)(1 - s)}}. \quad (2.12)$$

Forma matricial

El proceso que hemos desarrollado en el apartado anterior y que nos ha conducido a la definición de (2.12) se puede formalizar aún más usando herramientas de álgebra matricial. Consideramos en forma matricial la segunda y tercera ecuación del sistema dado por (2.11) que nos indica el crecimiento de las variables de infección y de bacterias.

$$\begin{pmatrix} I(t+1) \\ B(t+1) \end{pmatrix} = E(t) \begin{pmatrix} I(t) \\ B(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I(t) \\ B(t) \end{pmatrix}.$$

Vamos a aplicar el concepto de número reproductivo básico a estas dos variables. Esto es, buscamos un indicador que nos mida la evolución de individuos infectados y de bacterias secundarias, a partir de un infectado o una bacteria primaria.

La matriz de coeficientes se descompone $E = T + F$, donde T es la **matriz de transición** y F la **matriz de infección** [135].

La matriz de transición considera los individuos infectados y las bacterias que sobreviven de una etapa a otra de t , y la matriz de infección considera los nuevos individuos infectados y las nuevas bacterias que aparecen en la siguiente etapa de

tiempo.

$$T = \begin{pmatrix} q & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix}, F = \begin{pmatrix} 0 & \sigma P \\ \beta & 0 \end{pmatrix}.$$

Nótese que los valores propios de la matriz T son q y s . Estos valores son positivos y menores que 1. Por tanto T es una matriz estable.

La evolución de la población de infectados en forma matricial es

$$I(t+1) = (T + F)I(t).$$

$$I(t) = \sum_{i=0}^t (T + F)^i I(0) = F(I - T)^{-1} I(0).$$

$\rho(T + F)$ es mayor, igual o menor que 1 si y solo si $\rho(F(I - T)^{-1})$ es mayor, igual o menor respectivamente [144]. Por tanto la estabilidad de $(F(I - T)^{-1})$ marcará la extinción o no de la población de infectados.

$$\begin{aligned} F(I - T)^{-1} &= \left(\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} q & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix} \right)^{-1} = \begin{pmatrix} 1-q & 0 \\ 0 & 1-s \end{pmatrix}^{-1} = \\ &= \frac{\begin{pmatrix} 1-s & -0 \\ -0 & 1-q \end{pmatrix}}{\begin{vmatrix} 1-q & 0 \\ 0 & 1-s \end{vmatrix}} = \begin{pmatrix} \frac{1}{1-q} & 0 \\ 0 & \frac{1}{1-s} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & \sigma P \\ \beta & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\sigma P}{1-q} \\ \frac{\beta}{1-s} & 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Es conocido que el escalar λ es valor propio de una matriz A , si y sólo si $\det(A - \lambda I) = 0$, así pues los valores propios de $F(I - T)^{-1}$ son

$$\begin{aligned} \left| \begin{pmatrix} 0 & \frac{\sigma P}{1-q} \\ \frac{\beta}{1-s} & 0 \end{pmatrix} - \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \right| &= \left| \begin{pmatrix} -\lambda & \frac{\sigma P}{1-q} \\ \frac{\beta}{1-s} & -\lambda \end{pmatrix} \right| = \\ &= \lambda^2 - \frac{\sigma \beta P}{(1-q)(1-s)} = 0, \\ \lambda &= \pm \sqrt{\frac{\beta \sigma P}{(1-q)(1-s)}}. \end{aligned}$$

El número reproductivo básico \mathcal{R}_0 es el valor propio en módulo más grande, esto es el radio espectral de la matriz $F(I - T)^{-1}$

$$\mathcal{R}_0 = \rho(F(I - T)^{-1}) = \sqrt{\frac{\beta\sigma P}{(1 - q)(1 - s)}}.$$

que es la misma fórmula que habíamos adelantado en (2.12).

Para que el sistema sea estable $\mathcal{R}_0 < 1$. Por tanto

$$\frac{\beta\sigma P}{(1 - q)(1 - s)} < 1 \Rightarrow P < \frac{(1 - q)(1 - s)}{\beta\sigma}. \quad (2.13)$$

La infección tiende a extinguirse, si y solo si, la población susceptible (P finita) cumple la condición anterior, y corresponde con un bucle de realimentación negativa del sistema.

Nota 2.4.1 *Observemos que la cota superior para el tamaño de la población dada en (2.13) no es más que la cantidad de individuos susceptibles del punto de equilibrio endémico dada en (2.8). Por tanto, hemos llegado a la misma caracterización para asegurar que la enfermedad desaparecerá con el tiempo por dos procedimientos distintos.*

Proposición 2.4.2 *Sea el proceso de transmisión infecciosa dado en (2.1) con tamaño de población constante P . Entonces el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 es < 1 si y solo si la población P cumple la desigualdad (2.13).*

Como consecuencia de las Proposiciones 2.4.1 y 2.4.2 podemos enunciar el siguiente Teorema.

Teorema 2.4.1 *La enfermedad infecciosa de transmisión indirecta representada por el sistema (2.1) tiende a desaparecer si \mathcal{R}_0 dado en (2.12) es menor que 1 o equivalentemente el tamaño de la población no excede la expresión dada en (2.13).*

2.4.3 Tasa de infección

El crecimiento de las bacterias en el gallinero depende de la cantidad de bacterias producidos por los individuos infectados y de las bacterias existentes $B(t + 1) = sB(t) + \beta I(t)$.

La máxima cantidad de bacterias en el gallinero se produce cuando toda la población está infectada $B_{max} = \frac{\beta P}{1 - s}$. Luego la probabilidad de infección será σB_{max} , que puede interpretarse como la tasa de infección por contacto con una bacteria cuando la cantidad de bacterias es máxima.

$$\delta = \frac{\sigma \beta P}{1 - s}. \quad (2.14)$$

Con los resultados obtenidos del número reproductivo básico aplicamos un ejemplo de dos hipotéticos casos con inóculos de bacterias ambientales y tasas de contagio diferentes.

Ejemplo 2.4.1 *Consideramos una granja con una población fija, que es reabastecida con nuevas gallinas susceptibles. Consideramos datos estimados similares utilizados en otros trabajos, por ejemplo [98], y analizamos la evolución del proceso infeccioso en función de la tasa de exposición. Este es un ejemplo académico para ilustrar los resultados obtenidos.*

Consideramos una granja de pollos con una población de $P = 300$ gallinas y hemos estimado el valor de los parámetros siguientes:

<i>supervivencia de susceptibles p</i>	0.9
<i>supervivencia de infectados q</i>	0.7
<i>cantidad de bacterias producidas por un infectado β</i>	10^2
<i>supervivencia de bacterias s</i>	0.85

Tenemos los dos casos siguientes

<i>Caso (1)</i>	<i>inóculo de infección B</i>	10^{-6}
	<i>tasa de contagio σ</i>	0.2
<i>Caso (2)</i>	<i>inóculo de infección B</i>	$2 \cdot 10^{-6}$
	<i>tasa de contagio σ</i>	0.4

En el primer caso (1), tenemos

$$\mathcal{R}_0(I) = 2 \cdot 10^{-3}, \quad \mathcal{R}_0(B) = \frac{1}{3} 10^3$$

y $\mathcal{R}_0 = \frac{2}{3} < 1$, con una $\sigma + q = < 1$, esto es, la infección tiende a extinguirse. La población de gallinas es estable alrededor del punto libre de enfermedad DFE $(300, 0)$.

En el caso (2), tenemos

$$\mathcal{R}_0(I) = 4 \cdot 10^{-3}, \quad \mathcal{R}_0(B) = \frac{1}{3} 10^3$$

y $\mathcal{R}_0 = \frac{4}{3} > 1$ la infección crece, $\sigma + q > 1$. y se hace estable en el punto de equilibrio endémico, $(S_e, N - S_e) = (225, 75)$ con una concentración de bacterias $B_e = 5 \cdot 10^4$. Siendo los valores propios de la matriz $A_e = \{0.97, 0.7, 0.47\}$.

Nótese, que el número esperado de bacterias secundarias producidas por un infectado primario $\mathcal{R}_0(B)$ es el mismo en ambos casos $\frac{1}{3} 10^3$, mientras que el número de infectados secundarios a partir de una bacteria primaria es el doble en el segundo caso, respecto del primero.

2.5 Conclusiones

En este capítulo se ha considerado un proceso de infección en una granja debido a un brote de *Salmonella*, con la premisa de que el tamaño de la población en el recinto se mantiene invariante a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. A este fin, la mortalidad se ha suplido con la entrada de nuevos individuos sanos.

Se ha construido un sistema matemático que modeliza este proceso de transmisión indirecta, considerando como variables: los individuos susceptibles, los individuos infectados y la cantidad de bacteria acumulada en el recinto (sistema SIB). Este sistema dinámico es no lineal, discreto formado por ecuaciones en diferencias.

Se ha analizado el comportamiento de la solución del sistema entorno a cada uno de los puntos de equilibrio, concluyendo que:

- El punto de equilibrio libre de enfermedad, DFEP, dado por $(S^*, 0, 0)$ y que se caracteriza porque no hay población de bacterias y, por tanto, tampoco de individuos infectados. Si $P < \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta}$ el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable.
- El punto de equilibrio endémico, EEP, dado por $(S_e, I_e, B_e) = (S_e, P - S_e, \frac{\beta}{1-s}(P - S_e))$, con $S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta}$. Si $P \geq \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta}$, se tiene que analizar el comportamiento alrededor de este segundo punto. Si el radio espectral de esta matriz

$$A_e = \begin{pmatrix} q - \sigma B_e & 0 & -\sigma S_e \\ \beta\sigma B_e & q + s & \beta\sigma S_e - qs \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

es menor que uno, $\rho(A_e) < 1$, entonces el vector de estados del sistema tiende al punto endémico y la enfermedad queda endémica en el gallinero. En caso contrario, se propagará evolucionando a una pandemia.

- Tras el análisis del proceso, se ha obtenido el número reproductivo básico, \mathcal{R}_0 . Si este número es mayor o igual a uno la enfermedad prevalece y aumenta, y si es menor que uno la enfermedad se extingue. Se ha obtenido el valor de \mathcal{R}_0 , viene dado por

$$\mathcal{R}_0 = \pm \sqrt{\frac{\beta\sigma P}{(1-q)(1-s)}}$$

- El resultado del modelo es que la infección tiende a extinguirse, si y sólo si, la población (finita) $P < S_e$. Esto es, hemos encontrado un valor umbral para el tamaño de la población que nos permite tener la enfermedad controlada hacia su desaparición.

Los resultados obtenidos en este capítulo están publicados en el Proceedings [135], y el póster [136]

- *On The Equilibrium Points in Process of Indirect Transmission*, XIV Congress on Applied Mathematics, 1-6. Cádiz 2015.
- Póster electrónico: *Modelización matemática de la transmisión indirecta de Salmonella en granja de pollos*, XXXIV Reunión Científica Sociedad Española de Epidemiología. Sevilla 2016. Gaceta Sanitaria 30 53 (2016).

3. MODELO DE CONTROL DE UN BROTE DE SALMONELOSIS EN LA GRANJA

3.1 Introducción

Los objetivos generales de un programa de prevención y control de enfermedades transmisibles son disminuir su incidencia y prevalencia y además evitar que los individuos susceptibles se infecten. La prevención la podemos diferenciar en la aplicación de dos tipos de acciones y medidas; las medidas de carácter individual, estrategia individual u oportunista, dirigidas a la protección del individuo, o bien la prevención poblacional o de salud pública con medidas colectivas dirigidas al conjunto de la población.

En el enfoque de la enfermedad transmisible como fenómeno comunitario se establecen tres objetivos o niveles en la prevención y el control:

- Control: adopción de medidas para lograr la disminución de la transmisión y conseguir disminuir su incidencia.
- Eliminación: desaparición de la transmisión en un área geográfica determinada.

- **Erradicación:** desaparición de la enfermedad infecciosa en todos los países del mundo, por cese irreversible de la transmisión del agente causal (en 1979 se declaró erradicada la viruela).

La OMS en 1951 publicó el primer conjunto de reglamentos jurídicamente vinculantes para prevenir la propagación de enfermedades y es en 2005 cuando se aprueba el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) que regula las medidas que deben adoptarse para evitar la difusión de las enfermedades infecciosas.

Para alcanzar estos objetivos se establecen redes de vigilancia epidemiológica al objeto de disponer de información, mediante declaración y/o notificación, que permita valorar la situación epidemiológica de las enfermedades y tomar decisiones para su control, eliminación y erradicación. El sistema básico de la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública [121] está integrado por la notificación obligatoria de enfermedades, la notificación de situaciones epidémicas y brotes y la información microbiológica. La notificación se realiza numéricamente con los casos habidos durante la semana en curso de la enfermedad; en algunas enfermedades por la exigencia del control individualizado se debe aportar los datos de la encuesta epidemiológica realizada, caso de la brucelosis, hepatitis, sífilis, tuberculosis, etc. Otra forma de notificar es vía urgente, por la potencial repercusión sobre la colectividad, de determinadas enfermedades como es el cólera, legionelosis, peste, rabia, etc.

Todos los brotes o situaciones epidémicas son de declaración obligatoria y se notifican de forma urgente. A efectos de declaración y vigilancia, se considera brote el incremento significativo en el número de casos en relación con los valores esperados. También se considera como indicativo la agregación de casos en una zona y tiempo comprendido entre el mínimo y el máximo del periodo de incubación o latencia de una determinada enfermedad.

Por otra parte debe declararse, de forma obligatoria y urgente la aparición de un problema o riesgo para la salud en una zona que antes estaba libre; la intoxicación aguda y colectiva imputable a un accidente, a la manipulación o al consumo, y la aparición de cualquier incidencia de tipo catastrófico.

En otro orden, nos referimos usualmente a la controlabilidad de los sistemas cuando es posible cambiar los estados de cualquier valor inicial a cualquier otro valor final dentro de un intervalo de tiempo. Así mediante la vacunación podemos estabilizar sistemas inicialmente inestables por que la vacunación afecta directamente al número reproductivo básico de la enfermedad. En [93] se estudia un modelo del impacto de la vacunación en la transmisión de la infección en la población. Farrington asume que el impacto depende de tres factores, en primer lugar de la epidemiología de la infección caracterizado por su número reproductivo básico,

un segundo factor depende de la eficacia contra la transmisión que combina la reducción de la comunicabilidad por la menor susceptibilidad individual derivada de la protección directa ejercida por la vacuna y el efecto en la infecciosidad de los individuos infectados (vendría a ser la inmunidad de grupo o de rebaño, donde la infecciosidad se debilita por el efecto comunitario), y el tercer factor la cobertura vacunal del programa de vacunación en la población. Propone una expresión de la eficacia de la vacuna (VE) relacionada con el efecto poblacional de la eficacia de la susceptibilidad (VE_s) e infecciosidad (VE_i).

Cuando se desea mantener la incidencia controlada, esto es tener una población infectada dentro de un rango admisible con tendencia a desaparecer, teniendo en cuenta que los costes para conseguirlo no deben ser muy altos, se procede actuando periódicamente sobre algunas de las magnitudes y parámetros del proceso de fabricación que afectan al proceso de infección. Este tipo de procesos se modelizan mediante modelos matemáticos de coeficientes periódicos.

La teoría de modelos de control periódicos ha sido objeto de estudio para numerosos autores y algunos resultados relevantes se encuentran en [130, 131, 122, 123], y, por ejemplo, modelos epidemiológicos periódicos han sido estudiados en [95, 96].

En este capítulo vamos a estudiar los modelos de control de la propagación de la infección.

3.2 Objetivos

Los objetivos de este capítulo de control es estudiar tres modelos para conseguir redirigir la evolución de la enfermedad hacia su desaparición. En el primero de ellos está presente la vacunación como medida preventiva sobre el reservorio de la salmonelosis, el segundo modelo se aplican periódicamente las medidas de limpieza y desinfección del entorno sobre el mecanismo de transmisión y el reservorio y el tercer modelo, se aplican periódicamente las medidas de análisis y eliminación de infectados.

Partimos del modelo dado en (2.1) para la dinámica de la transmisión indirecta y consideramos que el sistema es inestable con $\mathcal{R}_0 \geq 1$, vamos a introducir los cambios sobre el modelo e imponer que el sistema vuelva a ser estable, para que la propagación de la infección esté bajo control, aún en el caso que siga habiendo carga positiva de patógeno. Los objetivos a alcanzar son:

- Reducir la incidencia de la enfermedad entre los sujetos susceptibles a través de la vacunación. Para ello introducimos la variable tasa de población vacunada v y la tasa de vacunados susceptibles de infectarse ϵ . El nuevo número reproductivo básico que obtenemos está ahora en función de estas

variables y conocido éste para una infección dada, se puede obtener la cota de individuos que hay que vacunar para que sea efectiva.

- Conocer el impacto que tienen las vacunas en la incidencia tras ser administradas. En el modelo introducimos una nueva variable de población (individuos vacunados) que denotamos por V , y una nueva tasa de contagio entre los vacunados ν . La condición de control se alcanzará cuando el nuevo número reproductivo básico es menor que uno, alcanzándose la inmunidad de grupo o inmunidad de rebaño.
- Aplicar las medidas periódicas de desinfección y de análisis y eliminación de infectados, y obtener un valor umbral de estas medidas de control, de tal manera que el sistema sea asintóticamente estable. Para ello se han diseñado dos nuevos modelos N -periódicos en el que los parámetros σ y s son periódicos en el modelo de limpieza y desinfección e igualmente para q y β en la eliminación de infectados. Al determinar los límites máximos estamos en condiciones de asegurar que la transmisión de la infección queda bajo control.
- Comparar ambas estrategias, a través de sus valores umbrales, máximos intervalos de tiempo sin actuar, para determinar cual de ellas es más efectiva sobre el control.

3.3 Metodología

Para valorar la inmunidad se utilizan como criterios el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 , y el umbral inmunitario o proporción de individuos inmunes en una población por encima del cual la incidencia de la infección disminuye.

Estos indicadores facilitan la detección de condición de estabilidad o inestabilidad del proceso, es decir, si la enfermedad evolucionará hacia la extinción de casos infectados o, por el contrario, permanece. En el caso de inestabilidad, necesitamos plantear *estrategias/acciones* que permitan reconducir la evolución de una enfermedad, o bien erradicándola totalmente o bien manteniéndola endémica sin llegar a producir una epidemia. En definitiva, controlando las nuevas infecciones se tiene que conseguir modificar el número reproductivo básico de forma que sea menor que uno, lo que corresponde a que la enfermedad pase a estar controlada y tienda a desaparecer.

Para el modelo propuesto de transmisión indirecta a través del entorno, y como vimos en el apartado de vigilancia epidemiológica del capítulo de Introducción, vamos a proponer un control basado en:

- Disminuir la población susceptible por vacunación. Al vacunar a la población susceptible, ésta disminuye y consecuentemente disminuye la propagación.
- Aislar a los individuos infectados. Analizando periódicamente a la población y eliminando del reservorio a los infectados. El objetivo conseguir una producción libre de patógeno.
- Disminuir la presencia de la bacteria en el entorno, vía desinfección periódica de éste. Con la medida de control de limpieza y desinfección nos aseguramos que *Salmonella* desaparezca del recinto, ya que es de importancia en la cadena de transmisión el reservorio telúrico (control vectorial) proveniente de fuentes de contaminación biótica, como aguas residuales y residuos sólidos.

Partimos de la hipótesis de que si no hubiese entrada de nuevos individuos infectados, la población de infectados tendería a desaparecer, es decir, en el lenguaje de la Teoría de Control, el modelo inicial sería $x(t+1) = Tx(t)$ con T una matriz estable, esto es, con todos los valores propios menores que 1; y representando $x(t)$ la población infectada en el instante t . Bajo esta condición $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$, es decir la población desaparece.

Si hay realimentación positiva de nuevos casos de individuos infectados, es decir, si el sistema es del tipo $x(t+1) = Tx(t) + u(t)$ con $u(t) = Fx(t)$, puede ocurrir que el sistema siga siendo estable, esto es, $\rho(T + F) < 1$ (ó equivalentemente, el número reproductivo básico $\mathcal{R}_0 = F(I - T)^{-1} < 1$), o que esta entrada de nuevos individuos infectados desestabilice el sistema. Entonces, hay que tomar nuevas realimentaciones para conseguir estabilizar el proceso. En particular, se puede trabajar con realimentaciones del tipo $u(t) = \alpha Fx(t)$, con α un parámetro adecuado tal que $\rho(T + \alpha F) < 1$.

Los modelos de eliminación de infectados y de desinfección del recinto se basan en una actuación periódica. A continuación exponemos algunos resultados teóricos de los sistemas de control lineales N -periódicos en tiempo discreto, para el análisis y obtención de resultados de los modelos propuestos en este capítulo, y para el análisis en el Capítulo 4 donde se extienden los resultados para la transmisión directa e indirecta.

Sistemas de control lineales N -periódicos en tiempo discreto

Cuando los coeficientes matriciales que aparecen en la representación matemática de un sistema de control,

$$x(t+1) = A(t)x(t) + B(t)u(t) \quad (3.1)$$

$$y(t) = C(t)x(t), \quad t \geq 0, \quad (3.2)$$

son matrices periódicas de periodo N , esto es, satisfacen

$$\begin{aligned} A(t+N) &= A(t) \in \mathbb{R}^{n \times n}, \quad B(t+N) = \\ &= B(t) \in \mathbb{R}^{n \times m}, \quad C(t+N) = C(t) \in \mathbb{R}^{p \times n}, \end{aligned}$$

se dice que es un sistema N -periódico y se denota por $(A(\cdot), B(\cdot), C(\cdot))_N$.

El carácter periódico o estacional de muchos procesos dinámicos hizo que el estudio de *sistemas lineales periódicos* pasase a constituir un campo importante de investigación con los primeros resultados, a finales de los años 80, debidos entre otros a Brunovsky, Hernández y Urbano [122, 123]. Una técnica para abordar el estudio de sistemas N -periódicos en tiempo discreto, en su forma espacio-estado $(A(\cdot), B(\cdot), C(\cdot))_N$ es asociarle una formulación formada por N *sistemas invariantes asociados* (N -SI) denotados por $\{(A_s, B_s, C_s, D_s), s = 0, 1, \dots, N-1\}$, ver, por ejemplo, [123]. Estos sistemas tienen la variable de estado del mismo tamaño que la variable de estado del sistema inicial y vienen definidos por

$$\begin{aligned} x_s(t+1) &= A_s x_s(t) + B_s u_s(t), \\ y_s(t) &= C_s x_s(t) + D_s u_s(t), \quad s = 0, 1, \dots, N-1, \quad t \geq 0, \end{aligned} \quad (3.3)$$

donde

$$\begin{aligned} A_s &= \Phi_A(s+N, s) = A(s+N-1) \cdots A(s) \in \mathbb{R}^{n \times n}, \\ B_s &= \text{fil} [\Phi_A(s+N, s+l) B(s+l-1)]_{l=1}^N \in \mathbb{R}^{n \times mN}, \\ C_s &= \text{col} [C(s+l-1) \Phi_A(s+l-1, s)]_{l=1}^N \in \mathbb{R}^{pN \times n}, \\ D_s &= [D_{\alpha, \beta}^s] \in \mathbb{R}^{pN \times mN}, \quad \alpha, \beta = 1, \dots, N, \end{aligned} \quad (3.4)$$

con $D_{i,j}^s = 0$, si $i \leq j$ y $D_{i,j}^s = C(s+i-1) \Phi_A(s+i-1, s+j) B(s+j-1)$, si $i > j$, y

$$\Phi_A(k, l) = \begin{cases} I & \text{si } k = l \\ A(k-1) \cdots A(l) & \text{si } k > l \end{cases} .$$

La matriz A_s se conoce como matriz de *monodromía* del sistema periódico. Un resultado básico de la Teoría de Control de sistemas N -periódicos es que su solución $x(t)$ tiende asintóticamente a cero cuando t tiende a infinito si y solo si

también lo hacen las soluciones de los sistemas invariantes asociados $x_s(t)$. Además, esto es equivalente a que la matriz de monodromía $A_s = \Phi_A(s + N, s) = A(s + N - 1) \cdots A(s)$ tenga radio espectral menor que 1, $\rho(A_s) < 1$, ver por ejemplo [130, 131]. Además todas estas matrices A_s tienen el mismo radio espectral, siendo suficiente estudiar el instante $s = 0$, $\rho(A_0)$.

