



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Programa de Licenciatura en Matemáticas

Número Reproductivo Básico Para Sistemas
Epidemiológicos: Una Aplicación al Estudio de la
Rickettsiosis

T E S I S

Que para obtener el título de:

Licenciado en Matemáticas

Presenta:

Gabriel Adrián Salcedo Varela

Director de Tesis: Dr. David Baca Carrasco

Hermosillo, Sonora, México, 15 de Septiembre del 2015.

SINODALES

Dr. Martín Gildardo García Alvarado
Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México

Dr. Daniel Olmos Liceaga
Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México

Dr. Francisco Armando Carrillo Navarro
Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México

Dr. David Baca Carrasco
Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México



"El Saber de Mis Hijos
Hará Mi Grandeza"



El saber de mis hijos
hará mi grandeza
Acta: 63
Foja: 66
Libro: 2
Expediente: 211203745

UNIVERSIDAD DE SONORA

ACTA DE EXAMEN PROFESIONAL

En la ciudad de Hermosillo, Sonora, siendo las 16:00 horas del día 15 de septiembre de 2015, se reunieron en el Departamento de Matemáticas de la Universidad de Sonora, los integrantes del jurado:

DR. MARTÍN GILDARDO GARCÍA ALVARADO
DR. DANIEL OLMOS LICEAGA
DR. DAVID BACA CARRASCO

bajo la presidencia del primero y fungiendo como secretario el último, para realizar el examen profesional a:

GABRIEL ADRIAN SALCEDO VARELA

del programa: Licenciatura en Matemáticas

quien de acuerdo a la opción de titulación presentó **tesis profesional** titulada:

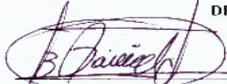
"NÚMERO REPRODUCTIVO BÁSICO PARA MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS:
UNA APLICACIÓN AL ESTUDIO DE LA RICKETTSIOSIS"

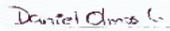
El jurado, después de debatir entre sí reservada y libremente, emitió el siguiente dictamen:

APROBADO POR UNANIMIDAD

El presidente del jurado dio a conocer al sustentante el resultado de su examen y para constancia se levantó la presente acta.


DR. MARTÍN GILDARDO GARCÍA
ALVARADO
Presidente


DR. DAVID BACA CARRASCO
Secretario


DR. DANIEL OLMOS LICEAGA
Vocal

DR. JORGE RUPERTO VARGAS CASTRO, jefe del Departamento de Matemáticas de la Universidad de Sonora, hace constar que las firmas que anteceden corresponden al jurado que intervino en el examen profesional.

Hermosillo, Sonora, a 17 de septiembre de 2015


DR. JORGE RUPERTO VARGAS
CASTRO
Jefe de Departamento

Agradecimientos

Primeramente le agradezco a mi familia por su apoyo, en especial a mi madre, ya que sin ella no hubiese podido terminar este trabajo, a mi padre, aunque tengamos nuestras diferencias, a mis hermanos que molestan mucho y a mi sobrino, ellos son importantes para mí.

Le agradezco enormemente a mi director de tesis, Dr. David Baca Carrasco por aceptarme como su estudiante y aguantarme todo el tiempo que duré haciendo el trabajo. Al Dr. Daniel Olmos Liceaga por ayudarme durante mi estancia en la licenciatura. Quiero darles las gracias a los integrantes del comité revisor de este trabajo: Dr. Martín G. García Alvarado, Dr. Francisco A. Carrillo Navarro por sus correcciones, críticas y consejos me han permitido culminar este trabajo.

Gracias a todos mis amigos, aquellos con los que comparto día a día los momentos de estudio, diversión, tristeza, su ayuda ha sido muy importante en mi formación tanto académica como personal. Particularmente quiero agradecer a Belén, Pastora, Pivac (aunque nunca está), Jorge Espindola, Daniel Ramírez, Luis Trujillo ya que con ellos pase momentos muy graciosos y agradables.

De manera especial quiero agradecerle a José A. Jiménez Higuera por su amistad, que en ocasiones son momentos de risas e incomodidad (habla de más) que día a día él provocaba, molestándonos.

A Diana P. Rivera Segundo por estar ayudándome constantemente en todo lo que necesitaba, como fue en lo académico y mucho más en mi vida personal ya que fue una de las personas que me apoyó en los momentos difíciles que tuve que pasar a lo largo de la licenciatura. A todos aquellos que comparten su tiempo con un servidor, muchas gracias.

ÍNDICE GENERAL

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Modelación matemática en epidemiología | 7 |
| 1.1 | Teoría sobre modelación matemática en epidemiología. | 7 |
| 1.2 | Terminología | 16 |
| 1.3 | Tipos de modelos | 17 |
| 1.4 | Otras herramientas | 22 |
| 2 | Número reproductivo básico | 27 |
| 2.1 | Definición y cálculo de R_0 | 29 |
| 2.2 | Cálculo de R_0 , mediante la matriz de próxima generación | 31 |
| 3 | Un Modelo SIR para el estudio de la Rickettsiosis | 55 |
| 3.1 | Enfermedad de Rickettsiosis | 55 |
| 3.2 | Modelo SIR para la Rickettsiosis | 62 |
| 3.3 | Análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio | 67 |
| 3.4 | Cálculo y análisis de R_0 Para el estudio de la Rickettsiosis | 83 |

Introducción

Las matemáticas han sido utilizadas por los investigadores, desde hace mucho tiempo, como herramientas para entender los fenómenos que ocurren en la naturaleza ya sean físicos, biológicos, químicos, entre otros. Pues a través de la modelación matemática, se busca modelar el comportamiento de los elementos que gobiernan el fenómeno de estudio y así los investigadores pueden estudiar, entender e interpretar la evolución del mismo.

la modelación matemática, en tiempos recientes ha sido muy utilizada en el área de la epidemiología. Aunque para los investigadores, el interés de entender la evolución de la propagación de las epidemias, desde el punto de vista de las matemáticas, despertó desde finales del siglo XV y principios del siglo XVI. Las bases de la epidemiología fueron hechas por Girolamo Fracastoro (1487 - 1573), quien expuso, en dos obras, sus ideas sobre el contagio y las enfermedades transmisibles. Pero a John Snow (1813 - 1858) se le considera el precursor de la epidemiología contemporánea, ya que formuló la hipótesis de la transmisión del cólera por el agua y lo demostró confeccionando un mapa de Londres. En 1760 el primer resultado conocido en epidemiología matemática se debe a Daniel Bernoulli, quien escribió un pequeño tratado de la epidemia de la peste que en ese entonces se abatía sobre Europa.

Mientras tanto, los fundamentos del enfoque de la epidemiología se basan de modelos compartimentales que fueron contribuidos por los médicos de salud pública, como Sir Ross, R.A., W.H. Hamer, A. G. McKendrick y W.O. Kermack entre 1900 y 1935. Un ejemplo es el trabajo de Ross sobre la malaria, demostrando la transmisión entre los humanos y los mosquitos. Mientras que Kermack y McKendrick en sus trabajos, consideraron también enfermedades endémicas y el principal resultado de estos fue su célebre teorema umbral, el cual dice que 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. Si el umbral se excede, el brote se expande y si el umbral no se excede, entonces el brote epidémico tiende a extinguirse.

Algunas de las finalidades de modelar las enfermedades infecciosas mediante las matemáticas, es la de entender la dinámica de la propagación de las mismas, medir la fuerza con la que atacan a una población susceptible y poder proponer técnicas de control sobre la enfermedad. Al referirnos a la fuerza, nos referimos a la cantidad de individuos susceptibles que se infectan una vez que estos entran en contacto con un individuo infeccioso. Es aquí donde aparece el concepto más importante en epidemiología matemática, el **número reproductivo básico** R_0 . Este número, es una medida del potencial de propagación de la enfermedad dentro de una población. R_0 es un valor umbral, de tal manera que, en general, si $R_0 < 1$ la enfermedad de-

saparece después de cierto tiempo y si $R_0 > 1$ la enfermedad se propaga, generando un brote epidémico; el cual se ve reflejado en el sistema como un punto de equilibrio con coordenadas positivas.

En este trabajo se busca lo siguiente: en el capítulo 1, se presenta un marco histórico acerca de la modelación matemática, comenzando con los conceptos básicos de modelación, las fases que se deben comprender al momento de estar realizando un modelo matemático y cómo las enfermedades infecciosas han estado presentes a lo largo del tiempo. Se presentan los diferentes tipos de modelos utilizando ecuaciones diferenciales ordinarias, tales como SIR, SIS, SIRS, SEIR, entre otros, en los cuales se explica para qué tipo de enfermedad infecciosa puede emplearse cada uno de ellos. Además se presentan otras herramientas utilizadas en la modelación matemática, tales como son las ecuaciones diferenciales parciales, las ecuaciones en diferencias y las ecuaciones diferenciales estocásticas; para cada una de estas herramientas se presenta su definición básica y un ejemplo de cómo se puede visualizar un modelo matemático mediante estas herramientas.

En el capítulo 2, se presenta la definición más abstracta del número reproductivo básico, pues este concepto en epidemiología es uno de los más importantes, debido a que con él podemos determinar si una enfermedad se propagará dentro de una población o no. Además, se presenta la técnica más usual para obtenerlo la cual es a través de la matriz de próxima generación. Se presentan los axiomas que deben cumplir un modelo matemático en el área de epidemiología, estos axiomas hacen que los modelos matemáticos tengan sentido biológico y puedan aplicarse en la vida real.

Se presentan resultados importantes respecto a la estabilidad de los puntos de equilibrio de un modelo en términos del número reproductivo básico de dicho modelo.

Finalmente, en el capítulo 3, se presenta un modelo SIR para el estudio de la Rickettsiosis, enfermedad que ha tomado mucha fuerza en todo el país particularmente en Sonora. Se calcula el número reproductivo básico para dicho modelo y se proponen algunas medidas de control para disminuir dicha enfermedad. Además, se corroboran los resultados algebraicos mediante un análisis numérico y se presentan simulaciones del comportamiento de la enfermedad entre los distintos elementos que participan en la propagación de la misma.

CAPÍTULO 1

Modelación matemática en epidemiología utilizando ecuaciones diferenciales ordinarias

El interés de este trabajo es el de tratar de entender la dinámica de propagación de una enfermedad.

En este capítulo, presentamos las herramientas que se utilizan para el desarrollo de los capítulos subsecuentes. Para ello, comenzamos con un marco histórico de la modelación matemática, enfocándonos en el área de epidemiología. Posteriormente, presentamos diferentes tipos de modelos para enfermedades infecciosas. Finalmente, mencionamos otras herramientas que se utilizan en la modelación de enfermedades infecciosas, ya que existen muchas herramientas matemáticas para estudiar enfermedades.

1.1 Teoría sobre modelación matemática en epidemiología.

A lo largo del transcurso del tiempo se han presentado diversas enfermedades, las cuales causaron o pudieron causar una epidemia.

Una epidemia que actúa en una escala de tiempo corta, puede ser descrita como un brote repentino de una enfermedad que infecta a una parte sustancial de la población de una región antes de que desaparezca. Las epidemias suelen dejar muchos miembros sin tocar. A menudo, estos ataques se repiten con intervalos de varios años entre brotes, posiblemente disminuyendo en intensidad a medida que las poblaciones desarrollan cierta inmunidad.

Existen muchas referencias antiguas a enfermedades como las influencias históricas, tales como la decisión de Senaquerib, rey de Asiria, de abandonar su intento de capturar Jerusalén alrededor del año 700 a.c. a causa de la enfermedad de sus soldados. La caída de los imperios se ha atribuido directa o indirectamente a enfermedades epidémicas. En el siglo II d.c. las llamadas plagas de Antonino (posiblemente el sarampión y la viruela) invadieron el Imperio Romano, causando drástica reducciones de población y las dificultades económicas [1].

Mientras que el imperio de Han, en China, se derrumbó en el siglo III d.c., después una secuencia muy similar de eventos. La derrota de una población de millones de

Aztecas por Cortés y sus 600 seguidores pueden explicarse en parte por una epidemia de viruela que devastó los aztecas, pero no tuvo casi ningún efecto sobre los invasores españoles gracias a sus inmunidades incorporadas. Los aztecas no eran sólo debilitados por la enfermedad, también se confundieron por lo que interpretaron como una fuerza divina a favor de los invasores. La viruela se extendió luego hacia el sur hasta la Incas en Perú y fue un factor importante en el éxito de la invasión de Pizarro unos años más tarde.

La viruela fue seguida por otras enfermedades como el sarampión y la difteria, las cuales provinieron de Europa a América del Norte. Por ello en algunas regiones, las poblaciones indígenas fueron reducidas a una décima parte de sus niveles anteriores. Entre 1519 y 1530 la población indígena de México se redujo de 30, 000, 000 a 3, 000, 000.

Una enfermedad que se extendió desde Asia a Europa fue la peste negra durante el siglo XIV, más exacto del año 1346 en adelante, y se estima que causó la muerte de aproximadamente un tercio de la población entre los años 1346 y 1350. Esta enfermedad se repitió periódicamente en diversas partes del continente durante más de 300 años. Luego se retiró luego gradualmente de Europa. En la última epidemia de peste negra en Francia (1720-1722), la mitad de la población de Marsella, el 60% de la población en las cercanías de Toulon, el 44% de la población de Arles y el 30% de la población de Aix y Aviñón murió, pero el epidemia no se extendió más allá de Provenza.

La propagación de enfermedades transmisibles ha sido con frecuencia una influencia importante en la historia. En el siglo XVIII, por ejemplo, hubo un fuerte crecimiento de la población en todo el mundo; la población de China aumentó de 150 millones en 1760 a 313 millones en 1794 y la población de Europa aumentó de 118 millones en 1700 a 187 millones en 1800. Son muchos los factores que intervienen en el crecimiento de la población, incluyendo cambios en la edad del matrimonio y mejoras tecnológicas que representan un aumento de los suministros de alimentos, pero estos factores no son suficiente para explicar el aumento de dicha población. Los estudios demográficos indican que una satisfactoria explicación requiere el reconocimiento de una disminución en la mortalidad causada por infecciones epidémicas periódicas. Esta disminución se produjo en parte a través mejoras en la medicina, pero una influencia más importante fue probablemente el hecho de que más personas desarrollan inmunidad frente a la infección [1].

Tal vez, la primera epidemia que debió examinarse, desde el punto de vista de la modelación matemática, fue la **gran plaga** de Londres (1665 – 1666). La plaga fue uno de una secuencia de ataques a partir del año 1346 de lo que llegó a ser conocido como la peste negra. Ahora se identifica como la peste bubónica, que en el siglo VI tenía invadido Europa, durante el reinado del Emperador Justiniano del Imperio Romano y continuaron durante más de tres siglos después de la peste negra. La gran plaga mató a cerca de un sexto de la población de Londres. Uno de los pocos “beneficios” de la plaga fue que causó que la Universidad de Cambridge fuese cerrada por dos años. Isaac Newton, que fue un estudiante en Cambridge en su momento, fue

enviado a su casa, y mientras estaba en su “exilio” tuvo uno de los períodos científicos más productivos que cualquier ser humano en la historia. Descubrió su ley de la gravitación, entre otras cosas, durante este período.

Uno de los rasgos característicos de la gran plaga fue que apareció de repente, creció con intensidad, y luego desapareció, dejando parte de la población sin tocar. Estas características se han observado en otras muchas epidemias, tanto de enfermedades mortales y de enfermedades cuyas víctimas se recuperan con inmunidad contra la reinfección.

En el siglo XIX, las invasiones recurrentes de cólera mataron a millones de personas en India. Mientras que de 1918 a 1919 la epidemia de gripe mató a más de 20 millones de personas en total, más de medio millón en Estados Unidos. Una de las preguntas que primero atrajo la atención de los científicos interesados en el estudio de la propagación de enfermedades transmisibles era, ¿por qué las enfermedades podrían desarrollarse repentinamente en una comunidad y luego desaparecer tan repentinamente sin infectar toda la comunidad?