A continuación, exponemos la metodología seguida para analizar cada uno de los modelos propuestos.

3.3.1 Modelo con vacunación

Como vimos en el capítulo de Introducción con el fin de que la enfermedad tienda a desaparecer, uno de los objetivos de los Planes de Control de *Salmonella* PNCS, es vacunar a la población susceptible para así controlar la propagación de la infección.

Para controlar la infección por vacunación hay que tener en cuenta que las vacunas reducen en cierto porcentaje la incidencia de la enfermedad en los sujetos vacunados respecto a los no vacunados (eficacia de la vacuna).

Aquí vamos a describir la efectividad vacunal como la capacidad de una vacuna en proteger a la población vacunada, haciéndola menos susceptible al agente infeccioso. Se calcula como la Odds Ratio OR o razón de ventaja entre infectados vacunados e infectados no vacunados $EV = 100(1 - OR)$.

En el control de las enfermedades prevenibles por vacuna es útil conocer el impacto en la incidencia de la enfermedad que lleva consigo la introducción de la vacuna comparada con la incidencia antes de la incorporación de la misma. Se estudia un modelo de impacto por vacunación, relacionado con la variable de cobertura vacunal.

Modelo de efectividad vacunal

Llamamos efectividad vacunal a la protección proporcionada por la vacuna en la población vacunada. Si v es la **tasa de población vacunada**, $0 < v \leq p$, consideramos que la infección actúa solo sobre la población no vacunada, esto es $(1 - v)S(t)$. Al considerar esta vacunación, el modelo (2.1), se modifica dando lugar a las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} S(t+1) &= pS(t) - \sigma(1-v)S(t)B(t) + \mu(t)P \\ I(t+1) &= qI(t) + \sigma(1-v)S(t)B(t) \\ B(t+1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0. \end{aligned} \tag{3.5}$$

Pero la protección directa proporcionada por la vacuna entre los vacunados no es total y hemos de considerar un porcentaje ϵ de individuos vacunados, $\epsilon v S(t)$, que siguen siendo susceptibles de infectarse. Siendo $1 - \epsilon$ **la efectividad vacunal**. Ahora $v(1 - \epsilon)S(t)$ son individuos considerados inmunes, esto es no susceptibles a la infección. Como en nuestro modelo consideramos el mismo tamaño de población P en todos los instantes, $P = S(t) + I(t) \forall t$, al sumar las dos primeras ecuaciones tenemos que $P = S(t + 1) + I(t + 1) = pS(t) + qI(t) + \mu(t)P$. Por tanto, $\mu(t)P = -pS(t) - q(P - S(t)) + P$ y sustituyendo en (3.5) nos queda el sistema

$$\begin{aligned} S(t + 1) &= qS(t) - \sigma(1 - v(1 - \epsilon))S(t)B(t) + (1 - q)P \\ I(t + 1) &= qI(t) + \sigma(1 - v(1 - \epsilon))S(t)B(t) \\ B(t + 1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Los pasos a seguir para obtener conclusiones sobre la tasa de vacunación será la obtención, en primer lugar, de los puntos de equilibrio para, luego, linealizar alrededor del punto libre de enfermedad. Al hacer esto, y extraer el subsistema lineal que marca la interrelación entre las variables de individuos infectados y de bacteria, $x(t + 1) = Ex(t)$, donde la variable de estado es $x(t) = \begin{pmatrix} I(t) \\ B(t) \end{pmatrix}$, podremos obtener el nuevo *número reproductivo básico* el cual dependerá también del parámetro v (tasa de vacunados) y de ϵ (tasa de vacunados que siguen siendo susceptibles) que denotamos por $\mathcal{R}_0^{v,\epsilon}$. Por tanto, tendremos que ajustar v en función de ϵ para conseguir que $\mathcal{R}_0^{v,\epsilon} < 1$ y así asegurar que el proceso tiende a estabilizarse alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad.

Modelo de impacto de vacunación

Entendemos por impacto de vacunación al cambio en la incidencia que se produce por la vacuna, comparada con la incidencia de la enfermedad antes de que se abordara su prevención. Para definir los niveles efectivos que hay que alcanzar mediante los programas de vacunación es preciso conocer la proporción de población que se ha de vacunar para prevenir la transmisión; a esta población le llamamos proporción crítica de vacunados o cobertura vacunal.

Consideramos en el modelo (2.1) una nueva categoría de población, a la que llamamos V (individuos vacunados), [124, 125, 126, 127, 93, 128, 129]. Denotamos por ν **la tasa de contagio entre los vacunados** y observamos que es menor que σ la tasa de contagio de los susceptibles, $0 \leq \nu \leq \sigma$. La población vacunada susceptible a la infección viene dada por $\nu B(t)V(t)$. Así, en este caso, tenemos que la interrelación entre las variables viene dada por el siguiente conjunto de

ecuaciones en diferencias

$$\begin{aligned}
 S(t+1) &= pS(t) - vS(t) - \sigma S(t)B(t) + \mu(t)P \\
 V(t+1) &= pV(t) + vS(t) - \nu B(t)V(t) \\
 I(t+1) &= qI(t) + \sigma S(t)B(t) + \nu B(t)V(t) \\
 B(t+1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0.
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

Ahora la población total es igual a $P = S(t) + V(t) + I(t) \forall t \geq 0$. Tenemos

$$\begin{aligned}
 P &= S(t+1) + V(t+1) + I(t+1) = pS(t) + pV(t) + qI(t) + \mu(t)P = \\
 &= pS(t) + pV(t) + q(P - S(t) - V(t)) + \mu(t)P,
 \end{aligned}$$

entonces

$$\mu(t)P = (1 - q)P + (q - p)S(t) + (q - p)V(t).$$

Al sustituir en (3.7)

$$\begin{aligned}
 S(t+1) &= (q - v)S(t) + (q - p)V(t) - \sigma S(t)B(t) + (1 - q)P \\
 V(t+1) &= pV(t) + vS(t) - \nu V(t)B(t) \\
 I(t+1) &= qI(t) + \sigma S(t)B(t) + \nu V(t)B(t) \\
 B(t+1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0.
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

El objetivo es analizar el *número reproductivo básico* del nuevo sistema $\mathcal{R}_{0,\nu}^v$ y establecer condiciones en función de los nuevos parámetros. Ahora, el *número reproductivo básico* depende también de los parámetros relacionados con la vacunación: v (tasa de vacunados) y ν (tasa de contagio con vacunación). Por tanto, según sea ν tendremos que ajustar v para conseguir que $\mathcal{R}_{0,\nu}^v < 1$ y así asegurar que el proceso tiende a estabilizarse alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad.

Siguiendo esta metodología en la Sección 3.4.1 de Resultados y discusión desarrollaremos matemáticamente este estudio para alcanzar los objetivos propuestos correspondientes al proceso de vacunación.

3.3.2 Modelos con actuación periódica: modelo de limpieza y desinfección y modelo con análisis y eliminación de infectados

Como se ha comentado en la Sección 3.2 de Objetivos, los otros modelos de control se basan en procesos de actuación periódica. Estos modelos surgen cuando se procede a realizar una de las siguientes medidas preventivas sobre la transmisión y el reservorio de la Salmonella:

- (a) Cada N etapas de tiempo, se procede a la limpieza y desinfección del entorno.
- (b) Cada N etapas de tiempo, se procede a realizar un análisis de detección de infectados y su posterior cuarentena o eliminación.

Como se comentó en el capítulo de Introducción tanto la desinfección del entorno como la eliminación de infectados son medidas significativas sobre la incidencia de la infección, por una parte reduciendo la cantidad de bacterias acumuladas en el recinto y por otra eliminando los nuevos infectados.

En cada una de las acciones propuestas, se hace un tratamiento periódico cada N pasos de tiempo, lo que da lugar a nuevos sistemas con la característica de que algunos de los parámetros son N -periódicos.

Cuando se realiza una acción de desinfección, el procedimiento que se sigue es el siguiente:

- Cada N etapas dejamos la población de bacterias a cero (resultado de desinfectar el entorno) y en las siguientes volvemos a considerar los parámetros asociados a la aparición nuevamente de bacterias. Esto, nos conduce a cambiar los parámetros s y σ por dos nuevos parámetros N -periódicos $\sigma(t)$ y $s(t)$.
- Análogamente, en el caso de análisis y eliminación dejamos, en el recinto, la población de infectados a cero, lo que representamos en el modelo cambiando q y β por dos parámetros N -periódicos $q(t)$ y $\beta(t)$.

Por tanto, los nuevos modelos tienen coeficientes periódicos, y es necesario utilizar la Teoría de Control de sistemas periódicos. La estabilidad de los mismos viene dada por la denominada matriz de *monodromía* del sistema y esta matriz se aplica para establecer el número de pasos que podemos estar sin actuar siendo el proceso asintóticamente estable.

3.4 Resultados y discusión

A continuación presentamos el estudio realizado para cada uno de los modelos presentados.

3.4.1 Modelo con vacunación

Modelo de efectividad vacunal

Consideramos el sistema (3.6) y tal como se ha indicado en la sección de Metodología, vamos a buscar los puntos de equilibrio X^* para linealizar alrededor del punto libre de enfermedad y obtener el número reproductivo básico de vacunación $\mathcal{R}_0^{v,\epsilon}$.

Los puntos de equilibrio X^* de una función $F(x)$ los definimos como aquellos que satisfacen $F(X^*) = X^*$, en nuestro caso $F(\cdot)$ es la función que representa al modelo (3.6) y $X^* = (S^*, I^*, B^*)$. Por tanto, los puntos de equilibrio se obtienen resolviendo el siguiente sistema

$$\begin{aligned} S^* &= qS^* - \sigma(1 - v(1 - \epsilon))S^*B^* + (1 - q)P \\ I^* &= qI^* + \sigma(1 - v(1 - \epsilon))S^*B^* \\ B^* &= sB^* + \beta I^*. \end{aligned}$$

En el punto de equilibrio libre de enfermedad (DFE) $I^* = 0$, y de la tercera ecuación tenemos $B^* = 0$, que sustituyendo en la primera y en la segunda nos da $S^* = qS^* + (1 - q)P$. De aquí, $S^* = P$. El punto de equilibrio libre de enfermedad es DFE es $(P, 0, 0)$.

Realizamos una aproximación lineal del modelo alrededor de este punto $(P, 0, 0)$ mediante un cambio de variable $\bar{X}(t) = (S(t) - S^*, I(t), B(t))$ y $S(t)B(t) \approx S^*B(t)$, obteniendo el sistema

$$\bar{X}(t+1) = \begin{pmatrix} q & 0 & -\sigma(1 - v(1 - \epsilon))P \\ 0 & q & \sigma(1 - v(1 - \epsilon))P \\ 0 & \beta & s \end{pmatrix} \bar{X}(t).$$

Observamos que la estabilidad de este sistema depende de los valores propios de los bloques matriciales de la diagonal. El primer es q , $0 < q < 1$, y por tanto, nos tenemos que centrar en el bloque inferior. Nos interesa saber como evoluciona la población de infectados y de bacteria a partir del subsistema

$$\begin{pmatrix} I(t+1) \\ B(t+1) \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} q & \sigma(1 - v(1 - \epsilon))P \\ \beta & s \end{pmatrix}}_E \begin{pmatrix} I(t) \\ B(t) \end{pmatrix},$$

cuya matriz de coeficientes E se descompone en la parte de transición T y en la parte de infección F^v :

$$T = \begin{pmatrix} q & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix}, F^v = \begin{pmatrix} 0 & \sigma(1 - v(1 - \epsilon))P \\ \beta & 0 \end{pmatrix}.$$

Ahora ya estamos en condiciones de obtener el número reproductivo básico del modelo (3.6), el cual denotamos por $\mathcal{R}_0^{v,\epsilon}$. Éste se calcula como el mayor módulo de los valores propios del producto de las matrices F^v y $(I - T)^{-1}$:

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0^{v,\epsilon} &= \rho(\hat{F}(I - T)^{-1}) = \rho\left(\begin{pmatrix} 0 & \frac{\sigma(1 - v(1 - \epsilon))P}{1 - q} \\ \frac{\beta}{1 - s} & 0 \end{pmatrix}\right) = \\ &= \sqrt{\frac{\beta P \sigma(1 - v(1 - \epsilon))}{(1 - q)(1 - s)}}. \end{aligned}$$

Recordando que el número reproductivo básico del modelo inicial sin vacunación viene dado en (2.12) por $\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\beta \sigma P}{(1 - q)(1 - s)}}$, tenemos la siguiente relación entre el número reproductivo básico del modelo inicial y el número reproductivo básico del modelo de efectividad vacunal

$$(\mathcal{R}_0^{v,\epsilon})^2 = \mathcal{R}_0^2(1 - v(1 - \epsilon)). \quad (3.9)$$

Si $\mathcal{R}_0 > 1$ y con la vacunación se pretende evitar niveles epidémicos, donde un caso primario genera otros casos, $\mathcal{R}_0^{v,\epsilon}$ debe ser inferior a 1, es decir:

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0^2(1 - v(1 - \epsilon)) < 1 &\Rightarrow (1 - v(1 - \epsilon)) < \frac{1}{\mathcal{R}_0^2}. \\ v(1 - \epsilon) &> 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0^2}, \end{aligned}$$

Despejando v , se obtiene que

$$v > \frac{1}{1 - \epsilon} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0^2}\right). \quad (3.10)$$

El resultado obtenido se recoge en la siguiente proposición.

Proposición 3.4.1 *Sea el modelo dado en (3.6) con ϵ la tasa de vacunados no inmunes, $0 < \epsilon < 1$. Si la tasa de población vacunada v , $0 < v \leq p$, satisface la desigualdad dada en (3.10), entonces $\mathcal{R}_0^{v,\epsilon} < 1$ y la enfermedad tiende a desaparecer.*

Nota 3.4.1 . *Cuanto mayor sea \mathcal{R}_0 mayor ha de ser el número de vacunados para que se de la desigualdad anterior; pero al estar en función de la efectividad de la vacunación $(1 - \epsilon)$, cuanto mayor sea ésta menor ha de ser la población vacunada v .*

Modelo de impacto de vacunación

Retomamos el sistema (3.8) del apartado de Metodología, correspondiente al caso del impacto que tiene la vacuna, donde se ha añadido la variable de estado $V(t)$:

$$\begin{aligned} S(t+1) &= (q-v)S(t) + (q-p)V(t) - \sigma S(t)B(t) + (1-q)P \\ V(t+1) &= pV(t) + vS(t) - \nu V(t)B(t) \\ I(t+1) &= qI(t) + \sigma S(t)B(t) + \nu V(t)B(t) \\ B(t+1) &= sB(t) + \beta I(t). \end{aligned}$$

En este caso, los puntos de equilibrio, X^* , tales que $F(X^*) = X^*$, ver capítulo 2, siendo $X^* = (S^*, V^*, I^*, B^*)$, se obtendrán resolviendo el sistema

$$\begin{aligned} S^* &= (q-v)S^* + (q-p)V^* - \sigma S^*B^* + (1-q)P \\ V^* &= pV^* + vS^* - \nu V^*B^* \\ I^* &= qI^* + \sigma S^*B^* + \nu V^*B^* \\ B^* &= sB^* + \beta I^*. \end{aligned}$$

El punto de equilibrio libre de enfermedad (DFE) se obtiene considerando $I^* = 0$ y resolviendo el sistema. De la tercera ecuación se obtiene $B^* = 0$ y las dos primeras quedan reducidas a $S^* = (q-v)S^* + (q-p)V^* + (1-q)P$, $V^* = pV^* + vS^*$. De aquí, obtenemos

$$X^* = \left(\frac{1-p}{v+1-p}P, \frac{v}{v+1-p}P, 0, 0 \right). \quad (3.11)$$

Si queremos saber cómo se comporta el proceso en referencia al punto de equilibrio libre de enfermedad $X^* = (S^* V^* 0 0)^T$, tenemos que linealizar alrededor de este punto, haciendo el cambio $\hat{S}(t) = S(t) - S^*$, $\hat{V}(t) = V(t) - V^*$, $\hat{I}(t) = I(t)$, $\hat{B}(t) = B(t)$. Aproximando las funciones $S(t)B(t) \approx S^*B(t)$ e $V(t)B(t) \approx V^*B(t)$, obtenemos el sistema lineal:

$$\begin{pmatrix} \hat{S}(t+1) \\ \hat{V}(t+1) \\ I(t+1) \\ B(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q-v & q-p & 0 & -h \\ v & p & 0 & -k \\ 0 & 0 & q & h+k \\ 0 & 0 & \beta & s \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{S}(t) \\ \hat{V}(t) \\ I(t) \\ B(t) \end{pmatrix},$$

donde $h = \sigma S^*$ y $k = \nu V^*$. Con $S^* = \frac{1-p}{\nu+1-p}P$ y $V^* = \frac{\nu}{\nu+1-p}P$.

Observemos que la estabilidad del sistema dependerá de los valores propios de las submatrices de la diagonal

$$\begin{pmatrix} q-v & q-p \\ v & p \end{pmatrix} \text{ y } \begin{pmatrix} q & h+k \\ \beta & s \end{pmatrix}.$$

La primera submatriz tiene como valores propios q y $p-v$. Como $0 < q < 1$ y $0 < p-v < 1$ ya que $0 < v < p < 1$; entonces esta submatriz es estable, La segunda submatriz es la matriz coeficiente del subsistema correspondiente a $(I(t) B(t))^T$, y la vamos a descomponer en suma de una matriz de transición y una matriz de infección, para obtener el número reproductivo básico

$$\begin{aligned} \bar{T} &= \begin{pmatrix} q & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix}, \quad \bar{F}^v = \begin{pmatrix} 0 & h+k \\ \beta & 0 \end{pmatrix}. \\ \mathcal{R}_{0,\nu}^v &= \left| \begin{pmatrix} 0 & \frac{h+k}{1-q} \\ \frac{\beta}{1-s} & \end{pmatrix} - \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \right| = \left| \begin{pmatrix} -\lambda & \frac{h+k}{1-q} \\ \frac{\beta}{1-s} & -\lambda \end{pmatrix} \right| \\ &= \lambda^2 - \frac{\beta\sigma S^* + \beta\nu V^*}{(1-q)(1-s)} = 0. \end{aligned}$$

El número reproductivo básico $\mathcal{R}_{0,\nu}^v$ es:

$$\mathcal{R}_{0,\nu}^v = \sqrt{\frac{\beta\sigma S^* + \beta\nu V^*}{(1-q)(1-s)}}.$$

Teniendo en cuenta (3.11) y la expresión de \mathcal{R}_0^2 dada en (2.12), obtenemos que

$$(\mathcal{R}_{0,\nu}^v)^2 = \mathcal{R}_0^2 \frac{1-p + \frac{\nu}{\sigma}v}{1-p+v}. \quad (3.12)$$

Considerando $\mathcal{R}_0 > 1$ e imponiendo que con la vacunación pase a ser menor que 1 tenemos

$$\frac{1-p + \frac{\nu}{\sigma}v}{1-p+v} < \frac{1}{\mathcal{R}_0^2} < 1,$$

donde

$$\frac{v}{1-p+v} \left(1 - \frac{\nu}{\sigma}\right) > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0^2}. \quad (3.13)$$

Esta desigualdad nos lleva a formular la siguiente proposición.

Proposición 3.4.2 *Sea el modelo dado en (3.7) con ν la tasa de individuos vacunados no inmunes, $0 < \nu < \sigma$. Si se satisface la desigualdad dada en (3.13), entonces $\mathcal{R}_{0,\nu}^v < 1$ y la enfermedad tiende a desaparecer.*

En (3.13) cuanto mayor sea \mathcal{R}_0 tenemos que mayor es v . Cuando mayor sea el número reproductivo básico del proceso, mayor tiene que ser la población vacunada para que se cumpla la desigualdad anterior. Como estamos considerando el impacto que tiene la vacuna, cuanto menor impacto produzca, la tasa de contagio entre vacunados ν será más próxima a la de susceptibles σ , ($\frac{\nu}{\sigma} \approx 1$) y en (3.13) la tasa de población vacunada ha de aumentar.

A continuación en las dos siguientes secciones presentamos los resultados obtenidos con los modelos de actuación periódica.

3.4.2 Modelo de limpieza y desinfección

En el modelo presentado para la transmisión indirecta se estimó la prevalencia de infección a través de la evolución de los individuos infectados y de las poblaciones contaminantes en el ambiente. Recordemos que partimos del modelo SIB dado por

$$\begin{aligned} S(t+1) &= pS(t) - \sigma B(t)S(t) + \mu(t)P \\ I(t+1) &= qI(t) + \sigma B(t)S(t) \\ B(t+1) &= sB(t) + \beta I(t), t \geq 0. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Si $\mathcal{R}_0 \geq 1$, de acuerdo con la proposición 2.4.1 nos planteamos hacer alguna acción/estrategia de control que afecte al entorno para que el número reproductivo básico del nuevo modelo sea menor que < 1 . Si la propagación de los individuos infectados se produce por acumulación de bacterias en el entorno, se puede actuar limpiando periódicamente el recinto, pasando a tener el sistema representado por un modelo N -periódico.

Como $\mathcal{R}_0 \geq 1$, estamos partiendo de que la población P es mayor que $K = S_e$, con S_e definido en 2.4.1 por $S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\beta\sigma}$ y que el radio espectral de $E = T + F$ es mayor que 1, según lo visto en el capítulo anterior.