En el siglo XX, hubo un progreso muy importante publicado en 1956 con los resultados del estudio de médicos británicos. Este fue la demostración de la relación causal entre fumar (tabaquismo) y el cáncer de pulmón [2].

Otras enfermedades transmisibles como el sarampión, la gripe o la tuberculosis, son un hecho de la vida moderna. El mecanismo de transmisión de infecciones es ahora conocida para la mayoría de las enfermedades. Generalmente, las enfermedades transmitidas por agentes virales, tales como la gripe, el sarampión, la rubéola (sarampión alemán), y la varicela, confieren inmunidad ante otra infección por esta misma enfermedad, mientras que las enfermedades transmitidas por bacterias, como la tuberculosis, la meningitis y la gonorrea, no confieren inmunidad [1].

Pero, enfermedades como la malaria, que no se transmiten directamente de humano a humano, pero si pueden tener varios vectores, que son agentes (generalmente insectos), infectados por los seres humanos y que luego transmiten la enfermedad a los mismos humanos. Por ejemplo el virus del Nilo Occidental tiene dos vectores, los mosquitos y aves. Para enfermedades de transmisión sexual, con una transmisión heterogénea (la transmisión es hombre-mujer, sin contemplar los casos hombre-hombre y mujer-mujer), tanto hombre como mujer son vectores para cualquier enfermedad de transmisión sexual y la enfermedad la transmiten los dos generos.

En 1918 la epidemia de gripe española provocó millones de muertos y la repetición de una importante epidemia de gripe es una posibilidad peligrosa, debido a la cantidad de muertes que produjo. En 2002 las epidemias tales como el SARS, el virus del Ébola y los brotes de gripe aviar fueron eventos de preocupación e interés para muchas personas.

La prevalencia y los efectos de muchas enfermedades en los países menos desarrollados son, probablemente, menos conocido, pero son de una importancia aún mayor. Cada año millones de personas mueren de sarampión, infecciones respiratorias, diarrea y otras enfermedades que se tratan con facilidad y no se considera peligrosa en el mundo occidental. Enfermedades como la malaria, el tifus, el cólera, la esquistoso-

miasis y la enfermedad del sueño son endémicas en muchas partes del mundo[1].

La ocurrencia de estas epidemias a lo largo de la historia despertó el interés de los científicos para comprender sus dinámicas de propagación, para lo cual han recurrido al uso de herramientas científicas para lograr su objetivo. Por ejemplo, el uso de las matemáticas ha sido de mucha utilidad para entender las dinámicas de propagación de enfermedades mediante la modelación matemática. Por lo que nuestro objetivo es proporcionar una introducción a la epidemiología matemática, incluyendo el desarrollo de modelos matemáticos para la propagación de las enfermedades, así como herramientas para su análisis. Los experimentos científicos generalmente están diseñados para obtener información y para probar hipótesis.

A veces se pueden obtener los datos de los informes de epidemias o de los niveles de enfermedad endémica, pero los datos pueden estar incompletos o no ser exactos. Además, los datos pueden contener suficientes irregularidades que plantean distintas interpretaciones, tales como si hay pruebas de comportamiento caótico. Por lo tanto, la estimación de parámetros y el modelo de ajuste son muy difíciles. Estas cuestiones revaloran los modelos matemáticos en epidemiología.

Los modelos matemáticos en epidemiología proporcionan la comprensión de los mecanismos subyacentes que influyen en la propagación de la enfermedad y, en el proceso, sugiere estrategias de control. Los modelos suelen identificar comportamientos que no son claros en datos experimentales, a menudo porque los datos son no reproducibles y el número de puntos de datos es limitado y sujeto a errores en la medición. Por ejemplo, uno de los resultados fundamentales en la epidemiología matemática es que la mayoría de los modelos epidémicos matemáticos, incluyendo los de un alto grado de heterogeneidad, exhiben un comportamiento “umbral”.

En los modelados matemáticos de transmisión de enfermedades, como en la mayoría de otros áreas de modelado matemático, siempre hay una compensación entre modelos sencillos, que omiten la mayoría de los detalles y sólo están diseñados para resaltar comportamientos cualitativos generales y modelos detallados que, generalmente son diseñados para situaciones específicas, incluyendo predicciones cuantitativas de corto plazo. Los modelos detallados son generalmente difíciles o imposibles de resolver analíticamente y por lo tanto su utilidad para fines teóricos es limitada, aunque su valor estratégico puede ser alto.

Muchos de los primeros avances en los modelados matemáticos de las enfermedades transmisibles se deben a los médicos de salud pública. En 1760 el primer resultado conocido en epidemiología matemática se debe a Daniel Bernoulli, quien fue un miembro de una famosa familia de matemáticos (ocho en tres generaciones) que habían sido entrenados como médicos. Escribió un pequeño tratado sobre la epidemia de la peste que en ese entonces se abatía sobre Europa. Las primeras contribuciones a la epidemiología matemática moderna son debido a P.D. En'ko entre 1873 y 1894, y como ya mencioné antes los fundamentos del enfoque de la epidemiología se basada en modelos compartimentales que fueron hechos por los médicos de salud pública, como Sir Ross, RA, WH Hamer, A. G. McKendrick y W.O. Kermack entre 1900 y 1935, junto con las importantes contribuciones, desde una perspectiva estadística, de J. Brownlee.

Un particular ejemplo, es el trabajo de Ross sobre la malaria. Quien fue galardonado con el segundo Premio Nobel de Medicina por su demostración de la dinámica de la transmisión de la malaria entre los mosquitos y los seres humanos [1]. Aunque su obra recibió una aceptación inmediata en la comunidad médica, su conclusión de que la malaria podría ser controlado, por el control de los mosquitos fue despedida con el argumento de que sería imposible eliminar completamente una región de mosquitos y que en cualquier caso los mosquitos no tardarían en volver a invadir la región. Ross también formuló un modelo matemático, el cual predecía que los brotes de malaria se podían evitar, si la población de mosquitos se reducía por debajo de un nivel crítico en el umbral, pruebas de campo apoyaron sus conclusiones y algunas veces las condujo a éxitos brillantes en el control de la malaria [1].

Mientras que, el proyecto Garki proporciona un contra ejemplo a las medidas de control que predijo el modelo matemático de Ross. Este proyecto trabajó para erradicar la malaria de una región, mediante el uso de insecticidas en los hogares, pero los mosquitos del exterior de los hogares han permitido que la transmisión de la malaria persista a pesar del uso extendido de insecticidas en los hogares. Sin embargo, las personas que se han recuperado de un ataque de la malaria tiene una inmunidad temporal cuando la campaña termina y pudiendo volverse a contagiar.

Con la finalidad de comprender el uso de herramientas matemáticas para el análisis de fenómenos físicos, químicos, biológicos, etc., presentamos la definición de modelo matemático.

Definición 1.1. *Un modelo matemático es una descripción, en lenguaje matemático, de un objeto que existe en un universo no-matemático.*

Lo que significa que se toma información sobre el objeto no-matemático, la más importante que identifique la dinámica de dicho objeto y se representa mediante el lenguaje matemático. Por ejemplo consideremos el siguiente problema sencillo.

Ejemplo 1.1. *Un hombre quiere cercar su terreno el cual tiene forma rectangular, maximizando el área total que pueda cubrir, ¿cuál es el área total que puede cercar, si tiene 155 metros de malla?*

Para generar el modelo, tomemos la información que nos proporcionan, como los metros de malla que tenemos, los cuales son 155, también, ocuparemos las fórmulas del área del rectángulo, la cual es

$$A(x, y) = xy.$$

Como lo único que podemos utilizar son los 155 metros de malla el terreno se debe ajustar a esa cantidad de contorno o perímetro, por lo que, formulamos la siguiente ecuación

$$2x + 2y = 155.$$

Con esto tenemos un modelo matemático sencillo en el cual podemos obtener áreas máximas dependiendo de qué tanta malla utilizaremos.

En los objetos no-matemáticos aparecen dinámicas (o comportamientos) que son difíciles de explicar. Al modelar con herramientas matemáticas, se tiene como fin dar una respuesta a esos comportamientos.

Todo modelo matemático, está determinado por las siguientes fases [11]:

- Construcción del modelo: se toma la información del objeto o fenómeno y se transforma al lenguaje matemático.
- Análisis del modelo: se estudia el modelo matemático propuesto.
- Interpretación del análisis matemático: se aplica los resultados matemáticos de manera apropiada al objeto no-matemático, es decir, la información matemática se utiliza para tener un mejor entendimiento del objeto no matemático.

Sin olvidar que el buen o mal funcionamiento de los modelos matemáticos, depende mucho de la precisión de la información con la que se elaboró, es decir, se tiene que describir lo más destacado del objeto. Cabe mencionar que en la modelación, lo realmente importante no es lo exacto del análisis hecho, sino la precisión con la que se elaboró el modelo matemático [3].

De manera particular, queremos aplicar los modelos matemáticos para el estudio de fenómenos epidemiológicos. Por tal motivo se presentan las siguientes definiciones.

Definición 1.2. *La epidemiología, es una disciplina científica que estudia la distribución, la frecuencia, los factores determinantes, las predicciones y control de los factores relacionados con la salud y enfermedades en las poblaciones.*

Por lo tanto, la epidemiología en sentido estricto, que podría denominarse humana, ocupa un lugar especial en la intersección entre las ciencias biomédicas y las ciencias sociales y aplica los métodos y principios de estas ciencias al estudio de la salud y la enfermedad en poblaciones humanas determinadas, pues se estudia cómo interactúan las personas cuando se presenta una enfermedad dentro de una población.

La epidemiología se basa en el método científico para la obtención de conocimientos, a través de los estudios epidemiológicos. Ante un problema de salud, y dados los datos disponibles sobre los problemas de salud, se formulan hipótesis, las cuales se traducen en una serie de actividades experimentales con el objetivo de saber cómo se origina la enfermedad.

Se realiza entonces un proyecto de investigación que comienza con la recolección de datos para su posterior análisis. De los resultados de esta investigación es posible obtener conocimientos que servirán para realizar recomendaciones de salud pública, pero también para generar nuevas hipótesis de investigación.

La epidemiología, se divide a su vez en varias ramas, las cuales son:

Epidemiología analítica: Busca, mediante la observación o la experimentación, establecer posibles relaciones causales entre “factores” a los que se exponen poblaciones y las enfermedades que presentan. El estudio de esta rama de la epidemiología

son los factores de riesgo, cuyo resultado es la probabilidad de que una persona pueda contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. Podemos distinguir dos tipos: riesgo absoluto y riesgo relativo [4].

Riesgo absoluto: mide los nuevos casos que provocó la enfermedad en la población total.

Riesgo relativo: compara la frecuencia con que ocurre el daño entre los que tienen mayor probabilidad de contraer una enfermedad y los que no la tienen.

Epidemiología experimental: Busca, mediante el control de las condiciones del grupo a estudiar, sacar conclusiones más complejas que con la mera observación no son deducibles.

Ecoepidemiología: Busca, mediante herramientas ecológicas, estudiar integralmente cómo interaccionan los factores ambientales con las personas y poblaciones en los medios que los rodean y cómo ello puede influir en la evolución de enfermedades que se producen como consecuencia de dicha interacción [4].

La epidemiología es parte importante de la salud pública y contribuye a:

- Definir los problemas e inconvenientes de salud importantes de una comunidad.
- Describir la historia natural de una enfermedad.
- Descubrir los factores que aumentan el riesgo de contraer una enfermedad (su etiología).
- Predecir la tendencia de una enfermedad.
- Determinar si la enfermedad o problema de salud es prevenible o controlable.
- Determinar la estrategia de intervención (prevención o control) más adecuada.
- Probar la eficacia de las estrategias de intervención.
- Cuantificar el beneficio conseguido al aplicar las estrategias de intervención sobre la población.
- Evaluar los programas de intervención.
- La medicina moderna, especialmente la mal llamada medicina basada en la evidencia (medicina factual o medicina basada en estudios científicos), está basada en los métodos de la epidemiología.

Las bases de la epidemiología moderna fueron sentadas por Girolamo Fracastoro (Verona, 1487 – 1573) en sus obras *De sympathia et antipathia rerum* (“Sobre la simpatía y la antipatía de las cosas”) y *De contagione et contagiosis morbis, et eorum curatione* (“Sobre el contagio y las enfermedades contagiosas y su curación”), estas fueron publicadas en Venecia en 1546, donde Fracastoro expone sucintamente sus ideas sobre el contagio y las enfermedades transmisibles.

Se considera al inglés John Graunt (1620 – 1674), quien publicó en 1662 el libro “Natural and Political Observations Made upon the Bills of Mortality -sobre Londres-”, uno de los precursores de la epidemiología y de la demografía.

The Table of CASUALTIES.

| The Year of our Lord | 1647 | 1648 | 1649 | 1650 | 1651 | 1652 | 1653 | 1654 | 1655 | 1656 | 1657 | 1658 | 1659 | 1660 | 1661 | 1662 | 1663 | 1664 | 1665 | 1666 | 1667 | 1668 | 1669 | 1670 | 1671 | 1672 | 1673 | 1674 | |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| Sick and Still-born | 335 | 370 | 377 | 551 | 380 | 381 | 386 | 433 | 483 | 418 | 463 | 467 | 431 | 544 | 489 | 450 | 410 | 445 | 500 | 475 | 507 | 523 | 1701 | 2005 | | | | | |
| Small Pox | 1140 | 884 | 751 | 770 | 1038 | 1212 | 824 | 974 | 743 | 393 | 369 | 1170 | 1093 | 570 | 712 | 661 | 671 | 704 | 623 | 706 | 714 | 747 | 747 | 2814 | | | | | |
| Typhus and Suddenly | 68 | 74 | 64 | 74 | 100 | 113 | 118 | 84 | 84 | 102 | 113 | 118 | 91 | 67 | 23 | 36 | 17 | 24 | 35 | 28 | 35 | 28 | 75 | 85 | | | | | |
| Small Pox | 4 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 3 | 8 | 13 | 5 | 10 | 13 | 0 | 4 | 4 | 4 | 54 | 74 | | | | | |
| Small Pox | 3 | 0 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| Small Pox | 153 | 170 | 201 | 280 | 325 | 200 | 384 | 165 | 364 | 364 | 315 | 346 | 251 | 449 | 435 | 352 | 345 | 174 | 512 | 344 | 330 | 330 | 157 | 1400 | | | | | |
| Small Pox | 5 | 0 | 10 | 5 | 11 | 2 | 5 | 7 | 10 | 5 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 | 7 | 5 | 4 | 3 | 12 | 3 | 25 | 19 | | | | | | |
| Small Pox | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | |
| Small Pox | 24 | 29 | 31 | 21 | 31 | 53 | 30 | 27 | 73 | 31 | 24 | 35 | 63 | 51 | 30 | 14 | 23 | 28 | 27 | 30 | 24 | 30 | 85 | 112 | | | | | |
| Small Pox | 60 | 28 | 54 | 41 | 65 | 51 | 71 | 44 | 81 | 10 | 17 | 73 | 65 | 0 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 74 | 70 | | | | | |
| Small Pox | 161 | 100 | 114 | 127 | 200 | 211 | 151 | 192 | 177 | 201 | 230 | 215 | 120 | 194 | 150 | 157 | 111 | 171 | 132 | 143 | 161 | 210 | 590 | 660 | | | | | |
| Small Pox | 1369 | 1254 | 1065 | 990 | 1123 | 1280 | 1050 | 1343 | 1089 | 393 | 369 | 1170 | 1093 | 570 | 712 | 661 | 671 | 704 | 623 | 706 | 714 | 747 | 747 | 2814 | | | | | |
| Small Pox | 103 | 71 | 85 | 82 | 74 | 101 | 84 | 101 | 85 | 110 | 123 | 129 | 116 | 107 | 48 | 57 | 51 | 55 | 45 | 54 | 50 | 57 | 174 | 207 | | | | | |
| Small Pox | 2453 | 2002 | 1783 | 1655 | 1502 | 2410 | 2230 | 2600 | 1842 | 757 | 660 | 2082 | 1444 | 1827 | 1910 | 1711 | 1797 | 1754 | 1955 | 2000 | 1427 | 157 | 1500 | | | | | | |
| Small Pox | 484 | 401 | 530 | 403 | 569 | 655 | 600 | 525 | 704 | 1027 | 807 | 841 | 741 | 1031 | 52 | 87 | 15 | 21 | 22 | 36 | 418 | 709 | 490 | 1734 | | | | | |
| Small Pox | 185 | 434 | 444 | 505 | 444 | 564 | 517 | 704 | 460 | 704 | 631 | 813 | 846 | 972 | 335 | 383 | 379 | 280 | 160 | 250 | 319 | 350 | 1440 | 1718 | | | | | |
| Small Pox | 47 | 40 | 30 | 27 | 40 | 50 | 57 | 20 | 43 | 49 | 61 | 60 | 57 | 45 | 45 | 33 | 28 | 34 | 37 | 31 | 31 | 45 | 130 | 147 | | | | | |
| Small Pox | 0 | 17 | 22 | 40 | 24 | 42 | 19 | 21 | 19 | 22 | 20 | 15 | 7 | 15 | 19 | 13 | 15 | 15 | 13 | 11 | 11 | 62 | 51 | | | | | | |
| Small Pox | 3 | 0 | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 1 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 5 | 3 | 10 | 7 | 3 | 3 | 0 | 0 | 107 | 201 | 1641 | | | | | |
| Small Pox | 110 | 400 | 1290 | 124 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | 1279 | | | | | |
| Small Pox | 18 | 20 | 19 | 15 | 21 | 20 | 20 | 19 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | | | | | |
| Small Pox | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | |
| Small Pox | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | | |
| Small Pox | 11 | 13 | 14 | 17 | 17 | 14 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | | | | | |
| Small Pox | 11 | 10 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | 12 | 11 | | | | | |
| Small Pox | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | | | | | |

Figura 1.1: Hoja donde Graunt describe la mortalidad de algunas enfermedades. Figura tomada de [5].

Sin embargo, es John Snow (1813 – 1858), a quien se considera el precursor de la epidemiología contemporánea, ya que formuló la hipótesis de la transmisión del cólera por el agua y lo demostró confeccionando un mapa de Londres, en donde un reciente brote epidémico había matado más de 500 personas en un período de 10 días. Lo que Snow hizo fue que marcó en el mapa los hogares las personas que habían muerto. La distribución mostraba que todas las muertes habían ocurrido en el área de Golden Square. La diferencia clave entre este distrito y el resto de Londres era el origen del agua potable. La compañía de agua que suministraba al vecindario de Golden Square extraía el agua de una sección del Támesis especialmente contaminado. Cuando se cambió el agua y comenzó a extraerse río arriba, de una zona menos contaminada, cedió la epidemia de cólera.

Entre los precursores de la modelación matemática está Rene Descartes, quien fue matemático y filósofo. Descartes mantenía la idea de que utilizando las matemáticas como herramienta, se puede construir una teoría con todas las ciencias unificadas. Descartes trabajó en distintos campos, en especial en la fisiología, en la cual presenta una explicación matemática para las funciones fisiológicas. Propuso modelos que fueron poco rigurosos y les faltaba fundamentación en experimentos y, por lo tanto, con un gran número de errores. Debido a esto, hizo referencia a la siguiente frase, “los modelos son errores, pero mucho de ellos son útiles”.

En el campo de la biología, encontramos a Federico Engels, que lamentó que las matemáticas estuvieran poco incluidas en la biología, pues en su obra “Dialéctica de

la Naturaleza,” aparece el siguiente testimonio: “Biología = 0”. Mencionaba que era muy difícil encontrar, en esta época, alguna aplicación a la biología [6].

La modelación matemática ha sido utilizada por los matemáticos aplicados, como un proceso dinámico, que les ayuda a entender cierto problema de interés en física, química, biología, entre otras áreas [7].

En epidemiología, cuando se construye un modelo matemático, en ocasiones se puede obtener la solución analítica del modelo, o aproximar dicha solución, pero lo que más interesa es el comportamiento cualitativo del fenómeno que se esté estudiando con el modelo, y en el tiempo que éste pueda durar [1].

Para modelar el comportamiento de la propagación de una enfermedad, se pueden utilizar varias técnicas y herramientas matemáticas, tales como modelos discretos, continuos, determinísticos, estocásticos, ecuaciones diferenciales parciales, ecuaciones integro-diferenciales, ecuaciones con retardo, entre otras, pero este trabajo está enfocado en el uso de las ecuaciones diferenciales ordinarias.

Para entender la manera de modelar un fenómeno con ecuaciones diferenciales ordinarias, en esta sección daremos la definición de los conceptos necesarios para generar un modelo matemático.

Definición 1.3. *Los sistemas dinámicos sobre E es un mapeo de clase C^1*

$$\Phi : \mathbb{R} \times E \rightarrow E$$

donde E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y si $\Phi_t(x) = \Phi(t, x)$, entonces Φ_t satisface

- (i) $\Phi_0(x) = x$ para todo $x \in E$ y
- (ii) $(\Phi_t \circ \Phi_s)(x) = \Phi_{t+s}(x)$ para todo $s, t \in \mathbb{R}$ y $x \in E$ [8].

Por ejemplo, el siguiente sistema dinámico de depredador-presa.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \alpha x - \beta xy, \\ \dot{y} &= \beta xy - \gamma y. \end{aligned}$$

Nuestros parámetros internos o variables de estado x, y , representan al número de presas y al número de depredadores respectivamente, utilizamos a los sistemas dinámicos, para representar como el número de presas y depredadores cambian al paso del tiempo. Cuando estamos hablando de enfermedades, los sistemas dinámicos nos van a representar matemáticamente la dinámica de la propagación de la enfermedad.

Definición 1.4. *Una ecuación diferencial ordinaria de orden m ($m > 0$) es una expresión de la forma*

$$F \left(t, x, \frac{dx}{dt}, \frac{d^2x}{dt^2}, \dots, \frac{d^m x}{dt^m} \right) = 0,$$

donde $t \in \mathbb{R}$ y $F : I \times V \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^{n(m+1)} \rightarrow \mathbb{R}^n$ es una función [9].

Por ejemplo la ecuación diferencial de la curva logística,

$$\dot{x} = rx \left(1 - \frac{x}{k}\right).$$

Ésta ecuación diferencial, se utiliza para modelar el crecimiento de una población, sin embargo ésta no puede sobrepasar un determinado límite.

Son muchas las cuestiones de interés para los médicos de salud pública que se enfrentan a una posible epidemia. Por ejemplo, ¿qué tan grave será una epidemia?, ¿cuántas personas se verán afectadas y requerirán un tratamiento?, ¿Cuál es el número máximo de personas que necesitan atención en un momento determinado?, ¿cuánto tiempo durará la epidemia?, ¿cuántas personas en cuarentena hacen que se reduzca la gravedad de la epidemia?, estas son algunas de las preguntas que se quieren estudiar con la ayuda de los modelos [1].

A continuación veremos algunos modelos básicos, que describen el comportamiento de enfermedades y también, más adelante veremos otro tipo de herramientas para modelar en epidemiología.

1.2 Terminología

En esta sección daremos la notación que estaremos utilizando en las siguientes secciones, utilizaremos T para denotar a la unidad del tiempo y la unidad de la población por P .

- S : Número de individuos susceptibles. La variable S tiene unidades de población, la cual denotaremos por P .
- I : Número de individuos infectados. La variable I tiene unidades de población, la cual denotaremos por P .
- R : Número de individuos recuperados. La variable R tiene unidades de población, la cual denotaremos por P .
- E : Número de individuos en periodo de incubación. La variable E tiene unidades de población, la cual denotaremos por P .
- N : Población total.
- β : Tasa de contagio de la enfermedad. Tiene unidades de $\frac{1}{PT}$. β es calculada como el producto del número de contactos por la proporción de estos que son infectivos.
- γ : Tasa de recuperación de la enfermedad. Tiene unidades de $\frac{1}{T}$ y es tal que $\frac{1}{\gamma}$ es el tiempo promedio que dura la enfermedad.
- μ : Tasa de muerte natural de los individuos. Al igual que γ , también tiene unidades de $\frac{1}{T}$, pero $\frac{1}{\mu}$ es el tiempo promedio de vida.

- θ : Tasa de pérdida de inmunidad en individuos recuperados. Tiene unidades de $\frac{1}{T}$ y es tal que $\frac{1}{\theta}$ tiempo promedio en el que se pierde la inmunidad.
- ϵ : Tasa de incubación de la enfermedad en los individuos. Al igual que en las anteriores, también tiene unidades de $\frac{1}{T}$, y tal que $\frac{1}{\epsilon}$ es el tiempo promedio de incubación.

Cada una de las expresiones \dot{S} , \dot{I} , \dot{E} y \dot{R} representan el cambio con respecto al tiempo en cada una de las clases susceptibles, infectados, en incubación y recuperación, respectivamente. Las unidades de cada clase son $\frac{P}{T}$. Dependiendo de qué fenómeno se esté modelando, las unidades de los parámetros se ajustan para hacer más realista el modelo.

1.3 Tipos de modelos

En esta sección daremos una descripción de los modelos más usuales en la modelación de epidemias, así como algunas enfermedades que se puede describir con dicho modelo.

Entre los tipos de modelos que se utilizan para estudiar la propagación de una enfermedad causada por un agente infeccioso, están los modelos SIR, SIS, SIRS, SEIR.

1.3.1 Modelo SIR

Para conocer la estructura de este tipo de modelos, primero partiremos de los escoceses William Kermack (químico) y Anderson McKendrick (médico), los cuales eran aficionados a la matemática. Desarrollaron las ideas pioneras de Ross y propusieron, en 1927, el que se convertiría en el padre de todos los modelos epidemiológicos “clásicos”: el modelo *SIR*. Estos modelos están basados en la división de la población en categorías, de acuerdo a su estado infeccioso.

En un modelo *SIR* se considera que los individuos pertenecen a alguna de las siguientes categorías: susceptibles (*S*), infectados (e infecciosos, *I*) o recuperados (e inmunes, *R*).

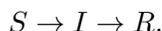
Las transiciones entre estos estados, están controlados por fenómenos tanto epidemiológicos como sociales. Los individuos en estado susceptible pueden contagiarse por contacto con individuos en estado infeccioso, pasando del estado *S* al *I*. A su vez, los infecciosos se recuperan, pasando al estado *R*. Eventualmente, si se pierde la inmunidad, los *R* realimentan el estado *S*. El balance entre la velocidad a la cual ocurren estos dos procesos determina la evolución de la epidemia. Usualmente se comprime todo el fenómeno en términos de un único parámetro, el número reproductivo básico, el cual se define como el número de casos secundarios, que puede provocar un individuo infectado en el periodo que éste dura infeccioso [1]. El número reproductivo básico guarda la información sobre el comportamiento de la epidemia en todos estos modelos. A medida que la infección se va propagando la cantidad de susceptibles disminuye, de manera que para la infección se le es cada vez más difícil

propagarse, eventualmente la enfermedad empieza a decaer y finalmente se extingue [10].

Si consideramos el tamaño de la población total como N y dicha población dividida en compartimientos tal que $N = S + I + R$, es necesario contar con un conjunto de ecuaciones que nos describan cómo cambian los tamaños de la población en cada compartimiento. Por lo tanto las soluciones de estas ecuaciones producirán, en particular, el tamaño del compartimiento infeccioso en el tiempo t . Una parte de la curva de $I(t)$ debe tener un gran parecido con curvas epidémicas observadas si se trata de un modelo razonable. El número de individuos en cada compartimiento deben ser enteros, ya que se trabaja con número de personas, pero si el tamaño de la población inicial N es suficientemente grande, podemos tratar S , I y R como variables continuas y expresar nuestro modelo, en términos de un sistema de ecuaciones diferenciales.

Kermack y McKendrick establecieron los siguientes postulados básicos para construir su modelo:

- a) La enfermedad que iban a estudiar debía ser viral o bacteriana y ser transmitida por contacto directo de persona a persona.
 - b) Al inicio de la epidemia, solamente una fracción de la población era contagiosa.
 - c) La población será una población cerrada y, a excepción de las pocas personas inicialmente enfermas, todas las demás eran susceptibles a enfermarse.
 - d) El individuo sufre el curso completo de la enfermedad para al final recuperarse (sanar), adquiriendo inmunidad o morir.
 - e) La población total de personas sería constante y sin dinámica demográfica.
- En este tipo de modelo tiene un flujo de transmisión de la siguiente manera:



El modelo SIR nos permite estudiar las enfermedades, tales como varicela, sarampión entre otras [11].

Además, Kermack y McKendrick propusieron las siguientes ecuaciones diferenciales, las cuales describen el modelo de la epidemia de peste que sufrió la india en 1906:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I, \\ \dot{R} &= \gamma I.\end{aligned}$$

En este caso, la velocidad de transmisión (per cápita) es β y la tasa de recuperación es γ (por lo que el período medio de infecciosidad es de $\frac{1}{\gamma}$). Pero observe que podemos trabajar con un número de ecuaciones menor, ya que la variable R no aparece en las otras ecuaciones diferenciales y por tal motivo podemos obtenerla al resolver la ecuación $N = S + I + R$.

Ahora, si consideramos que toda la población es susceptible inicialmente ($S(0) = N$), y si se introduce un individuo infectado a dicha población, se espera que éste infecte a otros individuos a una tasa de βN , durante el periodo de infectividad $\frac{1}{\gamma}$. Así, este primer individuo infectado se espera que genere R_0 nuevas infecciones. R_0 se llama el número reproductivo básico y es sin duda la más importante cantidad a tener en cuenta al analizar cualquier modelo para una epidemia de una enfermedad infecciosa. En particular, R_0 determina si una epidemia puede ocurrir en absoluto. Si queremos que no ocurra una epidemia, R_0 no debe ser mayor a uno. Esto tiene sentido intuitivo, ya que si cada individuo transmite la infección a un promedio de menos de un individuo, el número de casos debe disminuir con el tiempo.

También, en el modelo podemos introducir nacimientos y muertes de la población que se esté analizando a lo largo de un tiempo t , por lo que hay una renovación de individuos susceptibles a la enfermedad, algunos individuos mueren por la enfermedad o causa natural, luego de un tiempo t serán recobrados en la clase de los susceptibles.

Si ampliamos el modelo SIR incluyendo una tasa κ , la cual puede describir nacimientos, migración, entre otras y una tasa de mortalidad natural μ (per cápita), podemos escribir las ecuaciones de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI - \mu S + \kappa, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R.\end{aligned}$$

Cada uno de los términos de este sistema tiene su interpretación biológica: βSI es la proporción de individuos susceptibles que se contagian de la enfermedad al estar en contacto con los individuos infecciosos. κ representa los nacimientos y para este modelo, todos los nuevos miembros nacen susceptibles. μS es la proporción de individuos susceptibles que mueren a causa natural, γI es la proporción de individuos infectados que se recuperan de la enfermedad, μI es la proporción de individuos infectados que mueren a causa natural.

La escala de tiempo para los cambios sustanciales en las tasas de natalidad (décadas) es generalmente mucho más tiempo que una epidemia de sarampión (unos meses), por lo que vamos a suponer que el tamaño de la población es constante (por lo tanto $\kappa = \mu N$, por lo que en realidad sólo hay uno nuevo parámetro en las ecuaciones anteriores y lo podemos considerar como κ).

También, podemos demostrar que el equilibrio $(N, 0)$, los cuales los obtendremos a partir de igualar el campo vectorial a cero, es decir,

$$\begin{aligned}-\beta SI - \mu S + \kappa &= 0, \\ \beta SI - \gamma I - \mu I &= 0, \\ \gamma I - \mu R &= 0,\end{aligned}$$

es globalmente asintóticamente estable, es decir, todas las soluciones con condiciones iniciales $S(0) > 0$ y $I(0) > 0$, convergen a este equilibrio.