El objetivo, con la limpieza y desinfección periódica es dejar en el recinto las bacterias a cero, de esta manera la condición inicial es $(S(0), I(0), 0)$ y dejamos evolucionar el proceso durante N etapas de forma que en la N -ésima etapa volvemos a limpiar dejando en el recinto las bacterias a 0. La descripción del proceso paso a paso sería la siguiente:

$$\begin{aligned}
 & \begin{cases} I(1) = qI(0) + 0 \\ B(1) = 0 + \beta I(0) \end{cases} \\
 & \begin{cases} I(2) = qI(1) + \sigma B(1)S(1) \\ B(2) = sB(1) + \beta I(1) \end{cases} \\
 & \vdots \\
 & \begin{cases} I(N) = qI(N-1) + \sigma B(N-1)S(N-1) \\ B(N) = sB(N-1) + \beta I(N-1) \end{cases} \\
 & \text{limpiamos} \rightarrow B(N) = 0 \\
 & \begin{cases} I(N+1) = qI(N) + 0 \\ B(N+1) = 0 + \beta I(N) \end{cases} \\
 & \vdots
 \end{aligned}$$

Este proceso lo representamos con el siguiente modelo

$$\begin{aligned}
 I(t+1) &= qI(t) + \sigma(t)B(t)S(t) \\
 B(t+1) &= s(t)B(t) + \beta I(t)
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

siendo $\sigma(t)$ y $s(t)$ dos funciones N -periódicas definidas como

$$\sigma(t) = \begin{cases} 0 & t = 0 \\ \sigma & t = 1, 2, \dots, N-1 \end{cases}, \quad s(t) = \begin{cases} 0 & t = 0 \\ s & t = 1, 2, \dots, N-1 \end{cases}$$

y $\sigma(t+N) = \sigma(t)$ y $s(t+N) = s(t)$. Ahora, al linealizar alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad, obtenemos el sistema lineal periódico siguiente (ver [132]):

$$\begin{pmatrix} I(t+1) \\ B(t+1) \end{pmatrix} = E(t) \begin{pmatrix} I(t) \\ B(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q & f(t) \\ \beta & s(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I(t) \\ B(t) \end{pmatrix},$$

siendo $f(t) = \sigma(t)S^* = \sigma(t)P$ y la matriz de coeficientes periódica se descompone $E(t) = T(t) + F(t) = E(t+N) = T(t+N) + F(t+N)$, donde $T(t)$ es la matriz de transición y $F(t)$ la matriz de infección $F(t)$ [135]

$$T(t) = \begin{pmatrix} q & 0 \\ 0 & s(t) \end{pmatrix}, \quad F(t) = \begin{pmatrix} 0 & f(t) \\ \beta & 0 \end{pmatrix}.$$

Nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es el periodo más grande que podemos estar sin limpiar y teniendo la enfermedad controlada?

Como se ha comentado en la sección de metodología la matriz $E_{N,0} = \Phi_E(N, 0)$ es estable, y viene definida por

$$\Phi_E(k, k_0) = \prod_{i=k_0}^{k-1} E(k_0 + k - 1 - i), \quad k > k_0, \quad E(k_0, k_0) = I_n,$$

y su radio espectral $\rho(E_{N,0}) = \rho(\Phi_E(N, 0))$ nos cuantifica el potencial de transmisión de la infección pero utilizando la tasa de transmisibilidad a través del patógeno producido por los individuos infectados, tras este proceso de limpieza y desinfección.

Por tanto, la respuesta a la pregunta planteada será: obtener el periodo N de forma que si estamos N etapas sin limpiar el proceso se mantiene estable pero si atrasamos la desinfección una etapa, el proceso ya se desestabiliza. Es decir, obtener el valor de N tal que $\rho(E_{N,0}) < 1$ y $\rho(E_{N+1,0}) > 1$, siendo $E_{N,0}$ la matriz de monodromía del sistema N -periódico en el instante $s = 0$ y $E_{N+1,0}$ la matriz de monodromía del sistema $N + 1$ -periódico en el instante $s = 0$. Como $E(0) = \begin{pmatrix} q & 0 \\ \beta & 0 \end{pmatrix}$, y $E(1) = \dots = E(N-1) = E = \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix}$,

$$E_{N,0} = \Phi_E(N, 0) = E^{N-1}E(0).$$

Los valores propios de E , la cual estamos suponiendo inestable, vienen dados por

$$\left| \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix} - \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \right| = \left| \begin{pmatrix} q - \lambda & \sigma P \\ \beta & s - \lambda \end{pmatrix} \right| = (q - \lambda)(s - \lambda) - \sigma \beta P = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{q + s \pm \sqrt{(q - s)^2 + 4\sigma\beta P}}{2}. \quad (3.16)$$

Observamos que $\lambda_1 = \rho(E) > 1$ y el signo del segundo valor propio, λ_2 , depende del tamaño de la población P . Esta relación viene recogida a continuación

- (a) Si $P < \frac{qs}{\beta\sigma}$, entonces $\lambda_2 > 0$, con $0 < \lambda_2 < 1 < \lambda_1$.
- (b) Si $P > \frac{qs}{\beta\sigma}$, entonces $\lambda_2 < 0$, con $-1 < \lambda_2 < 0 < 1 < \lambda_1$.

Como

$$E_{N,0} = E^{N-1}E(0) = E_{N,0} = \begin{pmatrix} X_N & 0 \\ \star & 0 \end{pmatrix},$$

siendo

$$\rho(E_{N,0}) = X_N = \frac{\lambda_1^N(q - \lambda_2) + \lambda_2^N(\lambda_1 - q)}{\lambda_1 - \lambda_2}, \quad (3.17)$$

buscamos el valor N^* para que $\rho(E_{N^*,0}) < 1$ y $\rho(E_{N^*+1,0}) > 1$, esto es

$$X_{N^*} = \frac{\lambda_1^{N^*}(q - \lambda_2) + \lambda_2^{N^*}(\lambda_1 - q)}{\lambda_1 - \lambda_2} < 1$$

y

$$X_{N^*+1} = \frac{\lambda_1^{N^*+1}(q - \lambda_2) + \lambda_2^{N^*+1}(\lambda_1 - q)}{\lambda_1 - \lambda_2} > 1.$$

Al ser el número reproductivo básico mayor que 1 se cumple que $K < P$, según lo visto en el capítulo 2. Además, suponiendo $K < P < \frac{qs}{\beta\sigma}$, y definiendo la función de limpieza y desinfección de bacterias

$$j_B(N) = \frac{\lambda_1 - \lambda_2 - (q - \lambda_2)\lambda_1^N}{\lambda_1^N(\lambda_1 - q)}, \quad (3.18)$$

obtenemos el siguiente resultado.

Proposición 3.4.3 Consideramos el espectro $\{\lambda_1, \lambda_2\}$ de la matriz $E = \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix}$.
 dado en (3.16). Si $\mathcal{R}_0 > 1$ con $P < \frac{qs}{\beta\sigma}$ entonces

- (i) $\lambda_2 < q < \lambda_1$.
- (ii) $j_B(N)$ es una función decreciente y existe \tilde{N} tal que $0 < j_B(N) < 1$ para todo $N < \tilde{N}$.

Demostración. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ y P satisface $P < \frac{qs}{\beta\sigma}$, sabemos que $\lambda_2 > 0$, con $0 < \lambda_2 < 1 < \lambda_1$.

(i) La prueba se basa en la siguiente observación. $\lambda_1 + \lambda_2 = q + s$ y a partir de la expresión de los valores propios es fácil ver que $\lambda_1 - q > 0$ y $q - \lambda_2 > 0$.

(ii) La idea básica de la prueba es reescribir la función $j_B(N)$ dada en (3.18) de la siguiente forma

$$j_B(N) = \lambda_1^{-N} \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - q} - \frac{q - \lambda_2}{\lambda_1 - q}.$$

Por (i) está claro que $\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - q} > 0$, $\frac{q - \lambda_2}{\lambda_1 - q} > 0$ y λ_1^{-N} es una función decreciente, entonces $j_B(N)$ es también una función decreciente con $j_B(0) = 1$, y $\lim_{N \rightarrow \infty} j_B(N) = \frac{\lambda_2 - q}{\lambda_1 - q} < 0$. Tenemos con la expresión anterior de $j_B(N)$ que,

$$j_B(1) = \frac{\lambda_1(1 - q) + \lambda_2(\lambda_1 - 1)}{\lambda_1(\lambda_1 - q)} > 0.$$

Como $j_B(N)$ es una función decreciente existe \tilde{N} tal que $j_B(\tilde{N}) > 0$ y $j_B(\tilde{N} + 1) < 0$. Además, $0 < j_B(N) < 1$ para todo $N < \tilde{N}$. \square

Ahora se discute el comportamiento de la solución del sistema alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad. La prevalencia de la infección por la excreción de Salmonella puede ser controlada usando estrategias de limpieza y desinfección y el valor deseado de N se obtiene en el siguiente resultado.

Proposición 3.4.4 *Consideramos la trayectoria del sistema N -periódico dado por (3.15) con $\mathcal{R}_0 \geq 1$ y $P < \frac{q\sigma}{\beta\sigma}$. Si $N \in \mathbb{N}$ cumple*

$$\frac{\ln(j_B(N))}{\ln(\frac{\lambda_2}{\lambda_1})} < N < N + 1 < \frac{\ln(j_B(N + 1))}{\ln(\frac{\lambda_2}{\lambda_1})}, \quad (3.19)$$

entonces N es el máximo de los valores del periodo, de tal manera que el sistema N -periódico es asintóticamente estable y el sistema $N + 1$ periódico no lo es.

Demostración. Sea N cumpliendo la condición del enunciado de la proposición y usando la expresión dada en (3.18) tenemos

$$j_B(N) > \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^N > \frac{\lambda_1}{\lambda_2} j_B(N + 1) \text{ y } \lambda_1 - \lambda_2 > \lambda_1^N \left(\left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^N (\lambda_1 - q) + (q - \lambda_2) \right).$$

Operando y teniendo en cuenta (3.17)

$$\begin{aligned} \lambda_1 - \lambda_2 &> \lambda_2^N (\lambda_1 - q) + (q - \lambda_2) \lambda_1^N \\ 1 &> \frac{\lambda_2^N (\lambda_1 - q) + (q - \lambda_2) \lambda_1^N}{\lambda_1 - \lambda_2} = \rho(E_N, 0). \end{aligned}$$

Por otro lado, de la relación $(\frac{\lambda_2}{\lambda_1})^{N+1} > J_B(N+1)$ obtenemos

$$\lambda_1^{N+1} \left(\left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1} \right)^{N+1} (\lambda_1 - q) + (q - \lambda_2) \right) > \lambda_1 - \lambda_2, \text{ lo que nos conduce a } \rho(E_{N+1,0}) > 1.$$

Así, N satisface que $\rho(E_{N,0}) < 1$ y $\rho(E_{N+1,0}) > 1$. \square

Los resultados obtenidos sugieren que la prevalencia de la infección en el recinto va disminuyendo con la aplicación de la medida de control cada paso de N .

3.4.3 Modelo con análisis y eliminación de infectados

Esta estrategia de control consiste en someter a la población a un análisis cada N pasos eliminando los individuos infectados (Aquí la manada de aves en el recinto es la unidad epidemiológica) y en consecuencia, la producción de bacterias por los mismos queda a cero en esa etapa. Partimos de la condición inicial $(S(0), 0, B(0))$ dejando el compartimento con producción de bacteria β a 0, y de forma esquemática el proceso se deasarrollaría de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} & \begin{cases} I(1) = 0 + \sigma B(0)S(0) \\ B(1) = sB(0) + 0 \end{cases} \\ & \begin{cases} I(2) = qI(1) + \sigma B(1)S(1) \\ B(2) = sB(1) + \beta I(1) \end{cases} \\ & \vdots \\ & \begin{cases} I(N) = qI(N-1) + \sigma B(N-1)S(N-1) \\ B(N) = sB(N-1) + \beta I(N-1) \end{cases} \\ & \text{eliminamos los infectados} \rightarrow I(N) = 0 \\ & \begin{cases} I(N+1) = 0 + \sigma B(N)S(N) \\ B(N+1) = sB(N) + 0 \end{cases} \\ & \vdots \end{aligned}$$

Este proceso lo representamos con el siguiente modelo

$$\begin{aligned} I(t+1) &= q(t)I(t) + \sigma B(t)S(t) \\ B(t+1) &= sB(t) + \beta(t)I(t), \end{aligned} \tag{3.20}$$

siendo $q(t)$ y $\beta(t)$ dos funciones N -periódicas definidas como

$$q(t) = \begin{cases} 0 & t = 0 \\ q & t = 1, 2, \dots, N-1 \end{cases}, \quad \beta(t) = \begin{cases} 0 & t = 0 \\ \beta & t = 1, 2, \dots, N-1 \end{cases}$$

y $q(t+N) = q(t)$ y $\beta(t+N) = \beta(t)$. Ahora, al linealizar alrededor del DFE, tenemos un sistema lineal periódico

$$\begin{pmatrix} I(t+1) \\ B(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q(t) & f \\ \beta(t) & s \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I(t) \\ B(t) \end{pmatrix},$$

siendo $f = \sigma S^* = \sigma P$ y la matriz de coeficientes periódica se descompone $\tilde{E}(t) = \tilde{T}(t) + \tilde{F}(t) = \tilde{E}(t+N) = \tilde{T}(t+N) + \tilde{F}(t+N)$, donde $\tilde{T}(t)$ es la matriz de transición y $\tilde{F}(t)$ la matriz de infección:

$$\tilde{T}(t) = \begin{pmatrix} q(t) & 0 \\ 0 & s \end{pmatrix}, \quad \tilde{F}(t) = \begin{pmatrix} 0 & f \\ \beta(t) & 0 \end{pmatrix}.$$

Nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es el periodo más grande que podemos estar sin analizar a los individuos y teniendo la enfermedad controlada?

En este control la condición inicial es $(S(0), 0, B(0))$ y en las etapas $t = \delta N$, $\delta \geq 0$ los infectados son eliminados y la producción de bacteria es también cero. En este modelo, el potencial de transmisión viene dado por la carga bacteriana en el recinto, sin efecto de los infectados anteriores que han sido eliminados. Es por ello que nos limitamos al estudio de la conducta del radio espectral de la matriz de monodromía $\tilde{E}_{N,0} = \Phi_{\tilde{E}}(N, 0)$, donde $\tilde{E}(0) = \begin{pmatrix} 0 & \sigma P \\ 0 & s \end{pmatrix}$, y $E(1) = \dots = E(N-1) = E = \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix}$. De aquí, tenemos que $\tilde{E}_{N,0} = \Phi_{\tilde{E}}(N, 0) = E^{N-1} \tilde{E}(0) = \begin{pmatrix} O & Y_N \\ O & \star \end{pmatrix}$, con

$$\rho(\tilde{E}_{N,0}) = \rho(Y_N) = \frac{\lambda_1^N (s - \lambda_2) + \lambda_2^N (\lambda_1 - s)}{\lambda_1 - \lambda_2}. \quad (3.21)$$

Consideramos $\{\lambda_1, \lambda_2\}$ los valores propios de la matriz del sistema inicial E y partimos de las condiciones: $\lambda_1 > 1$ y $P < \frac{qs}{\beta\sigma}$. De esta forma el sistema inicial es inestable y se cumple $0 < \lambda_2 < 1 < \lambda_1$.

De forma similar al caso anterior, buscamos el periodo N^* tal que:

$$\rho(\tilde{E}_{N^*,0}) = \rho(Y_{N^*}) = \frac{\lambda_1^{N^*} (s - \lambda_2) + \lambda_2^{N^*} (\lambda_1 - s)}{\lambda_1 - \lambda_2} < 1,$$

y

$$\rho(\tilde{E}_{N^*+1,0}) = \rho(Y_{N^*+1}) = \frac{\lambda_1^{N^*+1} (s - \lambda_2) + \lambda_2^{N^*+1} (\lambda_1 - s)}{\lambda_1 - \lambda_2} > 1.$$

Realizamos el análisis similar al caso anterior, definiendo la función de eliminación de infectados

$$j_I(N) = \frac{\lambda_1 - \lambda_2 - (s - \lambda_2)\lambda_1^N}{\lambda_1^N(\lambda_1 - s)}, \quad (3.22)$$

y la reescribimos de la forma siguiente

$$j_I(N) = \lambda_1^{-N} \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - s} - \frac{q - \lambda_2}{\lambda_1 - s}.$$

El resultado viene recogido en la siguiente proposición.

Proposición 3.4.5 *Consideramos el espectro $\{\lambda_1, \lambda_2\}$ de la matriz $E = \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix}$ dado en (3.16). Si $\mathcal{R}_0 > 1$ con $P < \frac{qs}{\beta\sigma}$ entonces*

- (i) $\lambda_2 < s < \lambda_1$.
- (ii) $j_I(N)$ es una función decreciente y existe \tilde{N} tal que $0 < j_I(N) < 1$ para todo $N < \tilde{N}$.
- (iii) Consideramos la trayectoria del sistema N -periódico dado por (4.11). Si $N \in \mathbb{N}$ cumple

$$\frac{\ln(j_I(N))}{\ln(\frac{\lambda_2}{\lambda_1})} < N < N + 1 < \frac{\ln(j_I(N + 1))}{\ln(\frac{\lambda_2}{\lambda_1})}, \quad (3.23)$$

entonces N es el máximo de los valores del periodo, de tal manera que el sistema N -periódico es asintóticamente estable y el sistema $N + 1$ -periódico no lo es.

En la sección siguiente vamos a utilizar estos valores umbrales de N para compararlos entre sí, y vamos a denotar como N_B^* al valor umbral de N para el cual se pierde la estabilidad del proceso en el paso $N_B^* + 1$, cuando usamos la estrategia de limpieza y desinfección. Y denotamos por N_I^* al correspondiente valor umbral de N cuando estamos usando la técnica de análisis y eliminación de infectados.

3.4.4 Criterio de elección de las medidas de control

Proponemos un análisis para comparar ambas estrategias de control y establecer un criterio que permita elegir una u otra opción de control.

En el capítulo anterior obtuvimos una cota del tamaño de población para que la infección evolucione hacia la extinción (2.13). Como $\mathcal{R}_0 \geq 1$, estamos partiendo de que la población P es mayor que $K = \frac{(1-q)(1-s)}{\beta\sigma}$. Además suponemos $K < P < \frac{qs}{\sigma\beta}$ con $\lambda_2 < 1 < \lambda_1$ y $\lambda_2 > 0$.

Teniendo en cuenta las propiedades de las funciones de N de la sección anterior $j_B(N)$ y $j_I(N)$, comparamos las dos funciones para establecer cuando es mejor utilizar una acción que otra.

La clave está en la relación de orden entre la función $j_I(N)$ y $j_B(N)$. Esto dependerá de quien sea mayor si q o s , ya que

$$\begin{aligned} j_I(N) - j_B(N) &= \lambda_1^{-N} (\lambda_1 - \lambda_2) \left(\frac{1}{\lambda_1 - s} - \frac{1}{\lambda_1 - q} \right) + \frac{\lambda_2 - s}{\lambda_1 - s} - \frac{\lambda_2 - q}{\lambda_1 - q} \\ &= \lambda_1^{-N} (\lambda_1 - \lambda_2) \frac{s - q}{(\lambda_1 - s)(\lambda_1 - q)} + \frac{(q - s)(\lambda_1 - \lambda_2)}{(\lambda_1 - s)(\lambda_1 - q)} \\ &= \frac{(q - s)(\lambda_1 - \lambda_2)}{(\lambda_1 - s)(\lambda_1 - q)} (1 - \lambda_1^{-N}). \end{aligned}$$

Por tanto si $q \geq s$, entonces $j_B(N) \leq j_I(N)$ y si $q \leq s$, entonces $j_I(N) \leq j_B(N)$.

Estos resultados los resumimos en el siguiente teorema.

Teorema 3.4.1 *Consideramos el proceso epidemiológico representado por el sistema dado en (3.14). Si $P < \frac{qs}{\sigma\beta}$ y $\mathcal{R}_0 \geq 1$, entonces*

- *Existen puntos N_I^* y N_B^* tales que la transmisión de la infección no prospera cuando se eliminan los individuos infectados cada N_I^* veces, o se desinfecta el recinto cada N_B^* veces.*
- *Además si $q \leq s$ entonces $N_I^* \leq N_B^*$, y si $s \leq q$, $N_B^* \leq N_I^*$.*

A continuación proponemos un ejemplo con las medidas de control estudiadas, para determinar en tres casos con diferentes supervivencias de bacterias y de infectados, el periodo N para el que se podría estar sin intervenir en el proceso, pero manteniendo controlada la propagación de la infección en la granja. Buscamos el intervalo máximo N realizando la acción de control cada N pasos, manteniendo la

enfermedad bajo control, pero si realizamos esta acción un paso más la infección se extiende.

Ejemplo 3.4.1 De la validación del control crítico.

Como hemos apuntado anteriormente los modelos de control tienen coeficientes periódicos, y por la Teoría de Control de sistemas periódicos, la estabilidad de los mismos viene dada por la matriz de monodromía del sistema $A_s = \Phi_A(s+N, s) = A(s+N-1) \cdots A(s)$ con radio espectral menor que 1, $\rho(A_s) < 1$. Esta matriz se aplica para establecer el número de pasos que podemos estar sin actuar siendo el proceso asintóticamente estable.

Se va a comparar las dos estrategias de control con diferentes tasas de supervivencia de bacterias s y diferente supervivencia de infectados q . La estrategia de elección será aquella con mayor número de etapas de tiempo sin tener que actuar; más estable en el tiempo.

Sea la cantidad de bacterias producidas por los individuos infectados $\beta = 10^2$ y la tasa de contagio de los individuos susceptibles $\sigma = 10^{-5}$ para una población $P = 100$.

Consideramos el sistema inestable con $\mathcal{R}_0 > 1$ y $K < P < \frac{qs}{\beta\sigma}$. Por tanto $\lambda_2 > 0$ con $0 < \lambda_2 < 1 < \lambda_1$

CASO A. Sea el caso con una supervivencia de bacterias s de 0.89 y una supervivencia de infectados q de 0.90. La cota poblacional para que el sistema sea estable es $K = 11$. Al ser $K < P$ el sistema es inestable y aplicamos las medidas de control para revertir la estabilidad.

Datos iniciales: $s = 0,89$ y $q = 0,9$, $k = \frac{(1-q)(1-s)}{\beta\sigma} = 11$.

- **Control de limpieza y desinfección**

La matriz de monodromía del sistema $E_{N,0} = E^{N-1}E(0)$, con $E(0) = \begin{pmatrix} q & 0 \\ \beta & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.9 & 0 \\ 100 & 0 \end{pmatrix}$, y $E = \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.9 & 0.001 \\ 100 & 0.89 \end{pmatrix}$,

viene dada por

$$\begin{aligned} \Phi_E(N, 0) &= E^{N-1}E(0) = \\ &= \begin{pmatrix} 0.492095 \times 0.578733^N + 0.507905 \times 1.21127^N & 0 \\ -158.094 \times 0.578733^N + 158.094 \times 1.21127^N & 0 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Los valores propios de la matriz de monodromía son

$$(0., 0.492095 \times 0.578733^N + 0.507905 \times 1.21127^N),$$

y su radio espectral, dado en (3.17),

$$X_N = 0.492095 \times 0.578733^N + 0.507905 \times 1.21127^N.$$

Tomando valores para N , obtenemos la Tabla 3.1

Tabla 3.1: radio espectral de la matriz de monodromía X_N .

X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
0.900002	0.910004	0.998007	1.14852	1.35625

Hay que limpiar cada tres etapas, ya que $X_3 < 1$ y $X_4 > 1$. Si estuviéramos 4 etapas sin limpiar la enfermedad quedaría endémica, por lo que en este caso $N_B^* = 3$.

- **Control de análisis y eliminación de infectados**

$$\tilde{E}_{N,0} = E^{N-1} \tilde{E}(0), \text{ con } \tilde{E}(0) = \begin{pmatrix} 0 & \sigma P \\ 0 & s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0.001 \\ 0 & 0.89 \end{pmatrix}, \text{ y } E = \begin{pmatrix} q & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.9 & 0.001 \\ 100 & 0.89 \end{pmatrix}.$$

$$\begin{aligned} \tilde{E}(N,0) &= E^{N-1} \tilde{E}(0) = \\ &= \begin{pmatrix} 0 & -0.00158094 \times 0.578733^N + 0.00158094 \times 1.21127^N \\ 0 & 0.507905 \times 0.578733^N + 0.492095 \times 1.21127^N \end{pmatrix}, \end{aligned}$$

Sus valores propios son

$$\begin{aligned} &(0., 0.507905 \times 0.578733^N + 0.492095 \times 1.21127^N) = \\ &= (0., 0.419317(1.21127 \times 0.578733^N + 1.17356 \times 1.21127^N)), \end{aligned}$$

tomando valores de N el radio espectral en (3.21) es

Tabla 3.2: radio espectral de la matriz de monodromía Y_N .

Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5
0.89	0.892101	0.972972	1.11626	1.31605

Como $Y_3 < 1$ e $Y_4 > 1$, hay que eliminar infectados cada tres etapas para que el sistema sea estable. En este caso $N_I^* = 3$

Observemos que $q \approx s$, por tanto la diferencia despreciable entre estas dos variables hace que no afecte a los valores umbrales de N y en esta caso $N_B^* = N_I^* = 3$. Sin embargo si esa diferencia es mayor si que habrán resultados distintos aplicando un procedimiento u otro. Esto lo constataremos en los ejemplos de los casos B y C.

CASO B. Sea el caso con una supervivencia de bacterias de 0.89 y una supervivencia de infectados de 0.70. La cota poblacional para que el sistema sea estable es $K = 33$. Al ser $K < P$ el sistema es inestable y aplicamos las medidas de control para revertir la estabilidad.

Datos iniciales: $s = 0,89$, $q = 0,7$, $k = \frac{(1-q)(1-s)}{\beta\sigma} = 33$.

como $q < s$, la medida de desinfección es más eficiente (Teorema 3.4.1) porque hay que aplicarla cada 8 etapas de tiempo, mientras que eliminando infectados hay que aplicar la medida cada tres etapas de tiempo. Esto queda comprobado como sigue.

- **Medida de control de limpieza y desinfección**

$$E_{N,0} = E^{N-1}E(0)$$

$$= \begin{pmatrix} 0.643857 \times 0.464811^N + 0.356143 \times 1.12519^N & 0 \\ -151.428 \times 0.464811^N + 151.428 \times 1.12519^N & 0 \end{pmatrix}.$$

Sus valores propios:

$$(0., 0.643857 \times 0.464811^N + 0.356143 \times 1.12519^N).$$

Tomando valores para N , su radio espectral dado en (3.17) es

Tabla 3.3: radio espectral de la matriz de monodromía X_N .

X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
0.7	0.590001	0.572001	0.600911	0.656293
X_6	X_7	X_8	X_9	
0.729229	0.816233	0.916424	1.03023	

Hay que limpiar cada 8 etapas porque $X_8 < 1$ y $X_9 > 1$, entonces $N_B^* = 8$.

- **Medida de control de análisis y eliminación de infectados**

$$\begin{aligned} \tilde{E}_{N,0} &= E^{N-1} \tilde{E}(0) \\ &= \begin{pmatrix} 0 & -0.00151428 \times 0.46811^N + 0.00151428 \times 1.12519^N \\ 0 & 0.356143 \times 0.464811^N + 0.643857 \times 1.12519^N \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Valores propios:

$$\begin{aligned} &(0., 0.356143 \times 0.464811^N + 0.643857 \times 1.12519^N) = \\ &= (0., 0.316518(1.12519 \times 0.464811^N + 2.03418 \times 1.12519^N)). \end{aligned}$$

Tomando valores para N , su radio espectral dado en (3.21) es

Tabla 3.4: radio espectral de la matriz de monodromía Y_N .

Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
0.890005	0.892112	0.952991	1.04869

$Y_3 < 1$, hay que eliminar infectados cada tres etapas. En este caso $N_I^* = 3$. Por tanto $N_I^* < N_B^*$. La técnica de limpieza y desinfección es más eficiente porque nos permite estar más tiempo sin intervenir.

CASO C. En este caso consideramos una supervivencia de bacterias de 0.60 y una supervivencia de infectados de 0.90, la cota poblacional es de 40. $K < P$, el

sistema es inestable y aplicamos el control. Al ser en este caso $s < q$ la medida con más etapas de tiempo manteniendo el sistema estable es eliminando los infectados.

Datos iniciales: $s = 0,60$, $q = 0,90$, $k = \frac{(1-q)(1-s)}{\beta\sigma} = 40$

- Control de limpieza y desinfección

La matriz de monodromía $E_{N,0} = E^{N-1}E(0)$

$$= \begin{pmatrix} 0.285714 \times 0.4^N + 0.714286 \times 1.1^N & 0 \\ -142.857 \times 0.4^N + 142.857 \times 1.1^N & 0 \end{pmatrix}.$$

Los valores propios son: $(0., 0.492095 \times 0.578733^N + 0.507905 \times 1.21127^N)$,
y el radio espectral dado en (3.17) es

Tabla 3.5: radio espectral de la matriz de monodromía X_N

X_1	X_2	X_3	X_4
0.9	0.91	0.969	1.0531

$X_3 < 1$, hay que desinfectar cada tres etapas, porque dejando el recinto sin desinfectar una etapa más la infección se propaga. Por tanto $N_B^* = 3$

- Control de análisis y eliminación de infectados

$$\tilde{E}_{N,0} = E^{N-1}\tilde{E}(0) = \begin{pmatrix} 0 & -0.00142857 \times 0.4^N + 0.0014142857 \times 1.1^N \\ 0 & 0.714286 \times 0.4^N + 0.285714 \times 1.1^N \end{pmatrix}.$$

Sus valores propios son

$$\begin{aligned} & (0., 0.714286 \times 0.4^N + 0.285714 \times 1.1^N) = \\ & = (0., 0.649351(1.1 \times 0.4^N + 0.44 \times 1.1^N)). \end{aligned}$$

Tomando valores para N , su radio espectral dado en (3.21) es

Tabla 3.6: radio espectral N -periódico Y_N

	Y_N
$N = 1$	0.60
$N = 2$	0,46
$N = 3$	0.426
$N = 4$	0.4336
$N = 5$	0.4746
$N = 6$	0.509086
$N = 7$	0.557947
$N = 8$	0.61292
$N = 9$	0.673887
$N = 10$	0.741145
$N = 11$	0.815207
$N = 12$	0.896706
$N = 13$	0.986369
$N = 14$	1.085

$Y_{13} < 1$, hay que eliminar cada trece etapas. Por tanto $N_I^* = 13$.

En este caso $s < q$, El paso N de tiempo de la desinfección de las bacterias es menor, tres etapas, al de eliminación de infectados, trece etapas, por lo que es más eficiente utilizar esta última medida de control.

3.5 Conclusiones

Una vez desarrollados los modelos de control para la transmisión indirecta de la infección, hacemos un breve resumen de las conclusiones que hemos hallado.

De las tres medidas de control expuestas, la vacunación es una medida biológica apropiada para el control de la transmisión de la infección.

La medida de limpieza y desinfección es aplicable en los programas de bioseguridad llevados a cabo en las explotaciones.

La medida de análisis y eliminación de infectados es factible de aplicar en los programas de reducción de patógenos del autocontrol de las explotaciones. Salmonella es indicador para la exportación de carne de ovino, bobino, porcino y aviar, siendo importante el control sobre la transmisión de la infección en granjas y rebaños.

Vacunación

Modelo de efectividad vacunal

- $\mathcal{R}_0^{v,\epsilon}$ dado en (3.9) es función de la tasa de vacunados v y de la tasa de efectividad vacunal $(1 - \epsilon)$. Si el proceso trascurre con un número reproductivo básico muy alto, la cota $v(1 - \epsilon)$ ha de ser también muy alta, teniendo que vacunar a mayor número de individuos.
- Cuanto más efectiva sea la vacuna, mayor será $(1 - \epsilon)$ habiendo más individuos protegidos por la misma, en (3.9) habrá de ser menor la tasa de vacunados, v para que se de la desigualdad.

Modelo de impacto vacunal

- La tasa de vacunación en los programas de vacunación se reduce, si el impacto de la vacuna es positivo reduciendo la tasa de contagio entre los vacunados respecto a la de los susceptibles.
- $\mathcal{R}_{0,\nu}^v$ considera el impacto que tiene la vacuna, $0 < \nu < \sigma < 1$, cuanto menor impacto produzca, la tasa de contagio entre vacunados ν será más próxima a la de susceptibles σ , y en (3.13) la tasa de población vacunada v ha de ser mayor para que se de la desigualdad.

Modelos con actuación periódica

Modelo de limpieza y desinfección y modelo de eliminación de infectados vía indirecta

- Con la medida de limpieza y desinfección eliminamos las bacterias del entorno en cada paso o etapa y hemos comprobado que la transmisión vía indirecta va reduciéndose progresivamente hasta que se produce el bloqueo de la misma.
- Cuando el valor del radio espectral de la matriz de monodromía del sistema periódico es menor que 1, los sistemas invariantes asociados son asintóticamente estables, pudiendo controlar la enfermedad.
- El valor máximo del periodo N obtenido a partir de las proposiciones 3.4.1. y 3.4.2. es el valor umbral de la medida de limpieza y desinfección. Ha sido denotado por N_B^* .
- Con la medida de eliminación de infectados se deja en cada etapa los individuos infectados a cero; cuando su radio espectral es menor a 1, el sistema es estable y el valor máximo del periodo N , denotado por N_I^* , es el límite crítico del control de eliminación de infectados.
- La medida más estable en el tiempo sin tener que actuar es la preferente de aplicar. Si $q < s$ entonces el valor umbral N_I^* , es menor que N_B^* , siendo de elección el control de desinfección, si $s < q$ entonces $N_B^* < N_I^*$ y es más eficiente la técnica de eliminación de infectados.
- Estas consideraciones han sido constatadas en un ejemplo donde se han analizado tres casos con diferentes supervivencias de bacterias y de infectados.

Los resultados de este capítulo vienen recogidos en [132], [133], [134]

- *Spectral properties with application to epidemic models*, International Journal of Complex System in Science 6(1), 1-7, 2016.
- *Properties of certain structured matrices with applications in epidemiology*, Encuentro ALAMA 2016, Universidad de León 2016.
- *Mathematical model to describe the environmental propagation of salmonella*, 9th International Congress on Industrial and Applied Mathematics ICIAM, Universitat de València 2019.

4. MODELOS DE CONTROL DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN VÍA TRANSMISIÓN DIRECTA E INDIRECTA

4.1 Introducción

Recordando lo expuesto anteriormente en el capítulo de Introducción, la enfermedad transmisible se caracteriza por la existencia de un agente causal vivo que desencadena una respuesta y ese agente es comunicable. El eslabón de la cadena epidemiológica, por el que el agente causal se transmite al huésped susceptible, lo conocemos como *Mecanismo de Transmisión*. Los mecanismos de transmisión dependen de la vía de eliminación del agente, la resistencia del agente en el medio externo, la vía de entrada al huésped y el número de microorganismos necesarios para producir la infección (dosis infectiva). El mecanismo puede ser de transmisión directa o de transmisión indirecta dependiendo si media o no un vehículo propagativo del agente causal.

Los resultados expuestos en capítulos anteriores para el modelo de la *Salmonella*, los hemos obtenido considerando que la vía de transmisión es indirecta a través de la cantidad de bacterias ambientales; estos resultados nos han motivado a extender el estudio del modelo para enfermedades transmisibles que pueden

transmitirse tanto por contacto directo como por vía indirecta. Este es el caso, para la tuberculosis [88] y/o brucelosis [120].

La tuberculosis se transmite a través de gotas de saliva o secreciones respiratorias infectadas por *Micobacterium tuberculosis* TBC, (vía directa) o bien puede transmitirse por contacto con superficies contaminadas por el bacilo. Al igual ocurre con *Brucella melitensis* su mecanismo de transmisión principal son los alimentos lácteos crudos o sin pasteurizar, pero también es infectiva por el aire o por el contacto directo de los ganaderos con ovejas infectadas.

Hemos recopilado un glosario de citas [138, 139, 140, 141, 142, 120, 88] en las que se desarrolla un modelo matemático en el que están presentes ambas vías de transmisión. A continuación describo brevemente dos de los artículos mencionados, uno de ellos sobre la fiebre tifoidea que se transmite por contacto directo entre tísicos e indirectamente por el agua contaminada con *S. typhi*, y en el segundo artículo se pone de manifiesto la importancia relativa de ambas vías de transmisión para un modelo veterinario en general.

En Edwards [141] se desarrolla un modelo SIIcRB, (susceptible, infeccioso sintomático, infeccioso asintomático, recuperado y concentración de bacterias) de fiebre tifoidea con tres estrategias de control, la vacunación frente a *S. typhi*, el tratamiento terapéutico y el saneamiento del agua. La hipótesis planteada es la existencia de una transmisión directa de los individuos infectados a los susceptibles, con una tasa de contacto persona-persona, y de una transmisión indirecta a través de las bacterias del entorno a los susceptibles con una tasa de contacto persona-ambiente. Se analizan importantes características matemáticas de los modelos, como la estabilidad de los estados, el umbral de epidemia, la positividad y acotación de las soluciones y se demuestra que el modelo tiene un punto de equilibrio libre de enfermedad que es asintóticamente estable cuando el número reproductivo básico es inferior a la unidad e inestable cuando el umbral de la enfermedad es superior a la unidad. Se ha comprobado que las medidas de control disminuyen la probabilidad de que se genere un brote y se ha considerado beneficioso minimizar el contacto con pacientes tísicos y la contaminación de las fuentes de agua con heces de enfermos. El autor propone una serie de mejoras para el modelo con una combinación de higiene, vacunación, campañas de educación y control biológico con bacteriófagos específicos de la *Salmonella*.

El modelo [140] integra los efectos de ambas vías de transmisión, tanto directa como indirecta. Se emplea un modelo compartimental con tres estados, susceptibles, infectados y contaminación ambiental infecciosa. Reporta una solución analítica al estado estacionario y sus casos límite y hace un modelado de dosis-respuesta cuando la cantidad de contaminación ambiental se acumula con el tiempo o la tasa de transmisión depende de la dosis. Finalmente realiza la simulación del mode-

lo eligiendo valores de los parámetros epidemiológicos para explorar los números reproductivos en unos rangos con contribuciones iguales de transmisión directa e indirecta. Concluye diciendo que experimentos de producción controlada que se centren principalmente en identificar los valores relativos de la tasa de transmisión directa y la velocidad a la que se producen nuevas infecciones a través de agentes contaminados en el medio ambiente, ayudaría a conocer la importancia relativa de las vías de transmisión y, por lo tanto, el efecto probable de cambios proactivos en las prácticas agrícolas.

En este capítulo vamos a considerar un brote de enfermedad transmisible en términos generales que se propaga por transmisión directa entre individuos susceptibles e infectados y por transmisión indirecta a través del contaminante o bacteria en el ambiente. Los objetivos que se persiguen se plantean a continuación.

4.2 Objetivos

Construir un modelo compartimental, determinista integrando ambas vías de transmisión con los siguientes objetivos:

- Encontrar los puntos de equilibrio, tanto el libre de enfermedad como el endémico, para ver como se comporta alrededor de cada uno de ellos.
- Desarrollar dos modelos N-periódicos, un modelo eliminando los infectados en el que la tasa de contagio directa es nula y el modelo de limpieza y desinfección en el que la cantidad de bacterias es nula.
- Conocer cómo se reduce la incidencia de la enfermedad, a través de la estabilidad de la matriz de monodromía en $s = 0$, cuando se aplican conjuntamente las dos medidas de control del brote.
- Obtener aquellos valores de umbral de las medidas de control para los que el sistema es asintóticamente estable al punto de equilibrio libre de enfermedad. Validación de medidas de control.
- Comparar la efectividad de las medidas propuestas en el control del brote.
- Verificación del control del brote, simulando el modelo en el escenario más desfavorable, cuando el riesgo es epidémico.

Tabla 4.1: Variables, parámetros y símbolos del modelo

P	Tamaño de la población.
$S(t)$	Individuos susceptibles de infectarse en un tiempo t .
$I(t)$	Individuos infectados en un tiempo t .
$B(t)$	Bacterias acumuladas en tiempo t .
α ($0 < \alpha < 1$)	Tasa de contagio directo.
σ ($0 < \sigma < 1$)	Tasa de contagio indirecto.
$\mu(t), \mu(t)P$	reemplazo a los individuos muertos en un tiempo (t)
p ($0 < p < 1$)	Supervivencia de susceptibles.
q ($0 < q < 1$)	Supervivencia de infectados.
s ($0 < s < 1$)	Supervivencia de bacterias.
β ($\beta > 0$)	Cantidad de bacterias producidas por un infectado.
λ	valor propio de una matriz.
$\rho(M)$	radio espectral de una matriz (módulo máximo de su valor propio).
x_f	DFEP, punto de equilibrio libre de enfermedad.
x_e	EEP, punto de equilibrio endémico.
S_e	Población susceptible en el equilibrio endémico.
N	periodo de tiempo
$M_s = \Phi_M(s + N, s)$	matriz de Monodromía
N_a^*	valor umbral de eliminación de infectados.
N_b^*	valor umbral de desinfección del entorno.

4.3 Metodología

Tomando como base el modelo compartimental Susceptible-Infectado-Bacteria, modelo SIB, estudiado en el Capítulo 2 y 3 construimos un nuevo modelo añadiendo la infección por vía directa. Asumimos que la transmisión ocurre por contacto directo entre individuos susceptibles e individuos infectados, la tasa de contagio directo la denotamos α y por contacto de los susceptibles con las bacterias ambientales, la tasa de contagio indirecta la denotamos σ .

Sea $x(t) = (x_i(t))_{i=1,2,3}^T = (S(t), I(t), B(t))^T$ el vector de estado del sistema donde $S(t)$, $I(t)$, $B(t)$ representan los individuos susceptibles, infectados y cantidad de bacterias respectivamente, en el instante t , $t \geq 0$. Teniendo en cuenta los parámetros definidos en la Tabla 4.1, y representado gráficamente en la Figura 4.1

La dinámica de la enfermedad se modeliza mediante el siguiente sistema de ecuaciones en diferencia, que presentamos en forma matricial.

$$x(t+1) = \bar{A}x(t) + F(x(t)) + P\mu(t)e_1, \quad t \geq 0 \quad (4.1)$$

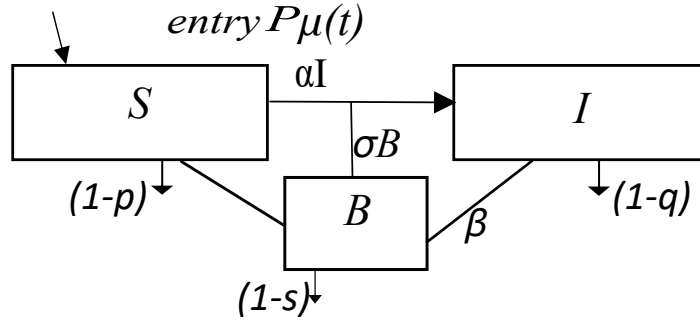


Figura 4.1: Modelo SIB.

con

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} p & 0 & 0 \\ 0 & q & 0 \\ 0 & \beta & s \end{pmatrix}, \quad (4.2)$$

$$F(x(t)) = (\alpha x_1(t)x_2(t) + \sigma x_1(t)x_3(t)) \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad e_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (4.3)$$

Consideramos la población P , esto es $x_1(t) + x_2(t) = P, \forall t \geq 0$, y el reemplazo de individuos $\mu(t)P$ satisface, $\mu(t)P = (-p+q)x_1(t) + (1-q)x_2(t)$. Obtenemos

$$x(t+1) = Ax(t) + F(x(t)) + (1-q)Pe_1, \quad t \geq 0, \quad (4.4)$$

con

$$A = \begin{pmatrix} q & 0 & 0 \\ 0 & q & 0 \\ 0 & \beta & s \end{pmatrix}. \quad (4.5)$$

El estudio de la evolución del brote lo hacemos viendo como se comportan las variables alrededor de los puntos de equilibrio. Si el número reproductivo básico es ≥ 1 , aplicamos similares procedimientos de control periódicos a los considerados en la Sección 3.3.2. Allí se aplican estas técnicas al modelo de transmisión indirecta correspondiente al estudio de la evolución de *Salmonella*. Ahora al considerar brotes por ambas vías de transmisión directa e indirecta, como por ejemplo brotes de tuberculosis, brucelosis y/o carbunco, el procedimiento es más complejo. Construimos un modelo N -periódico para cada una de las técnicas consideradas y además construimos unas funciones auxiliares para realizar la comparación entre los métodos.

4.4 Resultados y discusión

El modelo que representa la transmisión directa e indirecta dado en (4.1) con $F(x(t))$ y A dadas en (4.3) y (4.5) respectivamente es un modelo no lineal en tiempo discreto, que tenemos que linealizar alrededor de los puntos de equilibrio X^* ; se puede ver detalladamente en el Capítulo 2.

$$X^* = AX^* + F(X^*) + (1 - q)Pe_1 \quad (4.6)$$

siguiendo un proceso similar al desarrollado en el Capítulo 2, el punto de equilibrio libre de enfermedad (DFEP) $X_f = (P, 0, 0)$ y el punto de equilibrio endémico (EEP) $X_e = (S_e, P - S_e, (P - S_e)\frac{\beta}{1-s})$ con $S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + \alpha(1-s)}$. Nótese que los susceptibles en el equilibrio están en función de α , la tasa de contagio por transmisión directa.

Realizamos la aproximación lineal del modelo alrededor de los puntos de equilibrio X^* , considerando la traslación $z(t) = x(t) - X^*$ y $X^* = (X_1^*, X_2^*, X_3^*)$. Obtenemos el sistema

$$z(t+1) = \begin{pmatrix} q - \sigma X_3^* - \alpha X_2^* & -\alpha X_1^* & -\sigma X_1^* \\ \sigma X_3^* + \alpha X_2^* & q + \alpha X_1^* & \sigma X_1^* \\ 0 & \beta & s \end{pmatrix} z(t). \quad (4.7)$$

En la teoría de control, la solución de un sistema lineal autónomo de tiempo discreto $x(t+1) = Mx(t)$ es asintóticamente estable a 0 si y sólo si la matriz de estado M es estable. Es decir, $\rho(M) < 1$, siendo $\rho(M)$ el radio espectral de M (módulo máximo de sus valores propios). El cálculo de los valores propios de la matriz de estado en (4.7), son q y $\lambda_{1,2}(X_f) =$

$$= \frac{1}{2} \left(q + \alpha(X_1^* - X_2^*) - \sigma X_3^* + s \pm \sqrt{(q + \alpha(X_1^* - X_2^*) - \sigma X_3^* - s)^2 + 4\beta\sigma X_1^*} \right). \quad (4.8)$$

Analizamos ahora la solución del sistema para cada uno de los puntos de equilibrio. Primeramente linealizamos el sistema alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad (DEEP) $X_f = (P, 0, 0)$, donde hemos considerado la traslación $z(t) = (z_1(t) \ z_2(t))^T = x(t) - X_f$ con $z_1(t) = x_1(t) - P$ y $z_2(t) = (x_2(t) \ x_3(t))^T$. Obtenemos

$$z(t+1) = \begin{pmatrix} q & -\alpha P & -\sigma P \\ 0 & H & \sigma P \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z_1(t) \\ z_2(t) \end{pmatrix}, \text{ con } H = \begin{pmatrix} q + \alpha P & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix}. \quad (4.9)$$

La capacidad de propagación de la infección se cuantifica a través de los valores propios de la matriz de estado (4.7), que son q y los valores propios, λ , de la matriz H dada en (4.9), que son

$$\lambda_{1,2} = \frac{q + \alpha P + s \pm \sqrt{(q + \alpha P - s)^2 + 4\sigma\beta P}}{2}. \quad (4.10)$$

La estabilidad asintótica del proceso dinámico al punto de equilibrio libre de enfermedad viene dada por el radio espectral de la matriz H . Si $\rho(H) < 1$ el proceso será asintóticamente estable a cero, y si $\rho(H) \geq 1$ será inestable y tenderá hacia el equilibrio endémico.