1.3.2 Modelo SIS

Otro tipo de modelo que se utiliza en el área de la modelación en epidemiología es el modelo SIS, el cual es una simplificación del modelo SIR, puesto que en el modelo SIS no se adquiere inmunidad, es decir, no hay una clase de recuperados. En este tipo de modelos, los individuos que se recuperan de la infección pueden adquirirla de nuevo.

La dinámica de la infección en las enfermedades que se pueden modelar mediante este tipo de modelos (SIS), es de la forma:

$$S \rightarrow I \rightarrow S.$$

Esto es, que podemos ser susceptibles a la enfermedad, infectarnos de ella y curarnos, después de un determinado tiempo poder adquirirla de nuevo.

Algunas variantes que se les pueden hacer a los modelos SIS son, por ejemplo, al igual que en modelo SIR añadir hipótesis como nacimientos y muerte natural en las poblaciones. Con estos cambios, el modelo toma la forma siguiente:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI + \mu(N - S) + \gamma I, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I - \mu I.\end{aligned}$$

En este modelo se pueden estudiar enfermedades como la gripe común. De igual manera que el modelo anterior, cada uno de los términos del sistema, susceptibles e infectados, tienen el mismo significado.

1.3.3 Modelo SIRS

Este modelo también es una extensión del modelo SIR, en el cual, una vez recuperado de la enfermedad, el individuo tiene un tiempo de inmunidad contra la enfermedad y la va perdiendo conforme al tiempo, hasta volverse de nuevo un individuo susceptible.

La transmisión de la enfermedad es la siguiente:

$$S \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow S.$$

En este tipo de modelo se pueden estudiar enfermedades como el dengue, y el sistema es de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI + \mu(N - S) + \theta R, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R - \theta R.\end{aligned}$$

A diferencia de los modelos anteriores en este se agrega el término θR el cual es la proporción de individuos, que después de un tiempo vuelven a ser individuos susceptibles.

1.3.4 Modelo SEIS

Este modelo se considera a una nueva clase de individuos E , que son aquellos que están infectados, pero no transmiten la enfermedad, ya que los virus o bacterias que provocan la enfermedad necesitan un periodo de incubación. Además, cuando un individuo es infectado, jamás obtiene inmunidad, entonces la transmisión de las clases es:

$$S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow S.$$

Las enfermedades que presentan este tipo de comportamientos y que pueden ser modeladas con este tipo de modelos son la rabia, gonorrea, clamidia, entre otras. El siguiente sistema ejemplifica la estructura que tienen los modelos SEIS:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \kappa - \beta SI - \mu S + \gamma I, \\ \dot{E} &= \beta SI - (\epsilon + \mu)E, \\ \dot{I} &= \epsilon E - (\gamma + \mu)I.\end{aligned}$$

Incluimos un término κ el cual será la tasa promedio de nacimientos y además en esta nueva clase E , se encuentran los términos ϵE y μE que representan la proporción de individuos en estado de incubación que salen de la clase de incubación y muerte natural, respectivamente.

1.3.5 Modelo SEIR

Este modelo es un derivado del modelo SEIS, pero con un simple cambio. Ahora, al momento de salir de la clase de los infectados, los individuos pasan a la clase de recuperados.

El cambio de clase de los individuos es el siguiente[6]:

$$S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R.$$

Y sus ecuaciones diferenciales resultan:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \kappa - \beta SI - \mu S, \\ \dot{E} &= \beta SI - (\epsilon + \mu)E, \\ \dot{I} &= \epsilon E - (\gamma + \mu)I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R.\end{aligned}$$

De la misma manera, los términos de este modelo representan lo mismo que los que hemos utilizando en los anteriores modelos [11].

1.4 Otras herramientas utilizadas para modelar enfermedades epidemiológicas

Además de las ecuaciones diferenciales ordinarias, hay otras herramientas que permiten modelar la propagación de enfermedades infecciosas. En esta sección presentamos las definiciones de algunas de estas herramientas, así como algunos ejemplos donde se aplican éstas. Tales herramientas son: ecuaciones diferenciales parciales, ecuaciones en diferencias, ecuaciones estocásticas, entre otras, teniendo en cuenta que no son las únicas herramientas para modelar.

Primero, veremos las ecuaciones diferenciales parciales, por lo que veremos cuál es su definición, y algún ejemplo de un modelo con ellas.

Definición 1.5. *Una ecuación diferencial parcial (EDP) es una ecuación que involucra una función escalar $u = u(x, t)$ y sus derivadas parciales. Esto es, una ecuación diferencial parcial se define como*

$$F(x, t, u, u_x, u_t, u_{xx}, u_{xt}, \dots) = 0,$$

donde, F es una función escalar con dominio en \mathbb{R}^n , y u_x denota la derivada parcial de u respecto a la variable x , y u_{xt} la segunda derivada parcial respecto a la variable x y luego respecto a t [12].

Las ecuaciones diferenciales parciales se utilizan para modelar varios fenómenos en los cuales queremos analizar u observar alguna de las características que presente el fenómeno sin que se altere alguna de las otras características, por ejemplo modelar el cambio del volumen de un paralelogramo sin que el área del paralelogramo cambie.

Las ecuaciones en derivadas parciales se emplean en la formulación matemática de procesos de la física y otras ciencias que suelen estar distribuidos en el espacio y el tiempo. Problemas típicos son la propagación del sonido o del calor, la electrostática, la electrodinámica, la dinámica de fluidos, la elasticidad, la mecánica cuántica y muchos otros.

Un ejemplo de un modelo con derivadas parciales es la extensión espacial de la rabia en zorros en Europa continental, en la cual las ecuaciones para este modelo son:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} S(t, x) &= -KS(t, x)I(t, x), \\ \frac{\partial}{\partial t} I(t, x) &= D \frac{\partial^2}{\partial x^2} I(t, x) + KS(t, x)I(t, x) - \mu I(t, x), \end{aligned}$$

donde:

- K = coeficiente de transmisión,
- μ^{-1} = tiempo promedio de vida de un zorro,
- D = coeficiente de difusión = $\frac{A}{k}$,
- k = tiempo promedio que un zorro sale de su territorio,
- A = área promedio del territorio típico del zorro [1].

Otro tipo de herramienta son las ecuaciones en diferencia, las cuales son ecuaciones algebraicas donde la incógnita es una sucesión, de manera que en la ecuación aparecen varios términos de la sucesión. El análisis de este tipo de ecuaciones es semejante al análisis hecho para las ecuaciones diferenciales. Las ecuaciones en diferencias son muy útiles, puesto que cuando observamos datos sobre una enfermedad, lo que obtenemos son cantidades discretas; por ejemplo, en una enfermedad podemos observar el número de infectados que ocurrieron en el periodo que se presentó dicha enfermedad.

Definición 1.6. *Una ecuación en diferencias es una expresión del tipo:*

$$G(n, f(n), f(n+1), \dots, f(n+k)) = 0, \forall n \in \mathbb{Z};$$

donde f es una función definida en \mathbb{Z} [13].

Las ecuaciones en diferencias evolucionan en un número finito de pasos, mientras que una ecuación diferencial da un número infinito de pasos infinitesimales.

A continuación un ejemplo de un modelo con ecuaciones discretas:

La expresión general de la relación de recurrencia que describe el modelo de crecimiento exponencial es:

$$P_{n+1} = KP_n.$$

Su solución es:

$$P_n = K^n P_0, \text{ con } n = 0, 1, 2, \dots$$

donde P_0 es la población inicial y K una constante positiva denominada constante de crecimiento.

Observamos que si $K > 1$, el tamaño de la población siempre es creciente. Esta situación no es realista en términos biológicos (por limitaciones de alimento o de hábitat). Modelos que incluyen estas limitaciones son: el modelo logístico o la curva de reclutamiento de Beverton-Holt [14].

Ahora veamos las ecuaciones diferenciales estocásticas que también son utilizada para la modelación de enfermedades pero, para su estudio es necesario conocer varios elementos probabilísticos, los cuales le presentamos enseguida.

Definición 1.7. *Un movimiento Browniano estándar unidimensional, es un proceso estocástico $\{B_t : t \geq 0\}$ tal que*

- a) $B_0 = 0$ casi seguramente.
- b) Las trayectorias $t \mapsto B_t$ son continuas.
- c) El proceso tiene incrementos independientes.
- d) Las variables $B_t - B_s$ tiene distribución $N(0, t - s)$ para $0 \leq s < t$.

Ahora con esta propiedad podemos pasar a lo siguiente.

Definición 1.8. *Una ecuación diferencial estocástica es una ecuación de la forma*

$$dX_t = b(t, X_t)dt + \sigma(t, X_t)dB_t, \quad (1.1)$$

definida para valores de t en un intervalo $[0, T]$, y con condición inicial la variable aleatoria X_0 que se asume \mathcal{F}_0 -medible e independiente del movimiento Browniano.

La incógnita de esta ecuación es el proceso X_t . Los coeficientes $b(t, x)$ y $\sigma(t, x)$ son funciones reales definidas sobre $[0, T] \times \mathbb{R}$, y se conocen como los coeficientes de tendencia (driften en inglés o también derivada en español) y de difusión, respectivamente.

La ecuación diferencial (1.1) se interpreta como la ecuación integral,

$$X_t = X_0 + \int_0^t b(s, X_s)ds + \int_0^t \sigma(s, X_s)dB_s,$$

en donde la primera es una integral de Riemann, mientras que la segunda es una integral estocástica de Itô. El proceso de solución se puede interpretar como el estado de un sistema que evoluciona de manera determinista gobernado por la parte no aleatoria de la ecuación, pero perturbado por un ruido aditivo dado por la integral estocástica. A un proceso de la forma (1.1) se le llama proceso de Itô los cuales tienen la forma de una derivada de la cadena, pero en la forma estocástica y para que esta ecuación tenga alguna solución se deben imponer condiciones en los coeficientes.

De manera análoga al caso determinista, existen teoremas básicos de existencia y unicidad para ecuaciones diferenciales estocásticas, que establecen condiciones de regularidad para los coeficientes b y σ , bajo las cuales la ecuación $dX_t = b(t, X_t)dt + \sigma(t, X_t)dB_t$ tiene solución única [15].

Otras herramientas para la modelación en epidemiología son las ecuaciones integro-diferenciales, las cuales son,

Definición 1.9. *Una ecuación integro-diferencial es una función de la forma,*

$$\frac{\partial x(t, s)}{\partial t} = c(t, s)x(t, s) + \int_a^b k(t, s, \sigma)x(t, \sigma)d\sigma + f(t, s),$$

donde $c : J \times [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$, $k : J \times [a, b] \times [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ y $f : J \times [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ son funciones donde J es un intervalo acotado o no; la función x es desconocida [16].

Otra herramienta, que se asemeja más a la realidad son las ecuaciones diferenciales con retardos, las cuales se definen por,

Definición 1.10. *Una ecuación diferencial con retardo es una función de la forma,*

$$\dot{x} = F(t, x(t), x(t - \tau)),$$

donde $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$ [17].

Con esto, pasaremos al siguiente capítulo, donde desarrollaremos la herramienta más importante que utilizaremos para analizar el modelo epidemiológico que se desarrollará más adelante.

CAPÍTULO 2

Número reproductivo básico

En este capítulo, estudiaremos uno de los conceptos más importantes en epidemiología, R_0 , el cual es un parámetro umbral que nos permite saber del potencial con el cual progresa una enfermedad infecciosa en una población.

Estudiaremos cómo calcular dicho parámetro para una enfermedad infecciosa. Para ello utilizaremos distintas técnicas de obtenerlo.

Las raíces del concepto del número reproductivo básico pertenecen a los trabajos de Alfred Lotka, Ronald Ross y otros, aunque su primera aplicación moderna se debe a George Mcdonald en 1952, cuando construyó modelos matemáticos para la propagación de la malaria [20].

Definición 2.1. *Número reproductivo básico R_0 , es el número de infecciones secundarias que produce un individuo infeccioso durante su periodo de infecciosidad al ser introducido en una población totalmente susceptible.*

La figura 2.1 nos muestra, de manera gráfica, una interpretación del significado del número reproductivo básico R_0 .

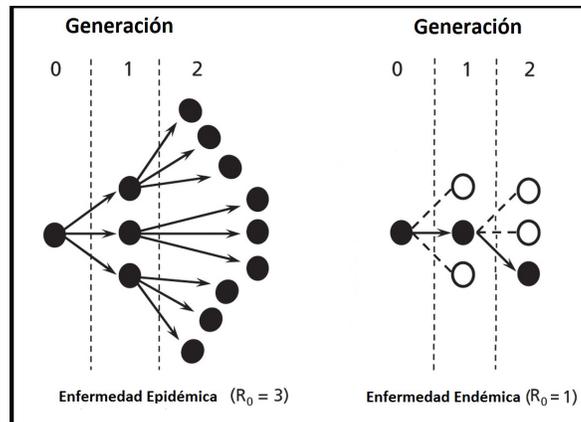


Figura 2.1: Representación gráfica de número reproductivo básico. Figura tomada de [18].

En la figura 2.1, consideremos una enfermedad que, en promedio, un individuo transmite la enfermedad a tres personas (lado izquierdo de la figura 2.1. Cuando

concluye la generación cero (individuo infectado), en promedio, cualquier individuo en esta generación infecta a tres personas, la generación concluye cuando el individuo se recupera de la enfermedad. Cuando está en la generación uno, existen tres individuos infectados que a su vez pueden infectar a tres individuos susceptibles a la enfermedad y así sucesivamente. Si se dejan pasar las generaciones suficientes, se espera que en un determinado momento toda la población esté infectada. Sin embargo existirán individuos que no se hayan infectado, pero son una cantidad muy pequeña comparado con la población infectada.

Por otro lado, en la parte derecha de la figura 2.1, se puede observar que si tenemos una enfermedad con un número reproductivo básico que sea uno, la enfermedad que transmite un individuo en la generación cero a la generación uno, solamente puede infectar a un individuo en el tiempo que dura infectado, este a su vez puede infectar a solo otro individuo en la siguiente generación y así sucesivamente; entonces podremos ver que la enfermedad podrá transmitirse en la población, pero no provocará una epidemia. Lo que ocasionará que en una determinada generación la enfermedad ya no se pueda transmitir fácilmente y la enfermedad desaparezca, a este tipo de enfermedades se les llama enfermedades endémicas.

Entonces, ¿qué es el R_0 ? Supongamos que me he infectado, intuitivamente, R_0 es el número de personas que puedo infectar en una población de puros individuos susceptibles, mientras estoy infectado. En la figura 2.2, podemos observar algunos números reproductivos básicos aproximados de algunas enfermedades.

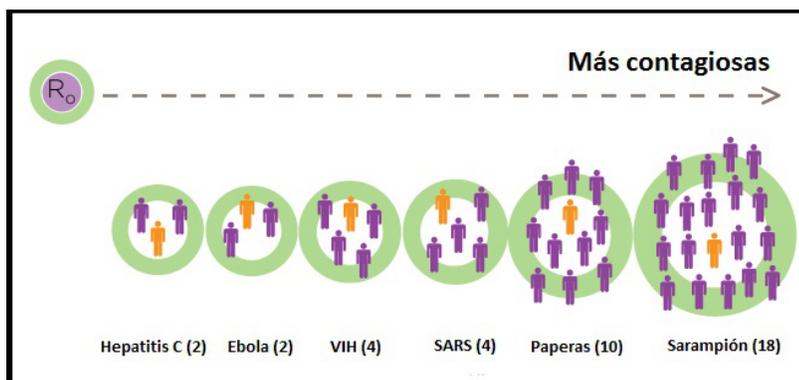


Figura 2.2: Número reproductivo básico aproximado para algunas enfermedades. Figura tomada de [19].