Por (4.10) demostramos que $\lambda_1 = \rho(H) < 1$ si y solo si el tamaño de la población P es menor que los susceptibles en el equilibrio $S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + (1-s)\alpha}$:

$$\begin{aligned} \lambda_1 < 1 &\Leftrightarrow (q + \alpha P - s)^2 + 4\sigma\beta P < (2 - (q + \alpha P + s))^2 \\ &\Leftrightarrow -2s(q + \alpha P) + 4\sigma\beta P < 4 - 4(q + \alpha P + s) + 2s(q + \alpha P) \\ &\Leftrightarrow \sigma\beta(\alpha - s\alpha + \sigma\beta)P < 1 - q - s + qs \\ &\Leftrightarrow P < \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + \alpha(1-s)} = S_e. \end{aligned}$$

Analizamos el comportamiento de la solución del sistema para el punto de equilibrio endémico (EEP). Tenemos la aproximación lineal del sistema dada en (4.7) y los valores propios q y $\lambda_{1,2}$ (4.8) cuando el punto de equilibrio $X^* = X_e$. Utilizando $X_e = (S_e, P - S_e, (P - S_e)\frac{\beta}{1-s})$ con $S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + \alpha(1-s)}$ podemos demostrar que el radio espectral λ_1 de la matriz de estado del sistema dado en (4.6), cuya expresión está recogida en (4.8), es menor que 1 si y solo si el tamaño de la población P es mayor que S_e . Esto es $\lambda_1(X_e) < 1$

$$\begin{aligned} (q + \alpha(X_1^* - X_2^*) - \sigma X_3^* - s)^2 + 4\sigma\beta P &< (2 - (q + \alpha(X_1^* - X_2^*) - \sigma X_3^* + s))^2 \\ (1-s)\alpha(X_1^* - X_2^*) - \sigma\beta(P - X_1^*) + \beta\sigma X_1^* &< 1 - q - s + qs \\ S_e = X_1^* = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + \alpha(1-s)} &< P. \end{aligned}$$

El radio espectral menor de 1 de la matriz de estado en el punto de equilibrio libre de enfermedad nos caracteriza la estabilidad asintótica del sistema, y en el punto de equilibrio endémico nos caracteriza la endemicidad. El resultado anterior nos permite establecer una cota superior del tamaño de la población que nos asegura la desaparición del brote. Este resultado viene recogido en el siguiente teorema.

Teorema 4.4.1 *Si el tamaño de la población P es menor que*

$$S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + \alpha(1-s)},$$

entonces el sistema dado por (4.1)-(4.2)-(4.3) es asintóticamente estable al punto de equilibrio libre de enfermedad, mientras si $P \geq S_e$ es asintóticamente estable al punto de equilibrio endémico.

4.4.1 Control periódico

Cuando la enfermedad permanece en la explotación, son necesarias algunas intervenciones para controlar la propagación de la misma.

Sabemos que si $P \geq S_e$, ($\rho(H) \geq 1$), la población infectada no desaparece y sigue siendo endémica. Son necesarias algunas estrategias para conseguir extinguir la infección. Nuestro objetivo es analizar con qué frecuencia debemos actuar en el proceso para que la infección no se extienda y tienda a ser erradicada en el recinto. Como los individuos infectados y las bacterias son el foco de la infección, proponemos actuar periódicamente, es decir, cada N pasos: (a) eliminando los individuos infectados o (b) eliminando las bacterias en el recinto, mediante programas periódicos.

Consideramos el sistema dado por (4.1)-(4.2)-(4.3) con $P \geq S_e$. Entonces el sistema no es estable al punto de equilibrio libre de enfermedad y queremos redirigir la solución del sistema hacia este punto utilizando las técnicas mencionadas en el planteamiento del problema. Son las mismas técnicas que las utilizadas en el Capítulo 3 para la reducción del número reproductivo básico; la diferencia estriba en que ahora se contempla la transmisión directa e indirecta, por lo que el modelo es más complejo. En ambos procesos, el de detección y el de desinfección, consideramos un tratamiento de periodo N . Nuestro estudio nos lleva a utilizar la Teoría de Control de sistemas lineales discretos N -periódicos, detallados en la Introducción del Capítulo 3, [130, 95, 143, 144].

Construimos un modelo para analizar cada uno de los casos:

- (a) *Modelo N -periódico de detección y eliminación de infectados.* Dado N , $N \in \mathbb{N}$, cuando los individuos infectados son eliminados en el tiempo $t = kN$, $k \geq 0$ la tasa de supervivencia de los infectados, la tasa de contagio directa y la tasa de producción de bacterias se consideran nulas, en el resto de pasos estos parámetros toman su valor estimado. Así los parámetros q , α , y β pasan a ser N -periódicos: $\alpha(t + N) = \alpha(t) = \{0, t = 0; \alpha, 1 \leq t < N\}$, $q(t + N) = q(t) = \{0, t = 0; q, 1 \leq t < N\}$ y $\beta(t + N) = \beta(t) = \{0, t = 0; \beta, 1 \leq t < N\}$. El sistema N -periódico viene dado por

$$z_2(t + 1) = H_I(t)z_2(t) \text{ con } H_I(0) = \begin{pmatrix} 0 & \sigma P \\ 0 & s \end{pmatrix}, \quad (4.11)$$

$$H_I(t) = H, \quad t = 1, \dots, N - 1,$$

$H_I(t+N) = H_I(t)$, $t \geq 0$, con $z(t) = (x_2(t) \ x_3(t))^T$ definida en la ecuación (4.9). En este caso, en el momento 0 los infectados son eliminados con lo que $x_2(0) = 0$, pero las bacterias siguen en el recinto entonces $x_3(0) = x_3^0$ y el estado inicial $z_2(0) = (0, x_3(0))$.

- (b) *Modelo N-periódico de desinfección de bacterias en el recinto.* Cuando utilizamos una desinfección N-periódica la cantidad de bacterias en el recinto es cero en pasos múltiples a N. Entonces, los parámetros s y σ son reemplazados por dos parámetros N-periódicos $s(t)$ y $\sigma(t)$ que son iguales en todos los tiempos excepto en los tiempos múltiples a N. $s(t+N) = s(t) = \{0, t = 0; s, 1 \leq t < N\}$ y $\sigma(t+N) = \sigma(t) = \{0, t = 0; \sigma, 1 \leq t < N\}$. El nuevo sistema N-periódico con transmisión directa e indirecta viene dado por

$$z_2(t+1) = H_B(t)z_2(t) \text{ con } H_B(0) = \begin{pmatrix} q + \alpha P & 0 \\ \beta & 0 \end{pmatrix}, \quad (4.12)$$

$$H_B(t) = H, \quad t = 1, \dots, N-1$$

$H_B(t+N) = H_B(t)$, $t \geq 0$, con $z(t) = (x_2(t) \ x_3(t))^T$ definida en la ecuación (4.9). Ahora, en el momento 0 se realiza la desinfección, con lo que $x_3(0) = 0$, pero los infectados están en el recinto entonces $x_2(0) = x_2^0$ y el estado inicial $z_2(0) = (x_2(0), 0)$.

Como ya comentamos en el capítulo 3 estudiamos la matriz de monodromía de cada uno de los sistemas N-periódicos (4.11) y (4.12). En nuestros casos (a) y (b), la matriz de monodromía es $H_s^I = \Phi_{H_I}(s+N, s) = H_I(s+N-1) \cdots H_I(s)$, $H_s^B = \Phi_{H_B}(s+N, s) = H_B(s+N-1) \cdots H_B(s)$, $0 \leq s \leq N-1$, respectivamente. Y el sistema (4.11), (4.12), es asintóticamente estable a 0 si $\rho(H_0^I) < 1$, $\rho(H_0^B) < 1$, respectivamente. En cada caso, tenemos que estudiar la estabilidad de la matriz de monodromía en $s = 0$.

Teorema 4.4.2 *Consideremos un brote epidémico modelado por el sistema (4.1)-(4.2)-(4.3). Si $q + \alpha P < 1$ y los valores propios dados en (4.10) satisfacen $0 < \lambda_2 < 1 < \lambda_1$, entonces existen valores umbral N_I^* y N_B^* tales que la enfermedad infecciosa desaparece cuando se eliminan los individuos infectados cada N_I^* pasos o se desinfecta el recinto cada N_B^* pasos, respectivamente.*

Demostración

Desarrollamos el caso (a) y por vía similar podemos establecer los resultados correspondientes al caso (b).

(a) En este caso consideramos $H_0^I = \Phi_{H_I}(N, 0)$. en (4.11), la matriz de monodromía es

$$H_0^I = \Phi_{H_I}(N, 0) = H^{N-1}H_I(0) = \begin{pmatrix} 0 & \star \\ 0 & Y(N) \end{pmatrix}.$$

Podemos calcular este producto de matrices y obtenemos que su radio espectral viene dado por

$$\rho(H_0^I) = Y(N) = \frac{\lambda_1^N(s - \lambda_2) + \lambda_2^N(\lambda_1 - s)}{\lambda_1 - \lambda_2}, \quad (4.13)$$

donde λ_1 y λ_2 son los valores propios de H dado en (4.10).

Nuestro objetivo principal es buscar el máximo intervalo de tiempo N_I^* , de forma que $Y(N_I^*) < 1 < Y(N_I^* + 1)$. Este valor N_I^* será el número máximo de pasos que mantienen estabilizada la solución del sistema, y por tanto, la enfermedad evoluciona hacia la desaparición. Para ello, construimos las siguientes funciones del periodo N y el análisis de su comportamiento nos llevará a asegurar la existencia de este punto N_I^* :

$$\Theta(N) = \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1} \right)^N, \quad (4.14)$$

$$i(N) = \lambda_1^{-N} \left(\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - s} \right) + \frac{\lambda_2 - s}{\lambda_1 - s}. \quad (4.15)$$

Por (4.13)-(4.14)-(4.15), tenemos que

$$\begin{aligned} (Y(N) - 1) \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1^N(\lambda_1 - s)} &= \left(\frac{\lambda_1^N(s - \lambda_2) + \lambda_2^N(\lambda_1 - s)}{\lambda_1 - \lambda_2} - 1 \right) \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1^N(\lambda_1 - s)} \\ &= \underbrace{\frac{\lambda_2^N}{\lambda_1^N}}_{\Theta(N)} - \underbrace{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2) + \lambda_1^N(\lambda_2 - s)}{\lambda_1^N(\lambda_1 - s)}}_{i(N)} = \Theta(N) - i(N). \end{aligned}$$

Ahora, es importante hacer la siguiente observación. A partir de un proceso epidemiológico inicial inestable, tenemos $\lambda_2 < \lambda_1 = \rho(H)$ y $0 < s < 1 < \lambda_1$. Si además suponemos $\lambda_2 > 0$, estas condiciones nos llevan a que las funciones $\Theta(N)$ y $i(N)$ dadas en (4.14)-(4.15) son funciones de decrecimiento y $\Theta(1) < i(1)$. Además tenemos que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} i(N) = \frac{\lambda_2 - s}{\lambda_1 - s} < 0 = \lim_{N \rightarrow \infty} \Theta(N).$$

Entonces, podemos asegurar que la relación de orden entre $\Theta(N)$ y $i(N)$ cambia para algún valor de N . Es decir, existen N_I^* tal que

$$\begin{aligned} \Theta(N_I^*) - i(N_I^*) &< 0 &\Rightarrow Y(N_I^*) < 1 \\ \Theta(N_I^* + 1) - i(N_I^* + 1) &> 0 &\Rightarrow Y(N_I^* + 1) > 1. \end{aligned}$$

De forma similar, podemos analizar el caso (b).

(b) Consideramos el modelo N periódico descrito anteriormente en (4.12). Estudiando el radio espectral de la matriz de monodromía en $s = 0$, tenemos que $H_0^B = \Phi_{H_B}(N, 0) = H^{N-1}H_B(0) = \begin{pmatrix} X(N) & 0 \\ \star & 0 \end{pmatrix}$ con

$$\rho(H_0^B) = X(N) = \frac{\lambda_1^N(q + \alpha P - \lambda_2) + \lambda_2^N(\lambda_1 - q - \alpha P)}{\lambda_1 - \lambda_2}. \quad (4.16)$$

Nuestro siguiente paso es encontrar el periodo N_B^* en el que no aplicamos la acción de control, pero $X(N_B^*) < 1 < X(N_B^* + 1)$. Para ello construímos la siguiente función

$$b(N) = \lambda_1^{-N} \left(\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - (q + \alpha P)} \right) + \frac{\lambda_2 - (q + \alpha P)}{\lambda_1 - (q + \alpha P)}. \quad (4.17)$$

Por (4.14)-(4.16)-(4.17), tenemos que $(X(N) - 1) \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1^N(\lambda_1 - (q + \alpha P))} = \Theta(N) - b(N)$.

Suponiendo $0 < q + \alpha P < 1$ y $\lambda_2 > 0$, y utilizando $\lambda_1 = \rho(H) \geq 1$, tenemos que las funciones $\Theta(N)$ y $b(N)$ dadas en (4.14)-(4.17) son funciones decrecientes, $\Theta(1) < b(1)$ y $\lim_{N \rightarrow \infty} b(N) = \frac{\lambda_2 - (q + \alpha P)}{\lambda_1 - (q + \alpha P)} < 0 = \lim_{N \rightarrow \infty} \Theta(N)$. Por lo tanto, existe N_B^* tal que

$$\begin{aligned} \Theta(N_B^*) - b(N_B^*) < 0 & \Rightarrow X(N_B^*) < 1 \\ \Theta(N_B^* + 1) - b(N_B^* + 1) > 0 & \Rightarrow X(N_B^* + 1) > 1. \end{aligned}$$

□

Nota 4.4.1 Las condiciones impuestas sobre los parámetros nos llevan a restricciones sobre el tamaño de la población P . En primer lugar, la condición de inestabilidad $\lambda_1 \geq 1$ es equivalente a $P \geq S_e$, y la condición $\lambda_2 > 0$ se cumple si y sólo si $P < \frac{qs}{\sigma\beta - s\alpha}$ (se demuestra a partir de la definición de $\lambda_{1,2}$ dada en (4.10). Por otra parte, nótese que si $q, s > \frac{1}{2}$ (es frecuente en el caso de infecciones de *Salmonella*, *Brucella*, *Yersinia*), entonces $S_e < \frac{qs}{\sigma\beta - s\alpha}$

En base a estas restricciones reescribimos la hipótesis del teorema anterior, en la que también se considera la condición sobre P , $q + \alpha P < 1$.

Teorema 4.4.3 Consideramos un brote epidémico modelado por el sistema (4.1)-(4.2)-(4.3) con $q, s > \frac{1}{2}$ y el tamaño de la población que satisface

$$S_e < P < \min \left\{ \frac{qs}{\sigma\beta - s\alpha}, \frac{1-q}{\alpha} \right\}. \quad (4.18)$$

Entonces existen valores umbrales N_I^* y N_B^* tales que la enfermedad infecciosa desaparece cuando se eliminan los individuos infectados cada N_I^* pasos o se desinfecta el recinto cada N_B^* pasos, respectivamente.

Ahora, proponemos un nuevo análisis para comparar entre las estrategias de control y establecemos un criterio para elegir una u otra opción de las estrategias de control propuestas (a) y (b). Comparamos las dos funciones $i(N)$ y $b(N)$ para establecer cuándo es mejor utilizar una acción que otra.

La pregunta es: ¿Qué función $i(N)$, $b(N)$ se cruza antes con $\Theta(N)$?. Esto dependerá de quien sea mayor si $q + \alpha P$ o s ya que por las definiciones dadas en (4.15)-(4.17)

$$\begin{aligned} i(N) - b(N) &= \lambda_1^{-N} (\lambda_1 - \lambda_2) \left(\frac{1}{\lambda_1 - s} - \frac{1}{\lambda_1 - (q + \alpha P)} \right) + \frac{\lambda_2 - s}{\lambda_1 - s} - \frac{\lambda_2 - (q + \alpha P)}{\lambda_1 - (q + \alpha P)} \\ &= \lambda_1^{-N} (\lambda_1 - \lambda_2) \frac{s - (q + \alpha P)}{(\lambda_1 - s)(\lambda_1 - (q + \alpha P))} + \frac{((q + \alpha P) - s)(\lambda_1 - \lambda_2)}{(\lambda_1 - s)(\lambda_1 - (q + \alpha P))} \\ &= \frac{((q + \alpha P) - s)(\lambda_1 - \lambda_2)}{(\lambda_1 - s)(\lambda_1 - (q + \alpha P))} (1 - \lambda_1^{-N}). \end{aligned}$$

Por lo tanto, si $q + \alpha P \leq s$, entonces $i(N) \leq b(N)$ y si $q + \alpha P \geq s$, entonces $b(N) \leq i(N)$.

Estos resultados se resumen en el siguiente teorema

Teorema 4.4.4 Consideramos un brote epidémico modelado por el sistema (4.1)-(4.2)-(4.3) con $q, s > \frac{1}{2}$ y el tamaño de la población satisface la condición (4.18).

Si $P < \frac{s-q}{\alpha}$, entonces la desinfección es la medida óptima porque $N_I^* \leq N_B^*$.

Para $P > \frac{s-q}{\alpha}$, la eliminación de infectados es mejor opción ya que $N_B^* \leq N_I^*$.

Cuando $P = \frac{s-q}{\alpha}$, ambas técnicas son igual de eficientes, $N_B^* = N_I^*$.

Nota 4.4.2 *A partir de estos resultados, concluimos cuándo es mejor aplicar una técnica de control u otra. El mayor valor del umbral de N nos permite pasar más pasos sin actuar sobre el proceso. Bajo las hipótesis del Teorema 4.4.4, podemos asegurar que si $P < \frac{s-q}{\alpha}$ entonces la opción de desinfección del recinto es la óptima. En esta situación, esta opción nos permite tomar más medidas sin intervenir que la otra opción.*

Seguidamente describimos un algoritmo para el cálculo del número máximo de pasos en que el sistema es estable.

4.4.2 Procedimiento para la elección de una estrategia de control periódica

A través de una serie de pasos con los teoremas y funciones construidas podemos elegir el control más eficaz en función del valor umbral o límite crítico N_B^* , N_I^* , que calculamos.

Paso 1 Datos de entrada:

Parámetros: $q, s, \beta, \sigma, \alpha, P$,

con las restricciones: $0 < q, s, \sigma, \alpha < 1$, y $\beta, P > 0$.

Paso 2 (Teorema 4.4.1) Introducir el umbral de población dado por $K = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + (1-s)\alpha}$.

Paso 2.1 Si $P < K$ ir al Paso 10.

Paso 2.2 En caso contrario, ir al Paso 3.

Paso 3 (Teorema 4.4.3) Comparar $\frac{qs}{\sigma\beta - s\alpha}$ con $\frac{1-q}{\alpha}$.

Construir $M = \min \left\{ \frac{qs}{\sigma\beta - s\alpha}, \frac{1-q}{\alpha} \right\}$.

Paso 3.1 Si $M < P$ ir al Paso 9.

Paso 3.2 En caso contrario, ir al Paso 4.

Paso 4 El sistema no es estable. Hay que elegir una de las estrategias. Comparar $q + \alpha P$ con s :

Paso 4.1 Si $q + \alpha P \geq s$ ir al Paso 6.

Paso 4.2 En caso contrario, ir al Paso 5.

Paso 5 (Teorema 4.4.4) La opción de **desinfección del recinto** es la óptima (más etapas manteniéndose el sistema estable $N_I^* \leq N_B^*$)

Paso 5.1 Obtener el radio espectral dado en (4.16) por

$$X(N) = \frac{\lambda_1^N(q + \alpha P - \lambda_2) + \lambda_2^N(\lambda_1 - q - \alpha P)}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Paso 5.2 Construir las funciones dadas en (4.14)-(4.17):

$$\begin{aligned} \Theta(N) &= \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^N \\ b(N) &= \lambda_1^{-N} \left(\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - (q + \alpha P)}\right) + \frac{\lambda_2 - (q + \alpha P)}{\lambda_1 - (q + \alpha P)} \end{aligned}$$

Paso 5.3 Encontrar el punto de corte \mathbf{n} entre estas dos funciones: $\Theta(N) = b(N)$.

Paso 5.4 Construir $N_B^* = \text{parte entera de}(\mathbf{n})$. Ir a Paso 7.

Paso 6 (Teorema 4.4.4) La opción de **eliminación de infectados** es la óptima (más etapas manteniéndose el sistema estable $N_B^* \leq N_I^*$)

Paso 6.1 Obtener el radio espectral dado en (4.13) por

$$Y(N) = \frac{\lambda_1^N(s - \lambda_2) + \lambda_2^N(\lambda_1 - s)}{\lambda_1 - \lambda_2}$$

Paso 6.2 Construir las funciones dadas en (4.14)-(4.15):

$$\begin{aligned} \Theta(N) &= \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)^N \\ i(N) &= \lambda_1^{-N} \left(\frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 - s}\right) + \frac{\lambda_2 - s}{\lambda_1 - s}. \end{aligned}$$

Paso 6.3 Encontrar el punto de corte $\bar{\mathbf{n}}$ entre estas dos funciones: $\Theta(N) = i(N)$.

Paso 6.4 Construir $N_I^* = \text{parte entera de}(\bar{\mathbf{n}})$. Ir a Paso 8.

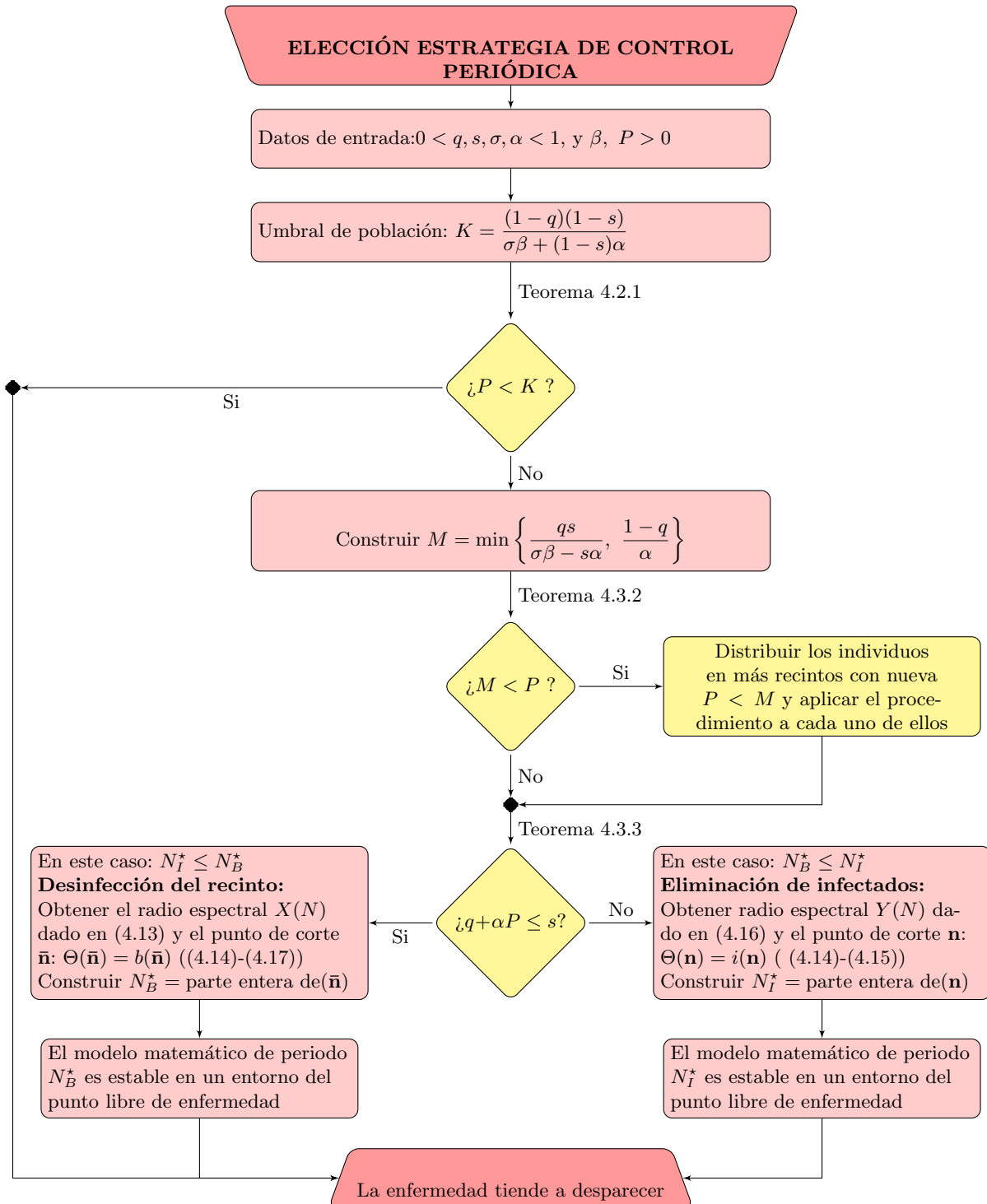
Paso 7 El modelo matemático de periodo N_B^* es asintóticamente estable en un entorno del punto libre de enfermedad. Ir al Paso 10.

Paso 8 El modelo matemático de periodo N_I^* es asintóticamente estable en un entorno del punto libre de enfermedad. Ir al Paso 10.

Paso 9 Distribuir los individuos en recintos donde el tamaño de la población no exceda de M y aplicar el procedimiento a cada uno de ellos volviendo al Paso 4.

Paso 10 La enfermedad tiende a desaparecer. Fin.

Seguidamente representamos en forma de diagrama de flujo la estrategia de elección de control



4.4.3 Simulación del modelo

En esta sección presentamos un resumen de cómo el uso de estas técnicas ha afectado a la dinámica de nuestro modelo. Para ello simulamos una hipotética infección que se transmite tanto por contacto directo entre individuos susceptibles e infectados, como indirectamente a través de la propagación del contaminante o patógeno en el medio ambiente; en línea con otras modelizaciones de enfermedades transmisibles como la salmonela, la malaria, la tuberculosis, la brucela [145, 146, 147, 148, 87, 149].

En la simulación hemos considerado los valores de los parámetros correspondientes a los animales de granja [150, 145] siguientes: $\alpha = 10^{-5}$ tasa de contagio por transmisión directa, $\sigma = 10^{-6}$ tasa de contagio por transmisión indirecta, $\beta = 10^3$ UFC, cantidad de bacterias producidas, y $s = 0.8$ supervivencia de las bacterias. Partimos de un modelo inestable, es decir el radio espectral de la matriz de estado H es mayor que 1. Hemos distinguido dos *escenarios* correspondientes a $q + \alpha P < s$ y a $q + \alpha P > s$ y para cada uno de ellos realizamos simulaciones analizando las dos estrategias de control presentadas en este trabajo: (a) *detección y eliminación de infectados* y (b) *desinfección del recinto*, en tres recintos con tamaño de población 100, 200 y 400 individuos respectivamente.

(i) **Primer escenario:** consideramos $q = 0.7$ supervivencia de infectados. Entonces $q + \alpha P < s$ si $P < 10^4$. Observe que los límites superiores a P dado en (4.18) son $\left\{ \frac{qs}{\sigma\beta - s\alpha}, \frac{1-q}{\alpha} \right\} = \{564, 3.10^4\}$. Así por el Teorema (4.4.3) consideramos el tamaño de la población $P < 546$.

Como $S_e = 59$, la trayectoria de la solución del sistema es asintóticamente estable a cero cuando el tamaño de la población $P < 59$. Por ejemplo si $P = 50$ tenemos que el valor propio $\lambda_1 = 0.9793$, pero si $P \geq 59$, $\lambda_1 \geq 1$. Como ejemplo ilustrativo en la Figura 4.2 se muestra el incremento de la población infectada cuando $P = 100$. Observemos que la trayectoria de la solución tiende al punto de equilibrio endémico $(S_e, I_e, B_e) = (59.8802, 40.1198, 200599)$.

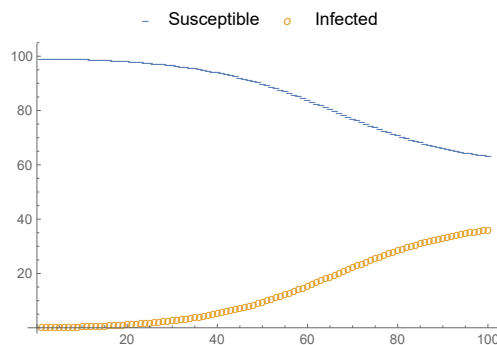


Figura 4.2: Evolución de la población de susceptibles $S(t)$ y de infectados $I(t)$ cuando la población del recinto es $P = 100$, y $q = 0.7$.

En la Figura 4.3 se muestran las gráficas de las funciones $\Theta(N)$, $i(N)$, $b(N)$ correspondientes al tamaño de población $P = 100$, 200 , y 400 .

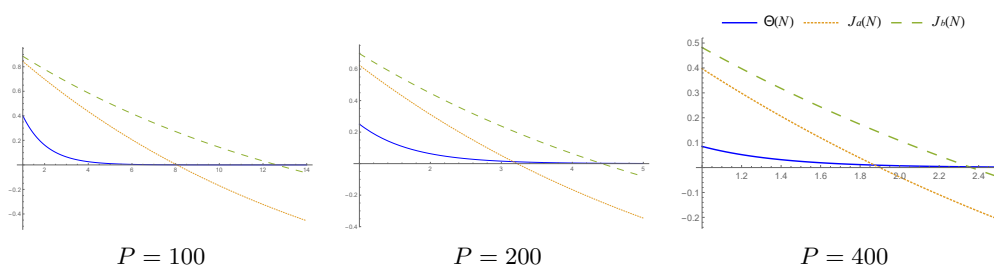


Figura 4.3: Puntos de intersección entre las funciones $i(N)$, $b(N)$ y la función $\Theta(N)$ cuando $q = 0.7$.

Estos gráficos muestran qué método es el más indicado como acción de control. Todo esto se refleja en la Tabla 4.2 donde podemos ver los puntos de intersección entre estas funciones. Utilizando esta información, elegimos la acción de control correspondiente a *desinfección del recinto* que confirma los resultados del Teorema 4.4.4.

(ii) Segundo escenario: consideramos $q = 0.9$ la supervivencia de infectados. Entonces $q + \alpha P > s$ para los tres tamaños de población considerados. Por el Teorema (4.4.3) se considera el tamaño de la población $P < \min \left\{ \frac{qs}{\sigma\beta - s\alpha}, \frac{1-q}{\alpha} \right\} = 725$.

Como $S_e = 19$, la trayectoria de la solución del sistema es asintóticamente estable a cero si $P < 19$.

Tabla 4.2: Valores Umbral de tiempo N_I^* y N_B^* del modelo permaneciendo asintóticamente estable al (DFEP) cuando $q = 0.7$.

	Población P (con $q = 0.7$)		
	100	200	400
N_I^*	8	3	1
N_B^*	12	4	2

Por ejemplo, si $P = 19$ tenemos $\lambda_1 = 0.9967$, pero si $P \geq 19$ tenemos $\lambda_1 \geq 1$. En la Figura 4.4 se muestra el aumento de la población infectada cuando $P = 100$. En este caso la solución tiende al punto endémico $(S_e, I_e, B_e) = (19.9601, 80.0399, 400200)$.

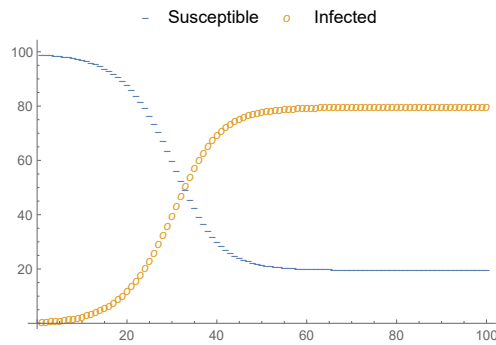


Figura 4.4: Evolución de la población susceptible $S(t)$ e infectada $I(t)$ para una población $P = 100$ y $q = 0.9$.

En la Figura 4.5 se muestran los gráficos de las funciones $\Theta(N)$, $i(N)$, $b(N)$ correspondientes a una población $P = 100, 200, 400$.

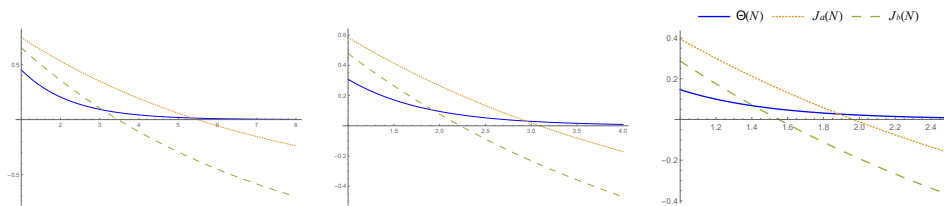


Figura 4.5: Puntos de intersección entre las funciones $i(N)$, $b(N)$ y la función $\Theta(N)$ cuando $q = 0.9$.

Los puntos de intersección entre estas funciones, *puntos de umbral*, se dan en la Tabla 4.3. Utilizando esta información, escogemos la acción de control correspondiente a *análisis y eliminación de infectados* que confirma el resultado del Teorema 4.4.4.

Tabla 4.3: *Tiempos de Umbral N_I^* y N_B^* del modelo permaneciendo asintóticamente estable al (DFEP) cuando $q = 0.9$.*

	Población \mathbf{P} (con $q = 0.9$)		
	100	200	400
\mathbf{N}_I^*	5	2	1
\mathbf{N}_B^*	3	1	1

Notése que cuando $q = 0, 7 < s = 0, 8$ es más eficaz eliminar las bacterias ya que el intervalo de tiempo sin tener que aplicar la acción de control de la desinfección es mayor $N_B^* > N_I^*$. Sin embargo, cuando $q = 0, 9 > s = 0, 8$ es mejor eliminar a los individuos infectados $N_I^* > N_B^*$.

A continuación, en la tabla 4.4 y 4.5 se muestra la información sobre el radio espectral de las matrices de monodromía $Y(N)$ de la eliminación de los individuos infectados y $X(N)$ de la desinfección del recinto, respectivamente.

Tabla 4.4: *Radio espectral del modelo de control N -periódico de eliminación de infectados.*

	$\mathbf{Y}(\mathbf{N})$ (con $q = 0.7$)			$\mathbf{Y}(\mathbf{N})$ (con $q = 0.9$)		
	$\mathbf{P} = 400$	$\mathbf{P} = 200$	$\mathbf{P} = 100$	$\mathbf{P} = 400$	$\mathbf{P} = 200$	$\mathbf{P} = 100$
$N = 1$	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
$N = 2$	1.04	0.84	0.74	1.04	0.84	0.74
$N = 3$...	0.9724	0.748993	...	1.0124	0.7621
$N = 4$...	1.1568	0.7729	0.8369
$N = 5$	0.8181	0.9505
$N = 6$	0.8719	1.0972
$N = 7$	0.9317
$N = 8$	0.9967
$N = 9$	1.0667

Tabla 4.5: Radio espectral del modelo de control N -periódico de desinfección.

	$\bar{X}(N)$ (con $q = 0.7$)			$\bar{X}(N)$ (con $q = 0.9$)		
	$P = 400$	$P = 200$	$P = 100$	$P = 400$	$P = 200$	$P = 100$
$N = 1$	0.704	0.702	0.701	0.904	0.902	0.901
$N = 2$	0.8956	0.6928	0.5914	1.2172	1.0136	0.9118
$N = 3$	1.2321	0.7867	0.56467	0.9916
$N = 4$...	0.9311	0.5750	1.12
$N = 5$	1.1141
$N = 6$	0.64
$N = 7$	0.6828
$N = 8$	0.73
$N = 9$	0.7811
$N = 10$	0.836
$N = 11$	0.895
$N = 12$	0.9581
$N = 13$	1.0257

Finalmente, centrando nuestra atención en el caso (i) *Primer escenario*, $q = 0,7$ (análogamente podemos analizar el caso (ii) *Segundo escenario*, $q = 0,9$ tenemos que la Figura 4.6 muestra cómo evoluciona la población de infectados y el número de bacterias en un recinto con poblaciones de tamaño 100, 200 y 400 individuos, respectivamente.

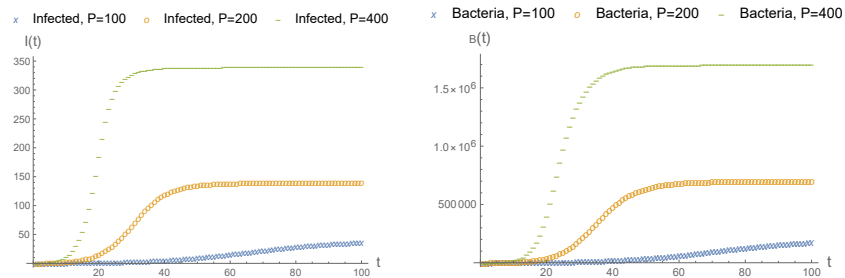


Figura 4.6: Evolución de la población de individuos infectados $I(t)$ y bacterias $B(t)$ en el proceso inicial, para una población $P = 100$, $P = 200$ y $P = 400$ individuos en el recinto cuando $q = 0.7$.

Cuando el tamaño de la población es de 100, la eliminación de las bacterias acumuladas es más eficaz que la eliminación de los animales infectados: Con la estrategia del caso (b) (desinfección del recinto) podemos pasar 12 periodos de tiempo manteniendo el proceso sin propagación (ver Tabla 4.5), mientras que con

la estrategia del caso (a) (eliminar los individuos infectados), el umbral es 8 y en el tiempo 9 el proceso se vuelve inestable propagando la infección (ver Tabla 4.4). En la Figura 4.7, mostramos la evolución de las variables infectadas y bacterias bajo las dos estrategias de control cuando el periodo es $N = 9$.

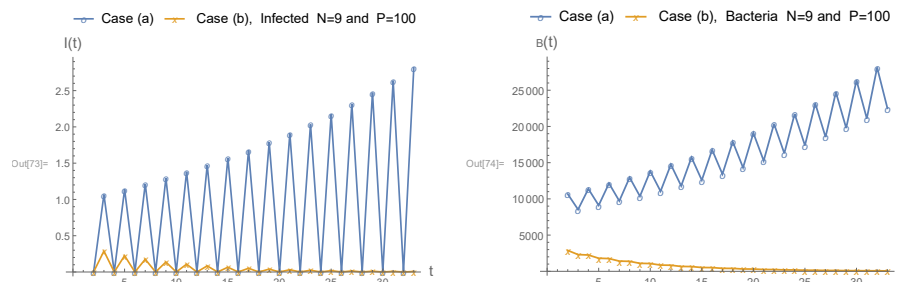


Figura 4.7: Evolución de la población de infectados $I(t)$ y de bacterias $B(t)$ tras aplicar la estrategia de control cada 9 etapas ($N = 9$), cuando la población es $P = 100$ y $q = 0.7$.

Para una población de 200 individuos, el proceso se mantiene asintóticamente estable hasta el periodo de tiempo 3 con la eliminación de infectados Tabla 4.5, pero con la estrategia de desinfección podemos actuar cada 4 pasos Tabla 4.4. Se puede ver en la Figura 4.8 la evolución de la solución, correspondiente a ambas estrategias, cuando el periodo es $N = 4$.

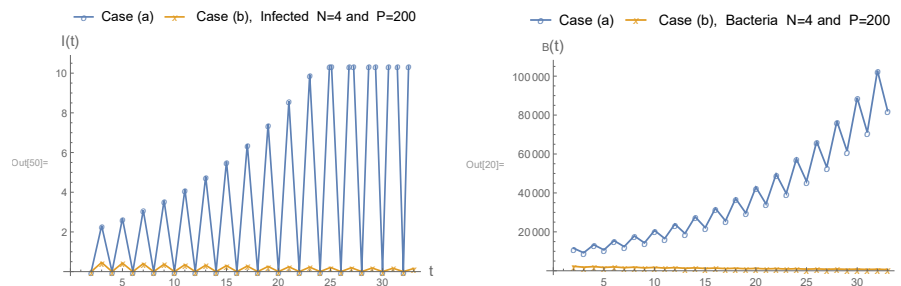


Figura 4.8: Evolución de la población de infectados $I(t)$ y de bacterias $B(t)$ tras aplicar la estrategia de control cada 3 etapas ($N = 3$), cuando la población es $P = 200$ y $q = 0.7$.

Para una población de 400 individuos, es necesario eliminar los individuos infectados en cada etapa para estabilizar el proceso. Sin embargo, la población de individuos infectados y las bacterias tienden a desaparecer si la acción de desinfección se realiza cada dos etapas. Este comportamiento se muestra en la Figura 4.9.

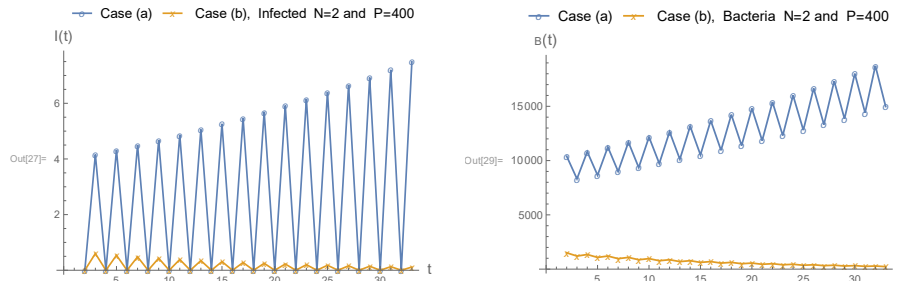


Figura 4.9: Evolución de la población de infectados $I(t)$ y de bacterias $B(t)$ tras aplicar la estrategia de control cada 2 etapas ($N = 2$), cuando la población es $P = 400$ y $q = 0.7$.

4.5 Conclusiones

Hemos considerado la propagación de una enfermedad infecciosa por transmisión directa e indirecta. El proceso se ha representado matemáticamente mediante un sistema no lineal de tiempo discreto. Dependiendo del tamaño de la población, el número básico de reproducción es menor o mayor que 1, y cuando ocurre lo segundo la enfermedad permanece endémica o se propaga dando lugar a una epidemia. Tras analizar las diferentes medidas preventivas que se suelen utilizar, se han elegido dos estrategias de control: la eliminación de los individuos infectados y la desinfección del recinto. La aplicación de uno de estos procedimientos cada cierto tiempo nos ha llevado a un modelo matemático N -periódico. Hemos desarrollado un método para saber cuál es el intervalo de tiempo óptimo sin actuar sobre el proceso y con la enfermedad tendiendo a desaparecer. Hemos obtenido puntos de umbral para cada una de las estrategias y utilizamos esta información para comparar las dos acciones de control.

Concluimos lo siguiente

- El punto de equilibrio libre de enfermedad, DFEP, dado por $(S^*, 0, 0)$ se caracteriza porque no hay población de bacterias ni de individuos infectados, y la estabilidad asintótica del proceso dinámico al punto de equilibrio libre de enfermedad viene dada por el radio espectral de la matriz $H = \begin{pmatrix} q + \alpha P & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix}$. Si $\rho(H) < 1$ el proceso será asintóticamente estable a cero, si el tamaño de la población P es menor que los susceptibles en el equilibrio $S_e = \frac{(1-q)(1-s)}{\sigma\beta + (1-s)\alpha}$ y si $\rho(H) \geq 1$ será inestable y tenderá hacia el equilibrio endémico. Teorema 4.4.1

- Si el punto de equilibrio endémico dado por $(S_e, I_e, B_e) = (S_e, P - S_e, \frac{\beta}{1-s}(P - S_e))$, tiende al punto libre de enfermedad, el comportamiento alrededor de este punto viene dado por el radio espectral λ_1 de la matriz

$$\begin{pmatrix} q - \sigma X_3^* - \alpha X_2^* & -\alpha X_1^* & -\sigma X_1^* \\ \sigma X_3^* + \alpha X_2^* & q + \alpha X_1^* & \sigma X_1^* \\ 0 & \beta & s \end{pmatrix}. \text{ Siendo } \lambda_1 < 1, \text{ si } P < S_e.$$

- Los sistemas N -periódicos son asintóticamente estables a 0 cuando el radio de su matriz de monodromía es menor a 1. El radio espectral de la matriz de monodromía en $s = 0$, $X(N)$, del modelo N -periódico de limpieza y desinfección viene dada en función de α , la tasa de contagio directo con los individuos infectados.
- Se demuestra la existencia de un valor umbral o punto crítico N^* de la estabilidad de los sistemas N -periódicos, Teorema 4.4.3.

La relación de orden dada por las funciones θ , $i(N)$ (4.15) demuestra la existencia del umbral N_I^* para la eliminación de infectados y la relación entre θ y $b(N)$ (4.17) demuestra el umbral N_B^* de la desinfección del recinto.

- La eficacia de las medidas estudiadas en el control del brote se demuestra comparando las funciones $i(N)$ y $b(N)$, de tal manera que si $P \leq \frac{s-q}{\alpha}$, entonces $N_I^* \leq N_B^*$ y, si $P \geq \frac{s-q}{\alpha}$, $N_B^* \leq N_I^*$.
- Si la tasa de supervivencia de los individuos infectados $q + \alpha P$ es menor que la tasa de supervivencia de la bacteria s es preferible optar por la desinfección del recinto ya que podemos pasar más tiempo sin intervenir, y en caso contrario, es mejor eliminar los individuos infectados.
- La verificación de los modelos se ha realizado con la simulación de dos escenarios. Los diferentes gráficos y datos recogidos en las tablas y figuras mostradas corroboran las conclusiones presentadas.

Los resultados aquí determinados están recogidos en el artículo [137]

- *A mathematical model to control the prevalence of a directly and indirectly transmitted disease*, MPDI Mathematics 2021, 9, 2562.
<https://doi.org/10.3390/math9202562>

5. CONSIDERACIONES FINALES Y RECOMENDACIONES

Esta tesis constituye un trabajo prospectivo sobre el desarrollo de modelos matemáticos como herramienta para el control de enfermedades transmisibles a nivel de la producción primaria, siendo esta el primer eslabón de la cadena alimentaria. Los modelos pueden constituir una base objetiva para la gestión de la infección por *Salmonella* y otras zoonosis. Ya que ayudarían al productor a anticipar soluciones a la propagación de la enfermedad y mantenerla, así, bajo control.