En la figura 2.2, se puede observar distintos números reproductivos básicos para algunas enfermedades. Podemos observar que el sarampión es mucho más contagioso que enfermedades tales como el VIH o el Ébola, los cuales tienen un número reproductivo básico de 4 y 2, respectivamente. Esto se debe a que el contagio del sarampión se da a través del aire, es decir, no necesita haber contacto físico para que se dé la infección, mientras que para la transmisión del VIH tiene que haber relaciones sexuales.

Lo que se busca al analizar a R_0 , es identificar estrategias para controlar la propagación de la enfermedad en la población. También, se trata de obtener medidas de control que puedan prevenir nuevas epidemias en caso de que se puedan volver a generar.

En las siguientes secciones, presentaremos algunas técnicas utilizadas para calcular el número reproductivo básico, así como algunos resultados de estabilidad de sistemas a través de la interpretación de R_0 .

2.1 Definición y cálculo de R_0

Como se ha mencionado antes, R_0 es un parámetro umbral que, en términos de la enfermedad establece que si $R_0 > 1$, la enfermedad se propagará y se tendrá una epidemia; mientras que si $R_0 < 1$, la enfermedad desaparecerá con el transcurso del tiempo. Cuando tenemos $R_0 > 1$, un individuo infectado transmite la enfermedad a más de una persona, la enfermedad se propagará dando lugar a una epidemia, pero aunque ocurra una epidemia habrá individuos en la población que no serán infectados, ya que cuando una enfermedad se propaga en una población, el número de individuos susceptibles a la enfermedad estará disminuyendo, dificultando la transmisión de la misma. En cambio cuando tenemos un $R_0 < 1$, un individuo infectado transmite en promedio la enfermedad a menos de un individuo susceptible, haciendo que la enfermedad no se propague en la población y desaparezca con el paso del tiempo.

La primera forma de calcular R_0 fue propuesta por Diekmann en [21]. El procedimiento es el siguiente:

Consideremos a ξ como la variable que representa a los individuos de una población. Puesto que en dicha población están presentes individuos infectados y no infectados, la variable ξ puede tomar cualquiera de estos dos valores, por tal motivo, definamos a $\Omega = \text{h-estado} = \{I(\xi), S(\xi)\}$, donde $I(\xi)$ representa al estado infectado de ξ y $S(\xi)$ representa al estado susceptible de ξ . En la notación h-estado, h representa la heterogeneidad de la población. De manera formal, sea $S(\xi)$ la función de densidad poblacional de los individuos susceptibles, es decir, el número de individuos susceptibles en la población. Por otro lado, definamos $A(\tau, \xi, I(\xi))$ como la infectividad esperada de un individuo que fue infectado τ unidades de tiempo atrás (esto es, pasó cierto tiempo después que se ha infectado), que tiene un h-estado $I(\xi)$, para un susceptible el cual se encuentra en un h-estado $S(\xi)$.

De esta manera, el número esperado de infecciones que produce un individuo en su periodo infectivo, el cual tiene un h-estado $I(\xi)$, es dado por:

$$\int_{\Omega} S(\xi) \int_0^{\infty} A(\tau, \xi, I(\xi)) d\tau d\xi. \quad (2.1)$$

A la expresión (2.1) se le conoce como factor de próxima generación de $I(\xi)$.

Desde que aparecen los nuevos casos, en general, cuando hay diferentes h-estados de $I(\xi)$, el número dado por la expresión (2.1) no nos dice con exactitud qué pasa bajo

iteraciones, es decir, no nos dice qué pasa con la enfermedad cuando un individuo infectado está en alguno de los diferentes h-estados de $I(\xi)$, ya que cuando tenemos diferentes h-estados de $I(\xi)$ en cada uno de ellos cambia la infectividad del individuo infectado. Así, abandonaremos la idea de introducir un individuo infectado con un h-estado bien definido y ahora lo que haremos es tomar un individuo distribuido en cualquier de los estados $I(\xi)$, el cual lo describiremos por ϕ , con ϕ una función de densidad de probabilidad. El operador de próxima generación $K(S)$ se define por

$$(K(S)\phi)(\xi) = S(\xi) \int_{\Omega} \int_0^{\infty} A(\tau, \xi, I(\xi)) d\tau \phi(I(\xi)) dI(\xi), \quad (2.2)$$

el cual nos dice qué tantos casos secundarios son y cómo están distribuidos en el espacio Ω . El factor de próxima generación para ϕ es la norma en el espacio $L_1(\Omega)$ del operador $K(S)\phi$, el cual está dado por:

$$K(S)\phi = \int_{\Omega} S(\xi) \int_{\Omega} \int_0^{\infty} A(\tau, \xi, I(\xi)) d\tau \phi(I(\xi)) dI(\xi) d\xi. \quad (2.3)$$

La expresión (2.3) tiene su significado, el cual vamos a explicar. Primeramente veremos la integral con respecto a τ , la cual nos está indicando el tiempo que dura la infectividad promedio de un individuo, es decir, el tiempo que dura un individuo infectando; la siguiente integral respecto a $I(\xi)$ es la media poblacional de los individuos infectados en todo nuestro espacio Ω , desde el punto de vista de la probabilidad, es la esperanza de la integral de $A(\tau, \xi, I(\xi))$, la cual está promediando la infectividad de los individuos infectados, ya que biológicamente no infectan por igual. En la integral respecto a ξ , lo que se está contabilizando son los individuos que se infectan en todo el espacio Ω . Así, la expresión (2.3) está bien establecida en el contexto epidemiológico.

Sin embargo, como la distribución de ϕ cambia en cada generación, ya que habrá cada vez menos individuos que puedan infectarse, entonces, el factor de ϕ tampoco nos predice qué pasa bajo iteraciones. Entonces nos preguntamos ¿cómo podemos definir esta cantidad en general?, veamos.

Después que han transcurrido m generaciones, la cantidad de individuos de la población infectada es $K(S)^m \phi$, por lo que, el factor de crecimiento por generación es $\|K(S)^m\|^{\frac{1}{m}}$ y para saber qué pasa con la población a lo largo del tiempo que dura la enfermedad, hacemos que $m \rightarrow \infty$. Así a esta cantidad lo llamaremos radio espectral, el cual es definido por:

$$\rho(K(S)) = \inf_{m \geq 1} \|K(S)^m\|^{\frac{1}{m}} = \lim_{m \rightarrow \infty} \|K(S)^m\|^{\frac{1}{m}}. \quad (2.4)$$

Teniendo al radio espectral de la forma (2.4), la m -ésima generación de $K(S)\phi$, converge a cero para $m \rightarrow \infty$, cuando $\rho(K(S)) < 1$, por otro lado si $\rho(K(S)) > 1$ crece arbitrariamente. Podemos establecer condiciones al operador $K(S)$ (como la compacidad del espacio Ω) los cuales nos garantizaran que $\rho(K(S))$ es el valor propio de mayor norma. Con esto ya podemos decir que

Definición 2.2. $R_0 = \rho(K(S)) =$ el máximo de las normas de los valores propios de $K(S)$.

De manera general se acaba de presentar la forma de cómo se calcula R_0 . Una pregunta que resulta natural es la de cómo se construye el operador de próxima generación, dicha pregunta se tratará de responder en la siguiente sección.

2.2 Cálculo de R_0 , mediante la matriz de próxima generación

En esta sección, presentaremos la técnica para construir el operador de próxima generación o también conocida como la matriz de próxima generación, a partir de la cual se calcula el número reproductivo básico. Además, usaremos las propiedades del valor umbral de R_0 para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrios del sistema en cuestión.

Lo que haremos es construir un modelo general, ya que en la anterior sección el cálculo del operador de próxima generación sólo contempla a una población de individuos, y sabemos que una enfermedad la podemos contraer de otras poblaciones de individuos, generalmente animales, este modelo nos permitirá construir la matriz de próxima generación y después calcular el número reproductivo básico.

Consideremos, al igual que en la sección anterior, poblaciones heterogéneas distintas y que cada una de ellas tiene n_1 compartimentos homogéneos, otra población puede tener n_2 compartimentos homogéneos, etc., entonces la suma de n_1, n_2, \dots , es la cantidad de compartimentos que habrá en el modelo, el cual diremos que es n .

Tomaremos como ejemplo el modelo propuesto por Feng y Velasco-Hernández para la fiebre del dengue [1], en el cual consideran a dos poblaciones a los humanos y los mosquitos. Además, el modelo se divide en cuatro compartimentos, hospedero infectado (I), vector infectado (V), hospedero susceptible (S) y vector susceptible (M), de los cuales dos compartimentos corresponden a la población de humanos y dos a la población de mosquitos. El modelo propuesto por Feng y Velasco-Hernández es el siguiente:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= b - bS - \gamma I - \beta_s SV, \\ \dot{I} &= \beta_s SV - (b + \gamma)I, \\ \dot{M} &= c - cM - \beta_m MI, \\ \dot{V} &= \beta_m MI - cV.\end{aligned}$$

Para la construcción del modelo general, considere $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$, con $x_i \geq 0$, el número de individuos en cada compartimento, teniendo en cuenta que

consideraremos x_i no negativos, ya que biológicamente no tiene sentido tener individuos negativos. Sin pérdida de generalidad, consideremos que los primeros m compartimentos corresponden a los individuos que están infectados; dentro de los cuales puede haber compartimentos con individuos que adquieran la enfermedad y no la transmitan, compartimentos donde ya la puedan transmitir, entre otros. Por ejemplo, consideremos el modelo vector-hospedero de Feng y Velasco-Hernández y lo describiremos de la siguiente forma.

$$\begin{aligned}\dot{I} &= \beta_s SV - (b + \gamma)I, \\ \dot{V} &= \beta_m MI - cV, \\ \dot{S} &= b - bS - \gamma I - \beta_s SV, \\ \dot{M} &= c - cM - \beta_m MI.\end{aligned}$$

El vector x en este modelo está formado por las componentes del campo vectorial cuando colocamos los compartimentos de individuos infectados al inicio del sistema, el vector está dado por $x = (I, V, S, M)^T$, en este caso tenemos dos clases de infectados y por lo tanto $m = 2$.

Esto de separar a los individuos en compartimentos de infectados y no infectados se hace dependiendo de la interpretación biológica del modelo. Por otro lado, algo muy importante, el número reproductivo básico no es determinado solamente por la estructura de las ecuaciones del modelo, sino de cómo fueron definidos los compartimentos de infectados y no infectados.

Definamos el conjunto de todos los estados libres de infección como:

$$\mathbf{X}_s = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, 2, \dots, m\}.$$

En nuestro ejemplo, el conjunto de todos los estados libres de infección es:

$$\mathbf{X}_s = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, 2\},$$

es decir,

$$\mathbf{X}_s = \{(0, 0, 1, 1)^T\}.$$

Para calcular el R_0 , es importante que distingamos las nuevas infecciones de todos los otros cambios que puedan suceder en la población como muertes, nacimientos, recuperación, entre otros.

Para realizar lo antes dicho, consideremos las siguientes funciones:

$\mathcal{F}_i(x)$: el factor de aparición de las nuevas infecciones en el compartimento i .

$\mathcal{V}_i^+(x)$: el factor de transferencia de individuos por todos los otros medios que no son nuevas infecciones al compartimento i .

$\mathcal{V}_i^-(x)$: el factor de transferencia de salida por todos los otros medios que no son nuevas infecciones del compartimento i .

Volvamos al ejemplo, las funciones $\mathcal{F}_i(x)$, $\mathcal{V}_i^+(x)$, $\mathcal{V}_i^-(x)$ están formadas de la siguiente manera,

$$\mathcal{F}(x) = \begin{bmatrix} \beta_s SV \\ \beta_m MI \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

$$\mathcal{V}^+(x) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ b \\ c \end{bmatrix},$$

$$\mathcal{V}^-(x) = \begin{bmatrix} (b + \gamma)I \\ cV \\ b + \gamma I + \beta_s SV \\ cM + \beta_m MI \end{bmatrix}.$$

Con esto, los modelos de transmisión de enfermedades consisten de condiciones iniciales no negativas, esto es porque son números de individuos, animales, entre otros seres vivos que intervengan en la transmisión de la enfermedad y del siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\dot{x}_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (2.5)$$

donde $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ y las funciones $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^-$, satisfacen los siguientes axiomas:

(A₁) Si $x \geq 0$, entonces $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$ para $i = 1, 2, \dots, n$.

Como cada función es una transferencia de individuos, cada función es no negativa.

(A₂) Si $x = 0$, entonces $\mathcal{V}_i^- = 0$. En particular, si $x \in \mathbf{X}_s$, entonces $\mathcal{V}_i^- = 0$, $i = 1, 2, \dots, m$.

Cuando un compartimento de infectados está vacío, no puede haber transferencia de individuos fuera de ese compartimento por algún medio.

(A₃) Si $i > m$, entonces $\mathcal{F}_i = 0$.

Esta condición está dada por el hecho de que los compartimentos con $i > m$ corresponden a los individuos no infectados y, por lo tanto, no hay nuevas infecciones en estos.

- (A₄) Si $x \in \mathbf{X}_s$, entonces $\mathcal{F}_i(x) = 0$ y $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$.
Si la población está libre de la enfermedad, permanece libre de la enfermedad.
- (A₅) Si el vector $\mathcal{F}(x)$ es cero, entonces todos los valores propios de $Df(x_0)$ tienen parte real negativa, donde $x_0 \in \mathbf{X}_s$ y $Df(x)$ es la matriz jacobiana de f .
Si la población está cerca de un estado libre de infección, con esto queremos decir, si la introducción de nuevos individuos infectados no provoca una epidemia, la población regresará al estado libre de infección.

Ya con el modelo (2.5) construido, estamos interesados en analizar la dinámica de dicho modelo para ello, en la siguiente sección se presentan algunos conceptos de teoría de matrices que se requieren para dicho análisis.

2.2.1 Preliminares de teoría de matrices

En esta sección presentaremos los conceptos de teoría de matrices que se utilizarán para el análisis de modelos epidemiológicos.

Definición 2.3. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. La abscisa espectral $s(A)$ de A se define como la máxima parte real de los valores propios de A .

Ejemplo 2.1. Consideremos la matriz A de 2×2 de la siguiente manera:

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 2 \\ 3 & 2 \end{bmatrix}.$$

La abscisa espectral la obtendremos después de calcular los valores propios de la matriz A . Los valores propios de cualquier matriz de tamaño $n \times n$ se definen como las soluciones de la expresión $\det(A - \lambda I) = 0$ donde I es la matriz identidad. Para nuestro ejemplo obsérvese que

$$\det(A - \lambda I) = \begin{vmatrix} 1 - \lambda & 2 \\ 3 & 2 - \lambda \end{vmatrix}.$$

El polinomio característico asociado a la matriz A es $P(\lambda) = \lambda^2 - 3\lambda - 4$, obtenemos sus raíces, las cuales son: $\lambda_1 = 4$ y $\lambda_2 = -1$, de las dos raíces la de mayor parte real es λ_1 , por lo tanto $s(A) = 4$.

Definición 2.4. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. El radio espectral $\rho(A)$ de A se define como el máximo de las normas de los valores propios.

Ejemplo 2.2. Consideremos la matriz B de 2×2 de la siguiente manera,

$$B = \begin{bmatrix} 2 & 4 \\ 3 & 1 \end{bmatrix}.$$

Para calcular el radio espectral, al igual que cuando se calcula la abscisa espectral, tenemos que calcular los valores propios. Entonces calculemos los valores propios de B .

$$\det(B - \lambda I) = \begin{vmatrix} 2 - \lambda & 4 \\ 3 & 1 - \lambda \end{vmatrix}.$$

Obteniendo el polinomio característico $P(\lambda) = \lambda^2 - 3\lambda - 10$, las raíces de este polinomio son: $\lambda_1 = 5$ y $\lambda_2 = -2$, de las dos raíces del polinomio característico la de mayor norma es λ_1 , por lo que el radio espectral es $\rho(B) = 5$.

Definición 2.5. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. La matriz A es no negativa, si todas las entradas de A son mayores o iguales a cero, es decir, $a_{ij} \geq 0$ para todo i, j .