El trabajo se ha centrado fundamentalmente en la transmisión indirecta de *Salmonella* a nivel de granjas de pollo (capítulos 2 y 3) y, en el último capítulo (capítulo 4), se aborda también la transmisión directa, ampliando así el estudio a la transmisión de otras zoonosis. Las técnicas de modelización se han centrado en analizar el comportamiento de la infección, determinándose el número reproductivo básico, las condiciones para la estabilización de la misma y la optimización de uso de tres medidas preventivas o de control. Las medidas de bioseguridad consideradas son: la vacunación, la limpieza y desinfección, y la detección y eliminación de animales infectados.

El poder conocer el comportamiento de la infección es importante por la repercusión que tiene sobre el estatus sanitario de los animales. Pero, además, esto permitiría anticipar las acciones a realizar a nivel de la granja y la optimización de recursos. Por ello se ha determinado como se estabiliza la infección suponiendo que el número de cabezas es constante, mediante el número de nuevos infectados a partir de un infectado primario (Capítulo 2). Los resultados indican que, si el

tamaño de la población es superior al de los animales susceptibles en el punto de equilibrio endémico, entonces esta se propaga. Por lo contrario, si la población total es menor que este umbral de población, la transmisión acaba por agotarse. Este resultado podría contribuir a controlar el tamaño de los lotes de animales en granja y optimizar los recursos de la granja en lo que respecta a espacios.

Cuando la infección no se estabiliza y continúa propagándose es necesario tomar algunas medidas de control que reviertan esa trayectoria. Por ello, se ha considerado la opción de proteger a las aves mediante la vacunación para reducir su incidencia (Capítulo 3). La modelización llevada a cabo considerando la vacunación permite conocer la estabilidad de la infección en función de la tasa de vacunados y la tasa de vacunados que siguen siendo susceptibles, porque la vacuna no ha conseguido su inmunización. Se analizó cual es el impacto de esta medida para conocer cuántas vacunas son necesarias para la cobertura de la granja contra la infección. A menor impacto, mayor ha de ser la población vacunada. Con esta medida se consigue por un lado revertir el proceso de propagación y tener una buena salud animal y por otro, conocer que recursos, en lo referente a vacunas, son necesarios para prevenir la infección en la granja.

También, se analizaron otras dos medidas básicas para la prevención de la transmisión, la limpieza y desinfección, para el control vectorial con repercusión en el bienestar animal de un buen alojamiento, libre de suciedades e incomodidad y la cuarentena o eliminación de animales infectados, relacionada con la libertad sanitaria de la granja y con el estrés y comportamientos anómalos de los animales. Esto tanto cuando la transmisión es directa como sería el caso de la *Salmonella* (Capítulo 3), también cuando es directa e indirecta, como puede darse en otras zoonosis (Capítulo 4). Con el mismo fin de revertir la trayectoria de la infección, con los modelos desarrollados se ha determinado el intervalo máximo sin intervenir sobre el proceso manteniendo la infección bajo control, pero si la acción se realiza un paso más allá, la infección se extiende. El conocer este valor umbral o crítico es fundamental a la hora de aplicar las medidas de control con la certeza de que el riesgo está controlado.

Además, estos modelos facilitan la elección de la estrategia a seguir que va a depender de la relación entre la tasa de supervivencia de los individuos infectados y la de las bacterias. Esto tiene una clara repercusión en la optimización de recursos y operatividad de la explotación ganadera y por lo tanto en la sostenibilidad del sistema productivo a nivel primario. El sacrificio de los animales cuando se detecta un brote de *Salmonella* en granjas de pollos, es una práctica que conlleva graves consecuencias económicas para el productor. Pero, además, la *Salmonella* afecta a otras especies con mayor valor económico como por ejemplo los cerdos. Los mode-

los desarrollados se podrían adaptar a dichas especies y de esta forma minimizar el paso de los inputs a outputs, con las consecuencias económicas asociadas.

Los modelos matemáticos desarrollados han permitido llegar a resultados que facilitan la toma de decisiones al anticipar cuál es la/s estrategia/s más conveniente/s a aplicar en cada momento para minimizar el impacto de un posible brote zoonótico. La minimización del impacto contribuye a la sostenibilidad económica de las explotaciones además de la repercusión positiva sobre la Salud Pública. Un modelo se diseña y construye, generalmente, con el propósito de entender, explicar o mejorar el funcionamiento de un sistema real u objeto que está representando.

Un aspecto a considerar, es el tamaño de las poblaciones utilizadas en la validación de los modelos propuestos. Estas son pequeñas de 100 a 500 individuos. Esta población se ajustaría a la que prevalece en pequeñas explotaciones de tipo ecológico donde lo que se busca es la sostenibilidad productiva y el bien estar animal, por lo que los modelos desarrollados en esta tesis tendrían plena validez para este tipo de explotaciones. No obstante, para su aplicación a explotaciones de mayor tamaño sería necesaria una validación de los modelos expuestos.

Por último, cabe mencionar que, en este trabajo, se ha realizado una simulación de los modelos analizados basada en parámetros bibliográficos, y queda en el futuro un trabajo de campo que recoja características y datos experimentales a pie de granja para obtener unos valores más acordes con la realidad diaria de las mismas. Por ello será interesante ahondar en un estudio de *identificación y estimación* de estos parámetros. A continuación, se hace una breve introducción de la metodología a usar en ese estudio.

Cuando se considera un proceso dinámico, en muchas ocasiones se trabaja con parámetros cuyo valor es, en principio, desconocido. Un paso previo a la estimación del valor de éstos parámetros es estudiar si se pueden identificar o no. Es decir, el objetivo es *comprobar si el valor del parámetro es único para los datos observados*. Este problema se conoce como el *problema de identificabilidad de parámetros*. La identificación de parámetros resulta sumamente útil dentro de la Teoría de Control puesto que conlleva a un buen análisis del proceso, con una mayor fiabilidad de los parámetros estimados.

La identificabilidad de los parámetros que intervienen en un modelo matemático ha sido ampliamente estudiada, tanto en el caso lineal como en el caso no lineal. Por ejemplo, en [152] la identificabilidad estructural de modelos biológicos y fármaco-cinéticos, en [153] se elabora un test que ayuda a decidir el modelo más adecuado, o en [154] se analiza un sistema Susceptible-Infectado-Recuperados en tiempo discreto. En ocasiones, la estructura que presentan los coeficientes matriciales del sistema ayudan al estudio de la identificación de los parámetros que allí

aparecen. Para nuestro modelo de epidemiología, la tarea que nos planteamos, para abordar en un futuro, será la siguiente:

Consideramos que los individuos susceptibles se pueden infectar por contacto con los individuos infectados o por contacto con la bacteria depositada en el entorno. Este proceso viene dado por el modelo matemático dado en el Capítulo 4 que linealizando alrededor del punto libre de enfermedad hemos obtenido el sistema

$$z(t+1) = \begin{pmatrix} q & -\alpha P & -\sigma P \\ O & H & \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z_1(t) \\ z_2(t) \end{pmatrix}, \text{ con } H = \begin{pmatrix} q + \alpha P & \sigma P \\ \beta & s \end{pmatrix}. \quad (5.1)$$

Este sistema depende de un conjunto de parámetros que denominamos por $\mathcal{P} = \{\mathbf{p} : \mathbf{p} = (q, s, \alpha, \sigma, \beta)\}$ y a cada sistema del tipo dado en (5.1), correspondiente a un vector de parámetros $\mathbf{p} \in \mathcal{P}$, lo denominamos $\Sigma_{\mathbf{p}}$.

El problema que se plantea es comprobar si una determinada respuesta de un sistema $\Sigma_{\mathbf{p}}$ se obtiene con un único parámetro \mathbf{p} [155]. Se dice que el sistema (5.1) es *estructuralmente identificable* si y solo si, dados dos vectores paramétricos $\mathbf{p}, \mathbf{q} \in \mathcal{P}$, entonces la misma solución $x_{\mathbf{p}}(t) = x_{\mathbf{q}}(t)$ solo es posible si $\mathbf{p} = \mathbf{q}$. Analizando la respuesta del sistema se tiene que llegar a saber si la salida obtenida por el modelo considerado está asociada a un único conjunto de valores de los parámetros que intervienen en el proceso.

Una vez se conocen cuales son los parámetros identificables de un proceso, interesa conocer un valor aproximado de éstos. El procedimiento usual es, dada una observación inicial $ob(0)$, realizar observaciones, recoger datos experimentales a lo largo de K , $K \geq 1$, etapas, $\{ob(t)\}_{t=1}^K = \{(S(t) \ I(t) \ B(t))^T\}_{t=1}^K$, y estimar el valor de los parámetros por aproximación de las observaciones consideradas a la respuesta o salida exacta del modelo. Si el sistema (5.1) se reescribe de la siguiente forma

$$z(t+1) = M(z(t))\mathbf{p} + N(z(t)), \quad (5.2)$$

se tiene que minimizar la diferencia entre los datos observados y los que nos proporcionaría el modelo que ajusta el proceso. Para estimar el valor de \mathbf{p} , el problema a resolver es encontrar el valor que minimiza a la función de coste

$$J_K(\mathbf{p}) = \frac{1}{2}(d_K - H_K\mathbf{p})^T(d_K - H_K\mathbf{p}),$$

con $d_K = \text{col}(d(i))_{i=1}^K = \text{col}(ob(i) - N(i-1))_{i=1}^K$, y $H_K = \text{col}(M(i))_{i=0}^{K-1}$. Obtener \mathbf{p} tal que $\frac{\partial J_K(\mathbf{p})}{\partial \mathbf{p}} = H_K^T H_K \mathbf{p} - H_K^T d_K = O$. Si $S_K = H_K^T H_K$ es invertible, la solución es $\mathbf{p} = S_K^{-1} H_K^T d_K$, y si es singular la solución se obtiene usando inversas generalizadas, $\mathbf{p} = S_K^\dagger H_K^T d_K$ donde \dagger denota la inversa de M-Penrose.

En el caso de los modelos tipo SIB con transmisión directa e indirecta, considerados en esta tesis, desarrollar este análisis es interesante y constituye un *problema abierto* para abordar en un futuro próximo.

Además de conseguir más información sobre los parámetros que entran en juego en el proceso, otras *cuestiones abiertas* que se podrían plantear son: conocer más detalladamente las interconexiones entre las distintas variables con el fin de tener las matrices del sistema estructuradas, por ejemplo, atendiendo a las distintas fases de madurez del animal: cría, joven y adulto, o también, aplicar otros criterios de realimentación para mantener la enfermedad controlada, etc. Las diferentes cuestiones planteadas serían claves para construir la base del modelo matemático ya que a partir de aquí, se identificarían las variables a considerar. Cuantos más estados se incluyan, para cubrir diferentes niveles de transmisión mayor será la complejidad del modelo y se requerirá una estimación adicional de parámetros epidemiológicos. Estas cuestiones, podrían plantearse en trabajos futuros.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Reglamento Sanitario Internacional (2005) 3^a ed. *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, Ginebra (2016)
- [2] V.T. Covello, M.W. Merkhofer, “Risk Assessment Methods: approaches for assessing health and environmental risk”, *Plenum Press*, New York 1993.
- [3] Organización Mundial de la Salud “Evaluación rápida de eventos en salud pública”, <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-cha-evaluacion-rapida-riesgos-eventos.pdf>. Accessed september 2021.
- [4] A. Hernández-Aguado, *Manual de Epidemiología y Salud Pública*: Médica Panamericana 2018.
- [5] Piedrola Gil, *Medicina Preventiva y Salud Pública*, 11.Ed: Elsevier Masson, 2008.
- [6] M. Díez, J. Oliva, F. Sánchez, N. Vives, C. Cevallos, A. Izquierdo, “Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en España 2004-2009”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 26(2), pp. 107-115, 2012. DOI: 10.1016/j.gaceta.2011.07.023.
- [7] M.J. Molina, A. Martín-Vivaldi, F.Molina, “Tuberculosis e inmigración: un reto pendiente de salud pública”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 27(2) pp. 186-187, 2013.
- [8] R. Valencia, E. Román, MT. Espinosa, FJ. Guillén, JC. Fernández-Merino, V. González, FJ. García-León, “Casos de Paludismo en Andalucía durante el periodo 2000-2002”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 17(S2), pp. 90-100, 2003.
- [9] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, “Directiva 2003/99 CE sobre la vigilancia de las zoonosis y agentes zoonóticos”.

- Available at: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/zoonosis.aspx>. Accessed 17 February 2020.
- [10] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, “Real Decreto 1940/2004 sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos”. Available at: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/zoonosis.aspx>. Accessed 17 February 2020.
- [11] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, “Reglamento 2160/2003 sobre el control de la salmonella y otros agentes zoonóticos específicos transmitidos por los alimentos”. Available at: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/zoonosis.aspx>. Accessed 17 February 2020.
- [12] Red nacional de vigilancia epidemiológica. Protocolo de Vigilancia de la fiebre del Nilo occidental [Internet]. 2020. Available from: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/FiebreNilo.aspx>. Accessed november 2021.
- [13] Ministerio de Sanidad, “Plan nacional de preparación y respuesta ante una pandemia de gripe”, 2006.
- [14] OMS 2017, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/measles>. Accessed november 2021.
- [15] OMS 2019, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Accessed november 2021.
- [16] F. Parrilla, J. Vaqué, “Estudio de la incidencia de Listeriosis en España”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 28(1), pp. 74-76, 2014.
- [17] OMS 2017, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/plague>. Accessed november 2021.
- [18] P.M. De Salazar, M. Jané, M. Maresma, A. Plasencia, “Evaluación del riesgo de transmisión autóctona del virus Zika y otras enfermedades virales emergentes transmitidas por mosquitos en Cataluña”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 32(1), pp. 101-105, 2018.
- [19] OMS 2021, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera>. Accessed november 2021.

- [20] R. Sánchez-Valle, J. Yagüe, T. Graus, E. Tolosa, A. Saiz, “Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas”, *Medicina Integral*, vol. 37(7), pp. 308-315, 2001.
- [21] OMS Salmonella no tifoidea [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal)). Accessed november 2021.
- [22] J. Gil y J. Vaqué, “Aspectos básicos de la transmisibilidad”, *Vacunat*, vol.9 (1), pp. 25-33. 2008.
- [23] J.M. Argimon, J. J. Villa, *Métodos de investigación clínica y epidemiológica* 5ª Ed: Elsevier, 2019.
- [24] I.R. Zúñiga, J. Caro, “Enfermedades transmitidas por los alimentos: una mirada puntual para el personal de salud”, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, vol. 37 (3), pp. 95-104, 2017.
- [25] European Food Safety Authority (EFSA). European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). “The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2012”, *EFSA Journal*, 2014.
- [26] Ministerio Agricultura Pesca y Alimentación, “Guía de buenas prácticas de higiene para el control y la prevención de Salmonella zoonótica en explotaciones avícolas de producción de carne de pollo”, MAPA. Available at: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/bioseguridad-buenas-practicas/aves-bioseguridad.aspx>. Accessed february 2020.
- [27] J. Oromí, “Las toxiinfecciones alimentarias como problema de salud pública”, *Medicina Integral*, vol. 40(1), pp. 1-3, 2002.
- [28] G. Suárez, “Microbiología del huevo y *Salmonella spp.*”, *Anales de la Real Academia de Doctores*, vol. 5, pp.321-330, 2001.
- [29] M.A. Martín, C. García, G. López, B. Muñoz, “Actualidad sobre la salmonelosis en el sector avícola”, *Revista Albéitar*, vol. 142, 2011.
- [30] European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: ecdc.europa.eu. Accessed 25 May 2020.
- [31] EFSA 2021, “Los casos de *Campylobacter* y *Salmonella* se estabilizan en la UE”, Available at: <https://www.efsa.europa.eu/es/news/campylobacter-and-salmonella-cases-stable-eu>. Accessed november 2021.
- [32] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Listeriosis[Internet]. Available from: <http://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad-alimentaria/subdetalle/listeria.htm>. Accessed november 2021.

- [33] EFSA “Brote de salmonelosis relacionado con productos a base de sésamo”, Available from <https://www.efsa.europa.eu/es/news/salmonellosis-outbreak-linked-imported-sesame-based-products>. Accessed november 2021.
- [34] P. Godoy, C. Borull, J. Torres, M. Palà, P. Bach, G. Mirada, “Brote de gastroenteritis originado por el consumo de agua de suministro público calificada sanitariamente como potable”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 13, supl.congr 1:9212, 1999.
- [35] C. Ruiz, E. Rodriguez, “Brote por *Shigella sonnei* en el área 1 de salud de la Comunidad de Madrid durante 1998”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 13, supl.congr 1:9225, 1999.
- [36] M.A. Ferrús, J. Roig, J. Poveda, “Estudio de un brote de toxoinfección alimentaria en un establecimiento de restauración colectiva”, *Riunet.upv.es*, 2013. <http://hdl.handle.net/10251/28120>.
- [37] A. Ahlbom, S. Norell, *Fundamentos de Epidemiología: Siglo XXI de España*, 1995.
- [38] V. Hernando, L. Narot-Arranz, S. Catalán, P. Gómez, C. Hidalgo, A. Barraza, D. Herrea, “Investigación de una toxiinfección alimentaria en un centro penitenciario de alta ocupación”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 21(6), pp. 452-457, 2007. doi.10.1157/13112237.
- [39] R. Cano, M. Palacios, ML. Velasco, L. Sobrino, A. Muñoz, “Vigilancia de infecciones entéricas en España: Sistema de información microbiológica. Detección de cambios en la incidencia de Salmonelosis”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 13, supl.congr 1:9166, 1999.
- [40] Análisis Vigilancia Epidemiológica AVE, “Informe Situaciones Epidémicas y Brotes”, *Direcció General de Salut Pública*, 2016.
- [41] European Food Safety Authority, *Informe sobre Zoonosis de la UE One Health 2018*, Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5926>, DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5926>.
- [42] W. J. Mejia Silva, Universitat Autònoma de Barcelona, “Tesis Epidemiología de la Salmonellosis porcina en granjas de Cataluña y determinación de los factores de riesgo de la infección”, *Facultat de Veterinària, Departament de sanitat i d’anatomia animals*. Dipòsit 21 (TUAB/06504), Available at: <https://hdl.handle.net/10803/5596>.
- [43] D. A. Barber, P. B. Bahnsen, R. E. Isaacson, C. J. Jones, R. M. Weigel, “Distribution of *Salmonella* in swine production ecosystems”, *Journal of Food Protection*, vol. 65, pp. 1861-1869, 2002.

- [44] C. J. B. Oliveira, L. F. O. S. Carvalho, S. A. Fernández, A. T. Tavechio, C. C. P. Menezes, F. J. Domínguez, “Dunging gutter filled with fresh water in finishing barns had no effect on the prevalence of *Salmonella enterica* on Brazilian swine farms”, *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 55, pp. 173-178, 2002.
- [45] A. Lettelier, S. Messier, J. Paré, J. Ménard, S. Quessy, “Distribution of *Salmonella* in swine in Québec”, *Veterinary Microbiology*, vol. 67, pp. 299-306, 1999.
- [46] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, “Informe Zoonosis 2018”, *www.mapa.gob.es* 2018. Available at: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/Informes-zoonosis.aspx>. Accessed 17 February 2020.
- [47] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, “Reglamento 1177/2006 respecto a los requisitos de uso de métodos específicos de control en el marco de los programas nacionales de control de la salmonela en las aves de corral”. Available at: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/zoonosis.aspx>. Accessed 17 February 2020.
- [48] Comisión Europea, “Libro blanco sobre seguridad alimentaria”, *Derecho de la Unión Europea EUR-Lex*, 2010.
- [49] Comisión Europea, “Comunicación de la Comisión. El Pacto Verde Europeo”, *Derecho de la Unión Europea EUR-Lex-Documento 52019DC0640-EN*.
- [50] Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, “Reglamento 852/2004 y 853/2004 Higiene productos alimenticios y alimentos de origen animal”. Available at <http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad-alimentaria/seccion/legislacion-seg-alimentaria.htm>. Accessed 25 May 2020.
- [51] Steven E. Weinglod, John J. Guzewich, John K. Fudala, “Use of Foodborne Disease Data for HACCP Risk Assessment”, *Journal Food Protection*, vol. 57(9), pp. 820-830, 1994. doi.org/10.4315/0362-028X-57.9.820.
- [52] Philip H. Elliott, “Predictive Microbiology and HACCP”, *Journal Food Protection*, vol. 59(13), pp. 48-53, 1996. doi.org/10.4315/0362-028X-59.13.48.
- [53] National Advisory Committee on Microbiological Criteria For Foods. “Generic HACCP Application in Broiler Slaughter and Processing”, *Journal Food Protection*, vol. 60(5), pp. 579-604, 1997. doi.org/10.4315/0362-028X-60.5.579.

- [54] R.B. Tompking, “The Use of HACCP in the Production of Meat and Poultry Products”, *Journal Food Protection*, vol. 53(9), pp. 795-803 1990. doi.org/10.4315/0362-028X-53.9.795.
- [55] Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, “Reglamento 2073/2005 Criterios microbiológicos aplicables a productos alimenticios”. Available at http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/seccion/legislacion_seg_alimentaria.htm. Accessed 25 May 2020.
- [56] Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, “Reglamento 1086/2011 por el que se modifica el Reglamento 2073/2005 y el Reglamento 2160/2003 en lo que concierne a la Salmonella en la carne fresca de aves de corral”. Available at http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/seccion/legislacion_seg_alimentaria.htm. Accessed 25 May 2020.
- [57] Comité de Expertos de la OMS en Lucha contra la Salmonelosis “Control de la salmonelosis: importancia de la higiene veterinaria y de los productos de origen animal. informe de un comité de expertos de la OMS”, *Organización Mundial de la Salud*. Serie de informes técnico 774.
- [58] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, “Real Decreto 328/2003 por el que se establece y regula el plan sanitario avícola”. Available at: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/zoonosis.aspx>. Accessed February 2020.
- [59] Normas UNE-EN, “norma UNE-EN ISO 6579:2002 /Amd.1:2007 Microbiología de los alimentos para consumo humano y alimentación animal. Método horizontal para la detección de *Salmonella spp.* Modificación 1: Anexo D: Detección de *Salmonella spp.* en heces de animales y en muestras ambientales en la etapa de producción primaria”.
- [60] Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, “Real Decreto 361/2009, por el que se regula la información sobre la cadena alimentaria que debe acompañar a los animales destinados a sacrificio”. Available at http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/seccion/legislacion_seg_alimentaria.htm. Accessed 25 May 2020.
- [61] Escola Valenciana d’Estudis de la Salut EVES, “Las Vacunas y la Sociedad del Siglo XXI”, *Direcció General de Salut Pública*, Generalitat 2006.
- [62] P. Mastroeni, J. A. Chabalgoity, S. J. Dunstan, D. J. Maskell and G. Dougan, “Salmonella: Immune Responses and Vaccines”, *The Veterinary Journal*, vol. 161, pp. 132-164, 2000. doi.101053/tvjl.2000.0502.