Ejemplo 2.3. La matriz C de 3×3 es una matriz no negativa.

$$C = \begin{bmatrix} 2 & 5 & 0 \\ 0 & 7 & 8 \\ 4 & 5 & 11 \end{bmatrix}.$$

Pero la matriz C' es un caso de una matriz que no es no negativa, ya que una de sus entradas es menor que cero.

$$C' = \begin{bmatrix} 22 & 55 & -2 \\ 4 & 8 & 8 \\ 4 & 5 & 15 \end{bmatrix}.$$

Definición 2.6. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. Si el determinante de A es distinto de cero, entonces A es una matriz no singular, es decir, $\det(A) \neq 0$. Si $\det(A) = 0$, diremos que A es una matriz singular.

Ejemplo 2.4. Consideremos la matriz D de tamaño 3×3 de la siguiente manera:

$$D = \begin{bmatrix} 3 & 4 & 2 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 5 \end{bmatrix}.$$

El determinante de la matriz D , es $\det(D) = -16$, como es diferente de cero entonces la matriz C es una matriz no singular. En la matriz D podemos observar que los renglones son linealmente independientes, esto también se cumple para las columnas. En cambio la matriz:

$$D' = \begin{bmatrix} 3 & 4 & 2 \\ 6 & 8 & 4 \\ 0 & 2 & 5 \end{bmatrix}.$$

La matriz D' tiene determinante igual a cero, por lo tanto es una matriz singular. Otra forma de saber si una matriz es singular, es cuando los renglones o columnas son linealmente dependientes.

Entre los conceptos más importantes que ocuparemos, están las matrices con las siguientes propiedades:

Definición 2.7. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. A es una matriz con patrón de signo Z , si las entradas fuera de la diagonal principal son menores o iguales a cero, es decir, si $a_{ij} \leq 0$ para todo $i \neq j$.

Ejemplo 2.5. Consideremos la matriz E de 3×3 de la siguiente manera:

$$E = \begin{bmatrix} 2 & -5 & -7 \\ -2 & -3 & -11 \\ -32 & -6 & 0 \end{bmatrix}.$$

E es una matriz con patrón de signo Z , ya que todas las entradas que no están en la diagonal principal son menores a cero.

Utilizaremos a las matrices con patrón de signo Z para definir a las M -matrices.

Definición 2.8. La matriz A es una M -matriz, si tiene patrón de signo Z y todos los valores propios de A tienen parte real positiva.

Ejemplo 2.6. Consideremos de nuevo la matriz:

$$A = \begin{bmatrix} 3 & -1 \\ -1 & 3 \end{bmatrix}$$

Como ya sabemos que es una matriz con patrón de signo Z , entonces calculemos los valores propios. El polinomio característico para la matriz A es $P(\lambda) = \lambda^2 - 6\lambda + 8$, las raíces de polinomio característico son: $\lambda_1 = 4$ y $\lambda_2 = 2$, las cuales tienen parte real positiva, por lo tanto A es una M -matriz.

Definición 2.9. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. Si $A = sI - B$, donde B es una matriz $n \times n$ no negativa, I es la matriz identidad, con $s > \rho(B)$, entonces A es una M -matriz no singular.

Ejemplo 2.7. Sea B una matriz de 2×2 no negativa, de la siguiente forma:

$$B = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix}$$

El radio espectral de la matriz B es $\rho(B) = 2$.

Formemos la matriz A de la siguiente manera:

$$A = sI - B = \begin{bmatrix} 3 & -1 \\ -1 & 3 \end{bmatrix}$$

donde $s = 4 > \rho(B)$ Y $\det(A) = 8$. Por lo tanto A es una M-matriz no singular.

En el caso cuando $s = \rho(A)$, entonces la matriz A es una M-matriz singular.

Ejemplo 2.8. Consideremos la matriz B como:

$$B = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix}$$

El radio espectral de la matriz B es $\rho(B) = 2$. Formemos la matriz A de la siguiente manera,

$$A = sI - B = \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ -1 & 1 \end{bmatrix}$$

donde tomamos la abscisa espectral $s = 2 = \rho(B)$. Por lo que podemos observar que el determinante de A es igual a cero. Por lo tanto A es una M-matriz singular.

Cuando la matriz A cumple que tiene patrón de signo Z y cumple que es una M-matriz, entonces A^{-1} es una matriz no negativa.

Ejemplo 2.9. Tomemos la matriz A , del ejemplo 2.6, y calculemos la matriz inversa.

$$A^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{3}{8} & \frac{1}{8} \\ \frac{1}{8} & \frac{3}{8} \end{bmatrix}$$

Como podemos observar todas las entradas de la matriz A^{-1} son mayores a cero, por lo tanto A^{-1} es una matriz no negativa.

Estas herramientas de la teoría de matrices nos serán de mucha utilidad en los siguientes resultados de estabilidad de los puntos de equilibrio.

Estamos interesados en analizar la estabilidad de los equilibrios (estados) libres de infección del sistema (2.5), porque en base a la estabilidad de ellos podremos saber cuándo una enfermedad se puede propagar en una población. Para ello vamos a utilizar el siguiente resultado, el cual nos facilitará el análisis de estabilidad, ya que podremos dividir nuestro sistema original en dos matrices las cuales podremos trabajar de manera fácil.

Lema 2.1. Si x_0 es un equilibrio libre de infección del sistema (2.5) y $f(x)$ satisface los axiomas de (A_1) hasta (A_5) , entonces las derivadas $D\mathcal{F}(x_0)$ y $D\mathcal{V}(x_0)$ se pueden partir de la siguiente manera:

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad y \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix},$$

donde F y V son matrices de tamaño $m \times m$ definidas por:

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad \text{y} \quad D\mathcal{V}(x_0) = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad \text{con } 1 \leq i, j \leq m.$$

Más aun, F es no negativa, V es una M -matriz no singular y todos los valores propios de J_4 tienen parte real positiva.

Demostración 1. Sea $x_0 \in \mathbf{X}_s$ un equilibrio libre de infección, por lo que $\mathcal{F}_i = 0$ para $i > m$ y $\mathcal{V}_i^+ = 0$ $\mathcal{F}_i(x) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$, lo que implica que $\frac{\partial \mathcal{F}_i(x)}{\partial x_j} = 0$ para $i > m$ y $j > m$, ya que no hay nuevas infecciones y $\mathcal{V}_i(x) = 0$ para $i \leq m$. Por lo tanto, $\frac{\partial \mathcal{V}_i(x_0)}{\partial x_j} = 0$ para $i < m$ y $j > m$, ya que cuando no hay enfermedad, no hay transferencia en los compartimentos por ningún otro medio. Esto muestra la partición y los bloques de ceros en las matrices.

Como $x_0 \in \mathbf{X}_s$, tenemos que $\mathcal{F}_i \geq 0$ para $i = 1, 2, \dots, n$, y $\mathcal{F}_i(x) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$, entonces F es no negativa.

Sea $\{e_j\}$ la base canónica en \mathbb{R}^j . Entonces, para $j = 1, 2, \dots, m$,

$$\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) - \mathcal{V}_i(x_0)}{h}$$

Para mostrar que V es una M -matriz no singular, notemos que si x_0 es un equilibrio libre de infección, $\mathcal{V}_i^- = 0$ para $i \leq m$ y $\mathcal{V}_i^+ = 0$ para $i \leq m$, por lo tanto, $\mathcal{V}_i(x_0) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$ y si $i \neq j$, entonces la i -ésima componente de $x^* = x_0 + he_j = 0$.

Como $\mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$ y $x^* = 0$, tenemos que $\mathcal{V}_i^- = 0$, por lo que, $\mathcal{V}(x^*) \leq 0$, por lo tanto, $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} \leq 0$ para $i \leq m$ y $j \neq i$, con esto obtenemos que V tiene patrón de signo Z .

Con lo anterior obtenido y si $\mathcal{F}(x)$ es el vector cero, entonces la parte real de los valores propios de Df son negativos, además como $D\mathcal{V}$ es una matriz triangular por bloques, los valores propios de $D\mathcal{V}$ tienen parte real positiva. Y por lo tanto, V es una M -matriz no singular. También como los valores propios de Df son de V y J_4 , entonces todos los valores propios de J_4 tienen parte real positiva. ■

Veamos con un ejemplo el lema 2.1, utilicemos el modelo vector-hospedero que anteriormente se presentó:

$$D\mathcal{F}(x) = \begin{bmatrix} 0 & \beta_s S & \beta_s V & 0 \\ \beta_m M & 0 & 0 & \beta_m I \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \text{y} \quad D\mathcal{V}(x) = \begin{bmatrix} b + \gamma & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & 0 & 0 \\ \gamma & \beta_s S & b + \beta_s V & 0 \\ \beta_m M & 0 & 0 & c + \beta_m I \end{bmatrix}.$$

Evaluando en el equilibrio libre de infección del modelo el cual es $(0, 0, 1, 1)^T$ que hemos propuesto, las matrices $D\mathcal{F}$ y $D\mathcal{V}$ son de la siguiente forma:

$$\mathcal{DF}((0, 0, 1, 1)) = \begin{bmatrix} 0 & \beta_s & 0 & 0 \\ \beta_m & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad y \quad \mathcal{DV}((0, 0, 1, 1)) = \begin{bmatrix} b + \gamma & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & 0 & 0 \\ \gamma & 0 & b & 0 \\ \beta_m & 0 & 0 & c \end{bmatrix}.$$

Como hemos mostrado que podemos separar el sistema (2.5) en dos matrices, las cuales representan nuevas infecciones y los cambios de clase en un periodo de tiempo muy pequeño.

Una pregunta natural que nos podemos hacer es: ¿qué pasa si en una población completamente susceptible, introducimos individuos infectados?, para responder la pregunta, consideremos la dinámica de la población cerca de los individuos infectados, entonces el sistema lo podemos describir de la siguiente manera $\dot{x} = Df(x_0)(x - x_0)$, también consideremos que los individuos que se recuperan de la enfermedad ya no podrán volver a infectar, entonces el sistema con estas características queda determinado de la siguiente manera:

$$\dot{x} = -DV(x_0)(x - x_0). \quad (2.6)$$

Por el axioma (A_5), tenemos que el equilibrio libre de infección es localmente asintóticamente estable en el sistema (2.6), ya que el axioma (A_5) nos dice que cuando no tenemos infecciones, todos los valores propios del sistema (2.6) tienen parte real negativa, esto nos dice que cualquier solución converge al equilibrio libre de infección. Con el sistema (2.6) podremos determinar la evolución de la enfermedad dentro de la población susceptible, cuando un número pequeño de individuos infectados se introducen en la población, por lo que comencemos por definir la función para los individuos infectados.

Sea $\psi(t) = (\psi_1(t), \psi_2(t), \dots, \psi_m(t))^T$, con $\psi_i(t)$ el número de individuos infectados que permanecen en el compartimiento i después de t unidades de tiempo, con el vector $\psi(0)$ como el número de individuos infectados inicialmente en la población.

Cuando no se puede volver a infectar, las primeras m componentes del vector x , son las componentes del vector ψ . Y por el lema 2.1, la partición de la matriz $DV(x_0)$, implica que $\psi(t)$ satisface la ecuación $\psi'(t) = -V\psi(t)$, la cual tiene como solución única a $\psi(t) = e^{-Vt}\psi(0)$, con V una M-matriz no singular. Como F es el factor de aparición de las nuevas infecciones en un corto periodo de tiempo, utilizamos la integral de $F\psi(t)$ de cero a infinito, para que nos proporcione el número esperado de nuevas infecciones que se produjeron por los individuos infectados inicialmente, en su tiempo de infectividad, como el vector $FV^{-1}\psi(0)$. Esto es,

$$\int_0^{\infty} Fe^{-Vt}\psi(0)dt = F \int_0^{\infty} e^{-Vt}\psi(0)dt,$$

como es la integral de una matriz, es la integral de cada entrada y el resultado es:

$$\int_0^{\infty} Fe^{-Vt}\psi(0)dt = -FV^{-1}e^{-Vt}\psi(0)\Big|_0^{\infty},$$

y evaluando, se reduce a $FV^{-1}\psi(0)$, como anteriormente se explicó.

Ahora veamos cómo podemos interpretar la matriz FV^{-1} . Para dar el sentido correcto a la definición de R_0 , consideremos la evolución de la infección de un individuo infectado introducido en una población libre de la enfermedad.

Para la matriz V^{-1} , la entrada (j, k) es el tiempo promedio que el individuo infectado en el compartimento k pasa en el compartimento j durante su tiempo de vida infectiva. Para la matriz F , las entradas (i, j) es el número de nuevas infecciones que un individuo infectado en el compartimento j produce en el compartimento i .

Por lo tanto en la matriz FV^{-1} , las entradas (i, k) son el número esperado de nuevas infecciones en el compartimento i , producidas por un individuo infectado que estaba originalmente en el compartimento k .

Definición 2.10. *Se define la matriz de próxima generación como:*

$$K = FV^{-1}.$$

al igual que antes, definimos el número reproductivo básico como,

$$R_0 = \rho(FV^{-1}),$$

donde $\rho(FV^{-1})$ denota el radio espectral de la matriz FV^{-1} [23].

Pero, ¿por qué utilizamos la matriz de próxima generación y no la matriz jacobiana del sistema (2.5)?; la respuesta a esta pregunta la veremos de la siguiente manera. Primeramente, la matriz jacobiana se utiliza para determinar la estabilidad en una vecindad de los puntos de equilibrio. Dentro de la mencionada vecindad, el sistema linealizado y el no linealizado tienen comportamientos similares; si el equilibrio es hiperbólico, es decir, si no hay valores propios con parte real cero, se pueden presentar los dos siguientes casos:

1) Si todos los valores propios de la matriz jacobiana tienen parte real negativa, el punto de equilibrio es estable; 2) Si la matriz jacobiana tiene por lo menos un valor propio con parte real positiva, entonces el equilibrio es inestable.

En cambio, cuando tenemos equilibrios que pueden ser no hiperbólicos, es decir, cuando hay al menos un valor propio con parte real cero. La condición que hace que el valor propio tenga parte real cero, es cuando $R_0 = 1$, lo cual no es cierto para la mayoría de los modelos y casi nunca es el número promedio de infecciones secundarias. Este resultado será probado más adelante.

Con esto, calcularemos para algunos modelos, la matriz de próxima generación y sus números reproductivos básicos. Entre los modelos que se presentarán, estarán los que ya se han mencionado antes, modelos SIR, SIS, SEIS, SEIR, que son casos generales, y otros que corresponden a enfermedades más específicas. La idea es ejemplificar cómo se calcula y la estructura que tiene R_0 para distintos tipos de modelos.

El primer modelo a ejemplificar es el SIR, éste modelo fue propuesto por Kermack y McKendrick en 1927, que considera una enfermedad que se desarrolla a lo largo del

tiempo y únicamente tres hay clases de individuos; susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R), que corresponde al sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I, \\ \dot{R} &= \gamma I.\end{aligned}$$

Cuyos puntos de equilibrio están dados por la solución del sistema:

$$\begin{aligned}-\beta SI &= 0, \\ \beta SI - \gamma I &= 0, \\ \gamma I &= 0,\end{aligned}$$

obtenemos de la última ecuación que $I = 0$, anulando cada ecuación del sistema, pero como $I = 0$, es decir, no hay ningún individuo infectado, por lo que no habrá ningún individuo en la población que se recupere de la enfermedad por lo tanto $R = 0$. Como se considera que la población es $N = S + I + R$ y además es constante, es decir, $\dot{N} + \dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0$. La población de susceptibles cuando $I = 0$ es $S = N$, por lo tanto el equilibrio es $(N, 0, 0)$.

Ahora veamos la estabilidad del equilibrio, el cual es el equilibrio libre de infección. Para determinar la estabilidad del punto de equilibrio del sistema, debemos calcular los valores propios de la matriz jacobiana del sistema, la cual está dada por la matriz

$$J(S, I, R) = \begin{bmatrix} -\beta I & -\beta S & 0 \\ \beta I & \beta S - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & 0 \end{bmatrix}.$$

Evaluando en el equilibrio libre de infección la matriz jacobiana, se tiene:

$$J(N, 0, 0) = \begin{bmatrix} 0 & -\beta N & 0 \\ 0 & \beta N - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & 0 \end{bmatrix},$$

cuyos valores propios son: $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = 0$, $\lambda_3 = \beta N - \gamma$. Vemos que tenemos dos valores propios cero, por lo tanto no podemos decir si el equilibrio es estable o inestable. Supongamos que si en el análisis de estabilidad en una vecindad cerca de las variedades de los valores propios λ_1 y λ_2 son estables y si no hay infección en la población el valor propio $\lambda_3 = -\gamma < 0$, entonces el axioma (A_5) se cumple y obtenemos que el equilibrio $(N, 0, 0)$ es estable.

Para el cálculo de R_0 , obtenemos las funciones \mathcal{F} y \mathcal{V} para el modelo SIR, sin pérdida de generalidad acomodemos el compartimento de los infectados al principio, entonces el modelo reacomodándolo es de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\dot{I} &= \beta SI - \gamma I, \\ \dot{S} &= -\beta SI, \\ \dot{R} &= \gamma I.\end{aligned}$$

Las funciones \mathcal{F} y \mathcal{V} , están determinadas de la siguiente manera:

$$\mathcal{F}(I, S, R) = (\beta SI, 0, 0)^T,$$

$$\mathcal{V}^+(I, S, R) = (0, 0, \gamma I)^T,$$

$$\mathcal{V}^-(I, S, R) = (\gamma I, \beta SI, 0)^T,$$

$$\mathcal{V}(I, S, R) = \mathcal{V}^-(I, S, R) - \mathcal{V}^+(I, S, R) = (\gamma I, \beta SI, -\gamma I)^T.$$

Como la matriz de próxima generación se centra en los compartimentos infectados, podemos restringirnos a dichos compartimentos para calcular la matriz, entonces las funciones restringidas son las siguientes:

$$\mathcal{F}(I, S, R) = \beta SI \text{ y } \mathcal{V}(I, S, R) = \gamma I$$

y obtengamos las matrices F y V , las cuales están formadas de la siguiente manera:

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}(0, N, 0)}{\partial I} \text{ y } V = \frac{\partial \mathcal{V}(0, N, 0)}{\partial I}$$

Como estas funciones son de una variable, las matrices F y V son números reales, dados por:

$$F = \beta N \text{ y } V = \gamma,$$

con esto la matriz de próxima generación, para el modelo SIR es la siguiente:

$$K(0, N, 0) = F(0, N, 0) \cdot V^{-1}(0, N, 0) = (\beta N) \left(\frac{1}{\gamma} \right) = \frac{\beta N}{\gamma}$$

y obtenemos:

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}.$$

Como R_0 nos dice si una epidemia se llevará a cabo o no, lo que se busca es disminuir el R_0 para que no suceda una epidemia.

Para el modelo SIR que acabamos de ejemplificar, observe que para reducir el valor de R_0 , matemáticamente lo podemos conseguir disminuyendo el valor de β , lo cual implicaría aplicar vacunas antes de estar infectado, poner en cuarentena a las personas infectadas para reducir los casos de infección, entre otras, o bien, aumentando el valor de γ que es la tasa de recuperación, que biológicamente, la podemos aumentar dando medicamentos a los individuos infectados para hacer que su recuperación sea más rápida.

Otro modelo es el SIS, que considera una enfermedad que se desarrolla a lo largo del tiempo, donde los individuos infectados al momento de recuperarse pueden volver a infectarse sin obtener inmunidad, el cual está dado por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI + \mu(N - S) + \gamma I, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I - \mu I.\end{aligned}$$

Cuyos puntos de equilibrio están dados por $(N, 0)$, $(\frac{\gamma+\mu}{\beta}, N - \frac{\gamma+\mu}{\beta})$. Aquí el equilibrio libre de infección es $(N, 0)$.

Haciendo los cálculos prudentes, tenemos que la matriz de próxima generación para este modelo está dada por:

$$K(0, N) = FV^{-1}(0, N) = (\beta N)\left(\frac{1}{\gamma + \mu}\right).$$

Como es una matriz de 1×1 , el número reproductivo básico está dado por;

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu}.$$

Al igual que en el R_0 del modelo SIR, matemáticamente para disminuir el R_0 , podemos disminuir el valor de β , lo cual implicaría aplicar vacunas previas a la infección, poner en cuarentena a las personas infectadas para reducir los casos de infección, entre otras, o bien, aumentando el valor de $\gamma + \mu$, pero biológicamente no podemos aumentar μ , ya que es el parámetro de muerte natural y aumentarlo significaría que habrá muertes en la población, lo cual se quiere evitar. Aumentar el valor de γ , implica que aumentemos la tasa de recuperación, que la podemos hacer administrando medicamentos a los individuos infectados.

Continuemos con el modelo SIRS, que considera una enfermedad que se desarrolla a lo largo del tiempo, lo cual permite una inmunidad temporal a la enfermedad, una vez que dicha inmunidad termina se puede volver a infectar de la enfermedad. Dicho modelo está dado por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI + \mu(N - S) + \theta R, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R - \theta R.\end{aligned}$$

Observemos que el compartimento de infectados en este modelo es idéntico al comportamiento de los infectados en el modelo SIS. Y calculando la misma matriz de próxima generación $K(0, N, 0) = FV^{-1}(0, N, 0) = (\beta N)(\frac{1}{\gamma + \mu})$ y obtenemos el mismo R_0 y podemos emplear los mismos argumentos para reducir el valor de R_0 . Observe que los compartimentos de los individuos no infectados no interfieren en el cálculo de la matriz de próxima generación, porque la matriz de próxima generación se calcula con las matrices F y V , que son las matrices jacobianas de las funciones \mathcal{F} y \mathcal{V} restringidas a los compartimentos donde está presente la enfermedad.

En los siguientes dos tipos de modelos, el SEIS y el SEIR, donde el modelo SEIS considera enfermedades, en las que cuando un individuo es infectado y no puede infectar a otros individuos hasta que pase un cierto período de tiempo y sin inmunidad cuando el individuo infectado se recupera; el modelo SEIR considera enfermedades, en las que cuando un individuo es infectado y no puede infectar a otros individuos hasta que pase un cierto período de tiempo y cuando el individuo se recupera de la enfermedad adquiere inmunidad a la enfermedad. Representados, respectivamente por los siguientes sistemas de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \kappa - \beta SI - \mu S + \gamma I, \\ \dot{E} &= \beta SI - (\epsilon + \mu)E, \\ \dot{I} &= \epsilon E - (\gamma + \mu)I,\end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \kappa - \beta SI - \mu S, \\ \dot{E} &= \beta SI - (\epsilon + \mu)E, \\ \dot{I} &= \epsilon E - (\gamma + \mu)I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R,\end{aligned}$$

podemos observar que la matriz de próxima generación es una matriz de 2×2 , la misma en ambos modelos, la cual está evaluada en el equilibrio libre de infección $(\frac{\kappa}{\mu}, 0, 0)$ en el caso SEIS, y en el caso SEIR el equilibrio es $(\frac{\kappa}{\mu}, 0, 0, 0)$, esto debido a que, para generar para generar la matriz de próxima generación sólo ocuparemos los compartimentos donde la enfermedad está presente.

La matriz de próxima generación para ambos modelos está dada por:

$$K(x_0) = \begin{bmatrix} \frac{\beta \kappa \epsilon}{\mu(\gamma + \mu)(\epsilon + \mu)} & \frac{\beta \kappa}{\mu(\epsilon + \mu)} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Utilizamos x_0 para denotar el equilibrio libre de infección, por el hecho que ambos equilibrios están en diferentes dimensiones pero los cálculos son iguales.

Haciendo los cálculos necesarios, tenemos que los valores propios de la matriz de próxima generación son; $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = \frac{\beta\kappa\epsilon}{\mu(\gamma+\mu)(\epsilon+\mu)}$. Por lo que para estos dos modelos, el número reproductivo básico está dado por $R_0 = \frac{\beta\kappa\epsilon}{\mu(\gamma+\mu)(\epsilon+\mu)}$.

Para disminuir el valor de R_0 en ese caso, podemos hacerlo reduciendo los valores de β , κ y ϵ , lo implicaría, biológicamente, que para reducir el valor β podemos al igual que en los anteriores modelos aplicar vacunas a los individuos que no están infectados, para disminuir los casos de individuos infectados.

El parámetro κ el cual es una tasa de reclutamiento, no lo podemos reducir ya que en él están contemplados los nacimientos. Observemos que el parámetro ϵ no lo podemos aumentar, ya que si lo aumentamos, el individuo se convertirá en un individuo infeccioso y comenzará a transmitir la enfermedad.

El parámetro μ , no lo podemos incrementar por ser la tasa de muerte natural. Aumentar el valor de γ , implica que aumentemos la tasa de recuperación, que la podemos hacer administrando medicamentos a los individuos infectados para que su recuperación sea en un tiempo mucho más corto.

Para disminuir este R_0 , podemos igual que en los anteriores, disminuir β o disminuir ϵ la tasa de incubación, se puede dar vacunas a los individuos en este estado de la enfermedad, así, la enfermedad no podrá ser infecciosa o su infectividad no será muy fuerte.

Otros modelos más específicos como por ejemplo, el modelo de tratamiento, un modelo de tratamiento el cual es en donde parte de la población se le administra un tratamiento, pero el tratamiento puede fallar, si el individuo está en contacto con un individuo infectado, regresando al individuo al compartimento de incubación, nos basaremos en el modelo de tuberculosis de Castillo-Chávez y Feng [1].

La población en este modelo está dividida en los compartimentos de susceptibles (S), los expuestos (E), infectados (I) y tratados (T). Los individuos susceptibles y los individuos tratados pueden entrar en el compartimento de expuestos con las tasas $\frac{\beta_1 I}{N}$ y $\frac{\beta_2 I}{N}$, respectivamente, donde la población total es $N = S + E + I + T$.

Con la tasa ν los individuos expuestos pasan a a la clase de los infectados. Considerando que sólo hay nacimientos en la población de los susceptibles y con una tasa de muerte $d > 0$. Las tasas de tratamiento están dadas por, γ_1 para los individuos expuestos y γ_2 para los individuos infectados. Solamente una fracción q de los individuos infectados que son tratados se recuperan exitosamente y regresan al compartimento de expuestos con $p = 1 - q$, si el tratamiento no es exitoso.

El modelo de la transmisión de la enfermedad consiste de las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}
\dot{S} &= b(N) - dS - \beta_1 \frac{SI}{N}, \\
\dot{E} &= \beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N} - (d + \nu + \gamma_1)E + p\gamma_2 I, \\
\dot{I} &= \nu E - (d + \gamma_2)I, \\
\dot{T} &= -dT + \gamma_1 E + q\gamma_2 E - \beta_2 \frac{TI}{N}.
\end{aligned}$$

Las funciones \mathcal{F} , \mathcal{V} , que nos permiten formar la matriz de próxima generación, restringidas a los compartimentos de la enfermedad son,

$$\mathcal{F} = (\beta_1 \frac{SI}{N} + \beta_2 \frac{TI}{N}, 0) \text{ y } \mathcal{V} = ((d + \nu + \gamma_1)E - p\gamma_2 I, -\nu E + (d + \gamma_2)I).$$

Con el equilibrio libre de infección $x_0 = (0, 0, N, 0)$, al igual que en los anteriores, colocaremos los compartimentos de las nuevas infecciones al principio del sistema. Haciendo los cálculos necesarios como en los anteriores ejemplos, obtenemos las matrices F y V de la siguiente manera,

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} d + \nu + \gamma_1 & -p\gamma_2 \\ -\nu & d + \gamma_2 \end{bmatrix}.$$

La matriz inversa de V está dada por:

$$V^{-1} = \frac{1}{\det(V)} \begin{bmatrix} d + \gamma_2 & p\gamma_2 \\ \nu & d + \nu + \gamma_1 \end{bmatrix}.$$

donde $\det(V) = (d + \nu + \gamma_1)(d + \gamma_2) - \nu p\gamma_2$.

De esta manera, la matriz de próxima generación es:

$$K(0, 0, N, 0) = \frac{1}{\det(V)} \begin{bmatrix} \beta_1 \nu & \beta_1 (d + \nu + \gamma_1) \\ 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Observe que la matriz K es una matriz triangular superior, por lo que los valores propios son los valores de la diagonal. Así, el número reproductivo básico para este modelo es,

$$R_0 = \frac{\beta_1 \nu}{(d + \nu + \gamma_1)(d + \gamma_2) - \nu p\gamma_2}.$$

Otro tipo de modelo es el de vector-hospedero. Tomaremos como ejemplo, el modelo propuesto por Feng y Velasco-Hernández para la fiebre del dengue [1]. El modelo se divide en cuatro compartimentos, hospedero infectado (I), vector infectado (V), hospedero susceptible (S) y vector susceptible (M).

Los hospederos se infectan con el contacto con vectores infectados. Los vectores se infectan de igual manera por el contacto con hospederos infectados. Cada tasa de contagio está dada por $\beta_s SV$ y $\beta_m MI$. El modelo es el siguiente:

$$\begin{aligned}\dot{I} &= \beta_s SV - (b + \gamma)I, \\ \dot{V} &= \beta_m MI - cV, \\ \dot{S} &= b - bS - \gamma I - \beta_s SV, \\ \dot{M} &= c - cM - \beta_m MI.\end{aligned}$$

Los nacimientos y muertes están dados por las tasas $b, c > 0$ para hospederos y vectores respectivamente. Es fácil ver que, el equilibrio libre de infección es $x_0 = (0, 0, 1, 1)^T$ y las matrices F y V están determinadas de la siguiente manera.

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta_s \\ \beta_m & 0 \end{bmatrix} \text{ y } V = \begin{bmatrix} b + \gamma & 0 \\ 0 & c \end{bmatrix},$$

por lo que la matriz de próxima generación es:

$$K(x_0) = \begin{bmatrix} 0 & \frac{\beta_s}{c} \\ \frac{\beta_m}{b+\gamma} & 0 \end{bmatrix},$$

y el número reproductivo básico para este modelo es,

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta_s \beta_m}{c(b + \gamma)}}.$$

Vemos que el $R_0 = \sqrt{\frac{\beta_s}{(b+\gamma)} \frac{\beta_m}{c}}$, donde $\frac{\beta_s}{(b+\gamma)}$ es el número nuevas infecciones que un hospedero infectado produce en su período de infección $\frac{1}{(b+\gamma)}$, y $\frac{\beta_m}{c}$ es el número de nuevas infecciones que un vector infectado produce durante su tiempo de vida $\frac{1}{c}$. El número reproductivo básico del modelo de vector-hospedero, es el producto de las infecciones que pueden causar los hospederos infectados y vectores infectados. Tanto hospedero como vector se pueden infectar entre si y además, ambas cantidades son una razón (un cociente) de números positivos, se utiliza el promedio geométrico, entonces como tenemos dos cocientes el promedio geométrico nos generará una raíz cuadrada del producto de esos cocientes.

2.2.2 Estabilidad de los puntos de equilibrios

Para que un equilibrio libre de infección, x_0 , sea localmente asintóticamente estable, todos los valores propios de la linealización del sistema (2.5) deben tener parte real negativa y si cualquier valor propio tiene parte real positiva, entonces el equilibrio libre de infección será inestable.

Como se vio en la sección anterior, $Df(x_0)$ se puede separar en dos conjuntos que van a corresponder a infectados y a no infectados. Para determinar la estabilidad debemos considerar los valores propios de $F - V$ y los de $-J_4$. También se vio que los valores propios de $-J_4$ tiene parte real negativa, entonces la estabilidad de los equilibrios de libre infección está determinada por la parte real de los valores propios de $F - V$.