- [63] Editorial, “Salmonella Pathogenesis and Immunity: We Need Effective Multivalent Vaccines”, *The Veterinary Journal*, vol.104, pp.104-106, 2001. doi.10.1053/tvjl2000.0537.
- [64] L. Peeters, J. Dewulf, F. Boyen, C. Brossé, T. Vandersmissen, G. Rasschaert, M. Heyndrickx, M. Cargnel, F. Pasmans, D. Maes, “Effects of attenuated vaccine protocols against Salmonella Typhimurium on Salmonella serology in subclinically infected pig herd”, *The Veterinary Journal*, vol. 249, pp. 67–72, 2019 doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.008.
- [65] L. De Ridder, D. Maes, J. Dewulf, P. Butaye, F. Pasmans, F. Boyen, F. Haesebrouck, Y. Van der Stede, “Use of a live attenuated Salmonella enterica serovar Typhimurium vaccine on farrow-to-finish pig farms”, *The Veterinary Journal*, vol. 202, pp. 303-308, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.012>.
- [66] M.L. Cross, B.M. Buddle, F.E. Aldwell, “The potential of oral vaccines for disease control in wildlife species”, *The Veterinary Journal*, vol. 174, pp. 472-480, 2007.
- [67] A. Herrero-Gil, J. Carrión, J. A. Orden, R. de la Fuente, G. Domínguez-Bernal, “Engineering of a live Salmonella enterica serovar Choleraesuis negative-marker strain that allows serological differentiation between immunised and infected animals”, *The Veterinary Journal*, vol. 213, pp. 53-58, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.016>.
- [68] J.G.M. Heldens, J.R. Patel, N. Chanter, G.J. ten Thij, M. Gravendijck, V.E.J.C. Schijns, A. Langen, Th.P.M. Schetters, “Veterinary vaccine development from an industrial perspective”, *The Veterinary Journal*, vol. 178, pp. 7-20, 2008. doi:10.1016/j.tvjl.2007.11.009.
- [69] C.F. Crouch, T. Nell, M. Reijnders, T. Donkers, Ch. Pugh, A. Patel, Ph. Davis, M.C.W. van Hulten, S.P.W. de Vries, “Safety and efficacy of a novel inactivated trivalent Salmonella enterica vaccine in chickens” *Vaccine*, vol. 38, pp. 6741-6750, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.033>.
- [70] Jhon Snow, “Snow on Cholera, being a reprint of two paper”, *The Jama Network*, vol. 108(5), p. 421, 1937.
- [71] M. Martí, K. Gúzman, J.A. Caylà, “Modelos matemáticos utilizados en el estudio de las enfermedades transmisibles”, *Revista Española de Salud Pública*, vol.83(5), 2009.
- [72] W. H. Hamer, “Epidemic disease in England”, *The Lancet*, vol 1, pp. 733-739, 1906.
- [73] R. Ross, “The Prevention of Malaria 2nd ed”, *Jhon Murray*, London, 1911.

- [74] W. O. Kermack, A.G McKendrick, “A contribution to the Mathematical Theory of Epidemics”, *Proceedings Royal Society of London*, vol. 115(A), pp. 700-721, 1927.
- [75] H. W. Hethcote, “Qualitative Analyses of Communicable Disease Models”, *Mathematical Bioscience* vol. 28, pp. 335-356, 1976.
- [76] O. Diekmann, J.A.P Heesterbeek, “Mathematical Epidemiology of Infectious Disease”, *International Journal of Epidemiology Oxford Academic*, vol. 30(1), 2001.
- [77] F. Montes Suay, “Procesos Estocásticos para Ingenieros: Teoría y Aplicaciones”, *Dpt.d'estadística i I.O. Universitat de València*, 2007.
- [78] N.N. Abd Rahim, A. Yahya and W.R. Wan Mahiyuddin, “Association Between Particulate Matter (PM10) Exposure and Cardiorespiratory Hospital Admissions: A Time Series Analysis”, *American Journal of Environmental Sciences*, vol.17, pp. 23-30, 2021. doi: 10.3844/ajessp.2021.23.30.
- [79] N. Tumasa, S.A. Poub, y P. Díaz “Inequidades en salud: análisis sociodemográfico y espacial del cáncer de mama en mujeres de Córdoba, Argentina”, *Gaceta Sanitaria*, vol.31, pp.396–403, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.12.011>.
- [80] M. Estarlich, C. Iñiguez, A. Esplugues, E. Mantilla, O. Zurriaga, A. Nolascof y F. Ballester “Variación espacial de la exposición a contaminación atmosférica en la ciudad de Valencia y su relación con un índice de privación”, *Gaceta Sanitaria*, vol.31, pp.143-148. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2012.05.010>.
- [81] L. Allen, P. van den Driessche, “The basic reproduction number in some discrete-time epidemic models”, *Journal of Difference Equations and Applications*, vol. 14, pp. 1127–1147, 2008.
- [82] S. Audoly, G. Bellu, L. D’Angiò, M.P. Saccomani, C. Cobelli, “Global identifiability of nonlinear models of biological systems”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 48(1), pp. 55-65, 2001.
- [83] D.F. Delchamps, *State Space and Input-Output Linear Systems*, London: Springer-Verlag, 1988.
- [84] T. Kailath, *Linear Systems*: Prentice Hall, 1979.
- [85] P. Auger, P. Magal, S. Ruan, *Structured population models in biology and epidemiology*: Springer, 2008.
- [86] F. Brauer, J. W. P. van den Driessche, *Mathematical Epidemiology*: Springer, 2008.

- [87] H. Cao, H. Tan, “The discrete tuberculosis transmission model with treatment of latently infected individuals”, *Advances in difference equations*, vol. 165, pp. 1-18, 2015.
- [88] H. Cao, Y. Zhou, “discrete age-structured SEIT model with application to tuberculosis transmission in China”, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 55, pp. 385-395, 2012. DOI: 10.1016/j.mcm.2011.08.017.
- [89] N. Hernández-Cerón, Z. Feng, P. van den Driessche, “Reproduction numbers for discrete-time epidemic models with arbitrary stage distributions”, *Journal of Difference Equations and Applications*, vol. 19(10), pp. 1671-1693, 2013. DOI:10.1080/10236198.2013.772597.
- [90] M. de la Sen, S. Alonso-Quesada, A. Ibeas, “On the Equilibrium Point and some Properties of a SVEIRS Epidemic Model”, Proceedings of the World Congress on Engineering, London, 2011.
- [91] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, J.A.J. Metz, “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*, vol. 28, pp. 365-382, 1990.
- [92] P. van den Driessche, J. Watmough, “Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission”, *Mathematical Biosciences*, vol. 180, pp. 29-48, 2002.
- [93] C. P. Farrington, “On vaccine efficacy and reproduction number”, *Mathematical Biosciences*, vol. 185 pp. 89-109, 2003.
- [94] A. Scherer, A. McLean, “Mathematical models of vaccination”, *British Medical Bulletin*, vol. 62, pp. 187-199, 2002.
- [95] B. Cantó, C. Coll, E. Sánchez, “A study on vaccination models for a seasonal epidemic process”, *Applied Mathematics and Computation*, vol. 243, pp. 152-160, 2014.
- [96] Bacaër. N, Ait Dads. E.H, “On the biological interpretation of a definition for the parameter R_0 in periodic population models”, *Mathematical Biology*, vol. 56, pp. 601–621, 2012. DOI: 10.1007/s00285-011-0479-4.
- [97] N. T. J. Bailey, *The mathematical theory of infectious diseases and its application*, London: Griffin, 1975.
- [98] C. Beaumont, J. Burie, A. Ducrot, P. Zongo, “Propagation of salmonella within an industrial henhouse”, *SIAM Journal Applied Mathematics*, vol. 72, no 4, pp. 1113-1148, 2012.
- [99] Z. Lu, Y. Grohn, R. Smith, J. Karns, E. Hoving, Y. Schukken, “Stochastic modeling of imperfect Salmonella vaccines in an adult dairy herd”, *Bulletin Mathematical Biology*, vol. 76, pp. 541–565, 2014.

- [100] K. Prevost, P. Magal, J. Protais, C. Beaumont, “Effect of genetic resistance of the hen to Salmonella carrier-state on incidence of bacterial contamination: synergy with vaccination”, *Veterinary Research*, vol. 39(2), pp. 1-12, 2008.
- [101] B. Cantó, C. Coll, E. Sánchez, “On stability and reachability of perturbed positive systems”, *Advances Differences Equation*, vol. 296, pp. 1-11. 2014.
- [102] O. Diekmann, and M. Gyllenberg and J.A.J. Metz, “State analysis of structured population models”, *Theoretical Population Biology*, vol. 63, pp. 309-338, 2003. DOI: 10.1016/S0040-5809(02)00058-8.
- [103] M. J. Keeling, P. Rohani, *Infectious Diseases in Humans*: Princeton University Press, Princeton and Oxford, 2008.
- [104] B. Cantó, C. Coll, E. Sánchez, “Parametric epidemic model”, *International Journal of Computer Mathematics*, pp.1-10. 2013. DOI: 10.1080/00207160.2013.800864.
- [105] K. Ding, and Q. Ma, X.Ding, “An unconditionally positive and global stability preserving NSFD scheme for an epidemic model with vaccination”, *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*, vol. 24(3), pp. 635-646, 2014. DOI: 10.2478/amcs-2014-0046.
- [106] S. Liao, W. Yang, “On the dynamics of a vaccination model with multiple transmission ways”, *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*, vol. 23(4), pp. 761-772, 2013. DOI: 10.2478/amcs-2013-0057.
- [107] M. De la Sen, A. Ibeas, S. Alonso-Quesada, R. Nistal, “On the equilibrium points, boundedness and positivity of a SVEIRS epidemic model and constant constrained vaccination”, *Informatica*, vol. 22 (3), pp. 339-370. 2011.
- [108] I. Niño, M. de la Sena, S.A. Qsada, R. Nistal, “Equilibrium , stability and discretization of some basic epidemic models”, *IEEE Conference on biomedical engineering and sciences (IECBES)*, 2016. doi.10.1109/IECBES.2016.7843477.
- [109] R. I. Joh, Wang H, Weiss H, Weitz J, “Of indirectly transmitted infectious diseases with immunological threshold”, *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 71, pp. 845-862. 2009.
- [110] K. Bollaerts, W. Messens, M. Aerts, J. Dewulf, D. Maes, K. Grijspeerdt, Y. Stede “ Evaluation of scenarios for reducing human salmonellosis trough household consumption of fresh minced pork meat”, *Risk Analysis*, vol. 30, pp. 853-865, 2010.
- [111] M. H. Brown, K. W. Davies, C. M. P. Billon, C. Adair, P. J. McClure, “Quantitative microbiological risk assessment: principles applied to determi-

- ning the comparative risk of salmonellosis from chicken products”, *Journal of Food Protection*, vol. 61, pp. 1446-1453, 1998.
- [112] M.C.Malpass, A.P.Williams, D.L.Jones, H.M.Omed, “Microbiological quality of chicken wings damaged on the farm or in the processing plant”, *Food Microbiology*, vol. 27 pp. 521-525, 2010.
- [113] N. Olaimat, R. A. Holley, “Factors influencing the microbial safety of fresh produce: A review”, *Food Microbiology*, vol. 32 pp. 1-19, 2012.
- [114] K. Prevost, P. Magal, J. Protais, C. Beaumont, “Effect of genetic resistance of the hen to Salmonella carrier-state on incidence of bacterial contamination: synergy with vaccination”, *Veterinary Research*, vol. 39(2), pp. 1-12, 2008.
- [115] M. Bani-Yaghoub, R. Gautan, Z.Shuai, P. Van den Driessche, R. Ivanek, “Reproduction numbers for infections with free-living pathogens growing in the environment”, *Journal of Biological Dynamics*, vol. 6(2), pp. 923-940, 2012. DOI: 10.1080/17513758.2012.693206.
- [116] EL Cuttance and on behalf of the Salmonella Brandenburg Investigation Group, “A case definition for Salmonella Brandenburg infection in dairy heifers”, *New Zealand Veterinary Journal*, vol. 66(1), p. 52, 2018. DOI: 10.1080/00480169.2017.1396940
- [117] R. Reban, “Role of environmental persistence in pathogen transmission: a mathematical modeling approach”, *Journal of Mathematical Biology*, vol. 66, pp. 535–546, 2013. doi.org/10.1007/s00285-012-0520-2.
- [118] A. D. C. Berriman, D. Clancy, H. E. Clough, R. M. Christley, “Semi-stochastic models for Salmonella infection within finishing pig units in the UK”, *Mathematical Biosciences*, vol. 245, pp. 148-156, 2013.
- [119] M. H. Brown, K. W. Davies, C. M. P. Billon, C. Adair, P. J. McClure, “Quantitative microbiological risk assessment: principles applied to determining the comparative risk of salmonellosis from chicken products”, *Journal of Food Protection*, vol. 61, pp. 1446-1453, 1998.
- [120] B. E. Ainseba, C. Benosman, P. Magal, “Model for ovine brucellosis incorporating direct and indirect transmission”, *Journal of Biological Dynamics*, vol. 4(1), pp. 2-11, 2010. doi.10.1080/17513750903171688.
- [121] Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública, “Decreto 16/1997 del Gobierno Valenciano por el que se crea la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública”, *DOGV N° 2927*, 11/02/1997.
Available at: <http://www.sp.san.gva.es> Accessed 17 February 2020
- [122] P. Brunovsky, “Controllability and linear closed-loop controls in linear periodic systems”, *Journal of Differential Equations*, vol. 6(2), pp. 296-313, 1969.

- [123] V. Hernández, A. Urbano, “Pole-placement problem for discrete-time linear periodic systems”, *International Journal of Control*, vol. 50(1), pp. 361-371, 1989.
- [124] M. E. Halloran, L. Watelet, C. J. Struchiner, “Epidemiologic effects of vaccines with complex direct effects in an age-structured population”, *Mathematical Biosciences*, vol. 121, pp. 193-225, 1994.
- [125] Y. Zhou, H. Liu, “Stability of periodic solutions for an SIS model with pulse vaccination”, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 38, pp. 299-308, 2003.
- [126] A. d’Ónofrio, “Pulse vaccination strategy in the sir epidemic model: Global asymptotic stable eradication in presence of vaccine failures”, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 36, pp. 473-489, 2002.
- [127] L. Stone, B. Shulgin, Z. Agur, “Theoretical examination of the pulse vaccination policy in the SIR epidemic model”, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 31, pp. 207-215, 2000.
- [128] C. M. Kribs-Zaleta, J. X. Velasco-Hernández, “A simple vaccination model with multiple endemic states”, *Mathematical Biosciences*, vol. 164, pp. 183-201, 2000.
- [129] Z. Lu, X. Chi, L. Chen, “The effect of constant and pulse vaccination on SIR epidemic model with horizontal and vertical transmission”, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 36, pp. 1039-1057, 2002.
- [130] S. Bittanti, *Deterministic and stochastic linear periodic systems*, Berlin: Time series and linear systems, Springer-Verlag.
- [131] R. Bru, & V. Hernández, “Structural properties of discrete-time linear positive periodic systems”, *Linear Algebra and its Applications*, vol. 121, pp. 171-183, 1989.
- [132] B. Cantó, C. Coll, E. Sánchez, “Spectral properties with application to epidemic models”, *International Journal of Complex System in Science*, vol. 6(1), pp. 1-7, 2016.
- [133] B. Cantó, C. Coll, M.J. Pagán, J.Poveda, E. Sánchez, “Properties of certain structured matrices with applications in epidemiology”, / Encuentro ALAMA, Universidad de León 2016.
- [134] B. Cantó, C. Coll, M.J. Pagán, J.Poveda, E. Sánchez, “Mathematical model to describe the environmental propagation of salmonella”, / International Congress on Industrial and Applied Mathematics, (ICIAM), Universitat de València, 2019.
- [135] B. Cantó and C. Coll and E. Sánchez, “On The Equilibrium Points in Process of Indirect Transmision”, in *XIV Congress on Applied Mathematics*, pp. 1-6, 2015.

- [136] B. Cantó, C. Coll, M.J. Pagán, J.Poveda, E. Sánchez, “Modelización matemática de la transmisión indirecta de Salmonella en granja de pollos”, XXXIV Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Sevilla 2016, *Gaceta Sanitaria*, vol. 30, p.53, 2016.
- [137] B. Cantó, C. Coll, M.J. Pagán, J.Poveda, E. Sánchez, “A mathematical model to control de prevalence of directly and indirectly transmitted disease”, *MPDI Mathematics*, vol. 9, 2562, 2021. <https://doi.org/10.3390/math9202562>.
- [138] J. H. Tien, D. J. D. Earn, “Multiple transmission Pathways and disease dynamics in a waterborne pathogen model”, *Multiple Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 72, pp. 1506-1533, 2010. DOI 10.1007/s11538-010-9507-6.
- [139] O. J. Peter, M. O. Ibrahim, F. A. Oguntolu, O. B. Akinduko, S. T. Akinyemi, “Direct and indirect transmission dynamics of Typhoid fever model by differential transform, ATBU”, *Journal of Science, Technology & Education (JOSTE)*, vol.6(1), pp. 167-177, 2018.
- [140] K. Yagci Sokat, S. Edlund, K. Clarkson, J. Kaufman, “Comparing Direct and Indirect Transmission in a Simple Model of Veterinary Disease”, *Mathematics*, vol. 7, p. 1039, 2019. <https://doi.org/10.3390/math7111039>.
- [141] S. Edward, “A Deterministic Mathematical Model for Direct and Indirect Transmission Dynamics of Typhoid Fever”, *Open Access Library Journal*, vol. 4, p. e3493, 2017. <https://doi.org/10.4236/oalib.1103493>.
- [142] J. Osterberg, SS. Lewerin, P. Wallgren, “Direct and indirect transmission of four Salmonella enterica serotypes in pigs”, *Acta Vet Scand*, vol. 52(1), p. 30, 2010. doi: 10.1186/1751-0147-52-30. PMID: 20459711; PMCID: PMC2882913.
- [143] A. Berman, and R. Plemmons, *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*: SIAM, 1994.
- [144] C. Li, and H. Schneider, “Application of peron-frobenius theory to population dynamics”, *Journal Mathematical Biology*. vol. 44, pp. 450-462, 2002.
- [145] P. Zongo, A. Viet, P. Magal, and C. Beaumont, “A spatio-temporal model to describe the spread of *Salmonella* within a laying flock”, *Journal Theoretical Biology*, vol. 267, pp. 595-604, 2010.
- [146] Y. Xiao, R. G. Bowers, D. Clancy and N. P. French, “Dynamics of infection with multiple transmission mechanisms in unmanaged/ managed animal population”, *Theor. Popul. Biol*, vol. 71, pp. 408-423, 2007.
- [147] J. L. Aron, “Mathematical modeling of immunity to malaria”, *Mathematical Biosciences*, vol. 90, pp. 385-396, 1988.

- [148] J. González-Gunman, & R. Naulín, “Analysis of a model of bovine brucellosis using singular perturbations”, *Journal. Mathematical. Biology*, vol. 33, pp. 211-23, 1994.
- [149] C. Beaumont, J. Brie, A. Ducrot, & P. Zongo, “Propagation of Salmonella within an industrial hen house”, *SIAM J. Appl. Math.*, vol. 72(4), pp. 1113-1148, 2012.
- [150] K. Prévost, P. Magal, and C. Beaumont, “A model of *Salmonella* infection within industrial house hens”, *J. Theor. Biol.*, vol. 242, pp. 755-763, 2006.
- [151] A. Callejo, P. Gil, S. Novoa, S. Téllez. *Revista Bioseguridad en la producción avícola*, Zaragoza: Servet, 2020, ISBN: 978-84-18498-59-6.
- [152] G. Margaria, E. Riccomagno, M. J. Chappell, H. P. Wynn, “Differential algebra methods for the study of the structural identifiability of rational function state-space models in the biosciences”, *Mathematical Biosciences* vol. 174, pp. 1-26, 2001.
- [153] E. Walter, L. Pronzato, “On the identifiability and distinguishability of nonlinear parametric models”, *Mathematics and Computers in Simulation*, vol. 42, pp. 125-134, 1996.
- [154] B. Cantó, C. Coll, and E. Sánchez, “Estimation of parameters in a structured SIR model”, *Adv. Differ. Equ.*, vol. 33, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13662-017-1078-5>.
- [155] A. Ben-Zvi, P.J. McLellan, K.B. McAuley, “Identifiability of linear time-invariant differential-algebraic systems I. The generalized Markov parameter approach”, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 42, pp. 6607-6618, 2003.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 . Evolución de brotes de TIA	17
Figura 1.2 . Prevalencias en aves 2018.....	19
Figura 1.3 . Esquema de la dinámica de una epidemia en un modelo SIR.....	39
Figura 1.4 . Esquema de la dinámica de una epidemia en un modelo SIB.....	40
Figura 2.1 . Dinámica de la transmisión indirecta- Modelo SIB.....	48
Figura 4.1 . Modelo SIB.....	98
Figura 4.2 . Evolución de la población de susceptibles $S(t)$ y de infectados $I(t)$ cuando la población del recinto es $P = 100$, y $q = 0.7$	110
Figura 4.3 . Puntos de intersección entre las funciones $i(N)$, $b(N)$ y la función $\Theta(N)$ cuando $q = 0.7$	110
Figura 4.4 . Evolución de la población susceptible $S(t)$ e infectada $I(t)$ para una población $P = 100$ y $q = 0.9$	111
Figura 4.5 . Puntos de intersección entre las funciones $i(N)$, $b(N)$ y la función $\Theta(N)$ cuando $q = 0.9$	111
Figura 4.6 . Evolución de la población de individuos infectados $I(t)$ y bacterias $B(t)$ en el proceso inicial, para una población $P = 100$, $P = 200$ y $P = 400$ individuos en el recinto cuando $q = 0.7$	113
Figura 4.7 . Evolución de la población de infectados $I(t)$ y de bacterias $B(t)$ tras aplicar la estrategia de control cada 9 etapas ($N = 9$), cuando la población es $P = 100$ y $q = 0.7$	114

Figura 4.8 . Evolución de la población de infectados $I(t)$ y de bacterias $B(t)$ tras aplicar la estrategia de control cada 3 etapas ($N = 3$), cuando la población es $P = 200$ y $q = 0.7$114

Figura 4.9 . Evolución de la población de infectados $I(t)$ y de bacterias $B(t)$ tras aplicar la estrategia de control cada 2 etapas ($N = 2$), cuando la población es $P = 400$ y $q = 0.7$115

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Variables, parámetros y símbolos del modelo SIB.....	47
Tabla 3.1. radio espectral de la matriz de monodromía X_N	87
Tabla 3.2. radio espectral de la matriz de monodromía Y_N	87
Tabla 3.3. radio espectral de la matriz de monodromía X_N	88
Tabla 3.4. radio espectral de la matriz de monodromía Y_N	89
Tabla 3.5. radio espectral de la matriz de monodromía X_N	90
Tabla 3.6. radio espectral N-periódico Y_N	90
Tabla 4.1. Variables, parámetros y símbolos del modelo.....	98
Tabla 4.2. Valores Umbral de tiempo N_I^* y N_B^* del modelo permaneciendo asintóticamente estables al (DFEP) cuando $q = 0.7$	110
Tabla 4.3. Tiempos de Umbral N_I^* y N_B^* del modelo permaneciendo asintóticamente estable al (DFEP) cuando $q = 0.9$	112
Tabla 4.4. Radio espectral del modelo de control N -periódico de eliminación de infectados.....	112
Tabla 4.5. Radio espectral del modelo de control N -periódico de desinfección.....	113