En esta sección presentaremos un teorema que nos indica por el criterio del valor umbral para R_0 , la estabilidad de los puntos de equilibrio libres de infección. Para el desarrollo y la comprensión de la demostración de dicho teorema, ocupamos los siguientes resultados [23].

Lema 2.2. *Sea A una matriz con patrón de signo Z . Entonces A es una M -matriz no singular si y sólo si $A + \epsilon I$ es una M -matriz no singular, para todo $\epsilon > 0$.*

Demostración 2. *Sea A una M -matriz de la forma $A = sI - B$, $s > 0$, $B \geq 0$. Para cualquier $\epsilon > 0$, tenemos que*

$$A + \epsilon I = sI - B + \epsilon I = (s + \epsilon)I - B = s'I - B$$

Como $s' > \rho(B)$, ya que $s > \rho(B)$ por definición entonces $A + \epsilon I$ es una M -matriz no singular.

Sea $A + \epsilon I$ una M -matriz no singular para todo $\epsilon > 0$. Podemos, de la igualdad anterior, hacer tender ϵ a 0, obteniendo así que A es una M -matriz no singular, ya que la aportación de la matriz ϵI es casi nula, por lo que podremos despreocuparla y así obtenemos cuando ϵ tiende a cero que $A = sI - B$ [24].■

El lema 2.2, nos dice que si a cualquier M -matriz no singular, le sumamos la matriz identidad multiplicada por cualquier número positivo, entonces esta nueva matriz sigue siendo una M -matriz no singular.

Lema 2.3. *Sea H una M -matriz no singular y supongamos que B y BH^{-1} tienen patrón de signo Z . Entonces B es una M -matriz no singular si y solo si BH^{-1} es una M -matriz no singular.*

Demostración 3. *Como B y H son no singulares, entonces BH^{-1} es no singular. Como BH^{-1} tiene patrón de signo Z , por el Lema 2.2, $BH^{-1} + \epsilon I$ es una M -matriz no singular, entonces BH^{-1} es una M -matriz no singular.*

Sea BH^{-1} una M -matriz no singular, como H es no singular, entonces $BH^{-1}H = B$ es no singular. Como B tiene patrón de signo Z , por el Lema 2.2, $B + \epsilon I$ es una M -matriz no singular, entonces B es una M -matriz no singular.■

El siguiente resultado nos ayudará en el desarrollo de la prueba para la estabilidad de los puntos de equilibrio utilizando a R_0 en una vecindad de su valor umbral.

Lema 2.4. *Sea H una M -matriz no singular y supongamos que $A \geq 0$. Entonces,*

- (i) $(H - A)$ es una M -matriz no singular si y solo si $(H - A)H^{-1}$ es una M -matriz no singular.
- (ii) $(H - A)$ es una M -matriz singular si y solo si $(H - A)H^{-1}$ es una M -matriz singular.

Demostración 4. Sea $B = H - K$, entonces tanto B como BH^{-1} tienen patrón de signo Z . Por el Lema 2.3, tenemos la implicación (i).

Para la implicación (ii), observemos que si negamos el lema 2.3, es decir, B es una M -matriz singular si y solo si BH^{-1} es una M -matriz singular. Entonces tomando a $B = (H - A)$, entonces tenemos la implicación (ii). Por lo tanto hemos mostrado el lema 2.4. ■

Después de presentar los lemas anteriores, estamos listos para presentar el siguiente teorema, el cual, utilizando el criterio del umbral, nos indicará la estabilidad de los equilibrios libres de infección y con ello poder decir cuando una enfermedad provocará una epidemia o no lo hará.

Teorema 2.1. Considere el modelo de transmisión de la enfermedad, $\dot{x} = f(x)$, con $f(x)$ que satisface los axiomas (A_1) hasta el (A_5) . Si x_0 es un equilibrio libre de infección, entonces x_0 es localmente asintóticamente estable si $R_0 < 1$ y x_0 es inestable si $R_0 > 1$.

Demostración 5. Sea $J_1 = F - V$. Como V es una M -matriz no singular y F es no negativa, $-J_1 = V - F$ tiene patrón de signo Z , ya que en el lema 2.1, se probó que V es una M -matriz y por lo tanto tiene patrón de signo Z . Entonces demostraremos que, $s(J_1) < 0$ si y solo si $-J_1$ es una M -matriz no singular, donde $s(J_1)$ es la máxima parte real de todos los valores propios de J_1 .

Como FV^{-1} es no negativa, por ser producto de dos matrices no negativas, $-J_1V^{-1} = I - FV^{-1}$ tiene patrón de signo Z . Aplicando el Lema 2.3, con $H = V$ y $B = -J_1 = V - F$, tenemos que $-J_1$ es una M -matriz no singular si y solo si $I - FV^{-1}$ es una M -matriz no singular.

Para finalizar, como FV^{-1} es no negativa, todos los valores propios tienen norma menor o igual que $\rho(FV^{-1})$. Entonces $I - FV^{-1}$ es una M -matriz no singular si y solo si $\rho(FV^{-1}) < s = 1$, por lo tanto, $s(J_1) < 0$ si y solo si $R_0 < 1$.

Similarmente, probamos lo siguiente:

$s(J_1) = 0$ si y solo si $-J_1$ es una M -matriz singular. Por los mismos argumentos que antes hemos mencionado, $s(J_1) = 0$ si y solo si $I - FV^{-1}$ es una M -matriz singular. $s(J_1) = 0$ si y solo si $\rho(FV^{-1}) = 1$.

La segunda equivalencia la obtenemos del Lema 2.4, tomando $H=V$ y $A=F$, y se sigue los cálculos al igual que en el caso no singular. Por lo tanto, $s(J_1) = 0$ si y solo si $R_0 = 1$. También se cumple que $s(J_1) > 0$ si y solo si $R_0 > 1$. ■

Consideremos la estabilidad de las curvas de equilibrios del modelo de transmisión de la enfermedad (2.5), cerca del punto de bifurcación $x = x_0$ con $R_0 = 1$. Un punto

bifurcación es un punto donde hay un cambio cualitativo en el compartamiento de las soluciones del sistema, el cual se da cuando se causa una variación pequeña en los parámetros. Como R_0 es por lo general un producto de parámetros, no es muy conveniente usarlo como un parámetro de bifurcación, por lo que, usaremos a μ como parámetro de bifurcación, tal que $R_0 < 1$ para $\mu < 0$ y $R_0 > 1$ para $\mu > 0$, con x_0 un equilibrio libre de infección para todos los valores de μ . Ahora consideremos el sistema,

$$\dot{x} = f(x, \mu), \quad (2.7)$$

con f continuamente diferenciable, por lo menos dos veces en las variables x y μ . El equilibrio libre de infección es la curva (x_0, μ) y su estabilidad local cambia en el punto $(x_0, 0)$.

Usaremos resultados de la teoría de la variedad central [25], para mostrar la estabilidad de los equilibrio libres de infección y así mostrar la estabilidad de los equilibrios endémicos (donde está presente la enfermedad) cerca del punto de bifurcación $(x_0, 0)$.

Denotaremos con $D_x f(x_0, 0)$ a la derivada parcial con respecto a x en el punto de bifurcación $(x_0, 0)$, (como es un vector de variables, obtendremos la matriz jacobiana de f). Supongamos que hay un valor propio cero de $D_x f(x_0, 0)$ y además es simple (multiplicidad 1) y sea v y w los vectores propios izquierdo y derecho, respectivamente, tal que $vw = 1$. Por el Lema 2.1 y el Teorema 2.1, los otros valores propios tienen parte real negativa. Sean

$$a = \frac{v}{2} D_{xx} f(x_0, 0) w^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n v_i w_j w_k \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial x_k}(x_0, 0),$$

$$b = v D_{x\mu} f(x_0, 0) w = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n v_i w_j \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_j \partial \mu}(x_0, 0).$$

Donde $D_{xx} f(x_0, 0)$, denota el vector que en cada entrada está formado por los jacobianos de los gradientes de las funciones f_i , es decir,

$$D_{xx} f(x_0, 0) = D_x (\nabla f_1(x_0, 0), \nabla f_2(x_0, 0), \dots, \nabla f_n(x_0, 0))^T,$$

er desarrollando esto obtenemos que

$$D_{xx} f(x_0, 0) = (D_{xx} f_1(x_0, 0), D_{xx} f_2(x_0, 0), \dots, D_{xx} f_n(x_0, 0))^T,$$

de la misma manera podemos observar que

$$D_{x\mu} f(x_0, 0) = (D_{x\mu} f_1(x_0, 0), D_{x\mu} f_2(x_0, 0), \dots, D_{x\mu} f_n(x_0, 0))^T.$$

La multiplicación $D_{xx} f(x_0, 0) w^2$, nos representa la matriz que en cada renglón tiene la siguiente multiplicación $w^T D_{xx} f_i(x_0, 0) w$.

El siguiente resultado, nos indicará la estabilidad del equilibrio endémico, la cual nos la proporciona el signo de a cuando estamos cerca del punto de bifurcación $(x_0, 0)$ [23].

Teorema 2.2. *Considere el modelo de transmisión de la enfermedad $\dot{x} = f(x, \mu)$, con $f(x, \mu)$ que satisface los axiomas (A_1) hasta (A_5) y el parámetro μ descrito anteriormente. Supongamos que el valor propio cero de $D_x f(x_0, 0)$ es simple. Sea a y b definidos anteriormente y supongamos que $b \neq 0$. Entonces, existe $\delta > 0$ tal que*

- (i) *Sí $a < 0$, entonces existe un equilibrio endémico localmente asintóticamente estable cerca de x_0 para $0 < \mu < \delta$.*
- (ii) *Sí $a > 0$, entonces existe un equilibrio endémico inestable cerca de x_0 para $-\delta < \mu < 0$.*

Demostración 6. *La teoría de la variedad central [25] establece que existe una variedad central local parametrizada por u y μ de la forma,*

$$W^c = \{(x, \mu) | x = x_0 + uw + Z(u, \mu)\},$$

donde $Z(u, \mu)$ es ortogonal a w y es de segundo orden en las variables u y μ . Más aún, la variedad central, W^c , es invariante bajo $\dot{x} = f(x, \mu)$. Esto es,

$$\dot{u}w + \frac{dZ}{dt} = f(x_0 + uw + Z(u, \mu), \mu),$$

multiplicando la ecuación anterior por v nos da la ecuación,

$$\dot{u} = v f(x_0 + uw + Z(u, \mu), \mu).$$

Ya que $vZ = 0$ para todo (u, μ) . La teoría de la variedad central [25] afirma que, el comportamiento de las soluciones de $\dot{x} = f(x, \mu)$ cerca del punto de bifurcación $(x_0, 0)$ está gobernada por $\dot{u} = v f(x_0 + uw + Z(u, \mu), \mu)$, lo que haremos es representarla en su expansión de Taylor como:

$$\begin{aligned} \dot{u} = & v f(x_0, 0) + v D_\mu f(x_0, 0) \mu + v D_x f(x_0, 0) (uw + Z) + \frac{v}{2} D_{\mu\mu} f(x_0, 0) \mu^2 \\ & + v D_{x\mu} f(x_0, 0) \mu (uw + Z) + \frac{v}{2} D_{xx} f(x_0, 0) (uw + Z)^2 + \mathcal{O}(3). \end{aligned}$$

Donde $\mathcal{O}(3)$ lo utilizaremos para denotar las derivadas de orden tres o superior en las variables u y μ . Como $f(x_0, \mu) = 0$ para todo μ . El primero, segundo y cuarto término son cero y como v es el vector propio izquierdo de $D_x f(x_0, 0)$, entonces el tercer término también es cero, ya que $v D_x f(x_0, 0) = \lambda v$ y como $\lambda = 0$, tenemos que $v D_x f(x_0, 0) = 0$. Por lo tanto, los términos que permanecen e involucran a Z son las de orden superior, por lo que podemos reescribir la ecuación a,

$$\dot{u} = au^2 + bu\mu + \mathcal{O}(3), \quad (2.8)$$

donde a y b están definidas anteriormente.

Para $\delta > 0$ suficientemente pequeña, mostraremos que existen soluciones endémicas que no son cero de (2.8), cerca de la línea $u = \frac{-b\mu}{a}$ para la vecindad $|\mu| > \delta$, esto se debe a que utilizaremos la linealización de (2.8).

Como elegimos μ para que el equilibrio libre de infección fuese estable, sí $\mu < 0$. Hagamos un análisis de estabilidad local.

El jacobiano del sistema \dot{u} es, $J(u) = 2au + b\mu$ y los equilibrios son $u = 0$ y $u = \frac{-b\mu}{a}$, si evaluamos el jacobiano en el equilibrio libre de infección debe ser estable para $\mu < 0$, por lo tanto $J(0) = b\mu < 0$, por lo tanto, $b > 0$.

Veamos la estabilidad del equilibrio $u = \frac{-b\mu}{a}$, para que el equilibrio $u = 0$ sea estable, debe cumplirse que $\frac{-b\mu}{a} > 0$ y esto sólo se logra cuando $a > 0$.

Para $\mu > 0$ el equilibrio libre de infección debe ser inestable, por lo tanto $b\mu > 0$ lo que implica que $b > 0$. Ahora veamos la estabilidad del otro equilibrio debe ser estable y esto sucede cuando $\frac{-b\mu}{a} < 0$, lo que implica que $a < 0$.

Las soluciones endémicas del sistema (2.7), corresponden a soluciones que no son cero del sistema (2.8), que son estables si $\mu > 0$ y $a < 0$ y a soluciones inestables si $\mu < 0$ y $a > 0$. ■

Con esto demostramos que cuando $R_0 = 1$ la estabilidad nos la indicará el signo de a , además, si a o b son cero, entonces consideraremos los términos de orden superior en la expansión de Taylor de la variedad central.

A lo largo del capítulo, hemos visto que la estructura de R_0 se debe a cómo fue elaborado el modelo matemático, el cual adquiere diferentes formas y observamos que mediante ejemplos, R_0 puede estar compuesto por producto de nuevas infecciones que puedan causar distintos vectores, si los vectores pueden ser infecciosos y ser infectados. Mediante la forma más general, se calculó R_0 , que es utilizando la norma de un operador en el cual involucra el tiempo de infectividad de los individuos infectados y la cantidad de individuos susceptibles, donde obtuvimos que R_0 es el valor propio de mayor norma del operador.

Como obtener el operador es algo complicado, se desarrolló otro cálculo para la obtención de R_0 , la Matriz de próxima generación, esta matriz la obtuvimos mediante la separación del sistema (2.5) en dos funciones, las cuales nos representan las nuevas infecciones y los cambios de clase.

Mostramos que el sistema (2.5) en su forma linealizada, podemos separarlo en bloques que corresponden a bloques de infectados y no infectados. Esto nos ayudó para obtener la matriz de próxima generación, la cual la obtuvimos al analizar el modelo linealizado. Utilizando el equilibrio libre de infección y sin considerar que los individuos se puedan volver a infectar. Obtuvimos que el número de nuevas infecciones producidas por un individuo infectado es el radio espectral de la matriz de próxima generación.

Mediante R_0 , probamos que una enfermedad puede provocar una epidemia si $R_0 > 1$ y que la enfermedad desaparecerá si $R_0 < 1$, estos dos resultados nos dicen cuándo el equilibrio libre de infección es estable o inestable. En caso de que el equilibrio libre de infección sea estable, el equilibrio endémico será inestable, y cuando el equilibrio libre de infección sea inestable, el equilibrio endémico será estable. Esto lo obtuvimos mediante las herramientas de la teoría de la variedad central, la cual nos ayudó en el análisis de la estabilidad de equilibrio endémico.

En el siguiente capítulo, vamos a aplicar los resultados que obtuvimos a lo largo de este capítulo en un modelo particular.

CAPÍTULO 3

Un Modelo SIR para el estudio de la Rickettsiosis

En este capítulo, vamos a construir un modelo matemático para tratar de entender la dinámica de propagación de la enfermedad causada por rickettsia y poder así proponer medidas de control para que la enfermedad no se propague dentro de una población. Este modelo lo desarrollaremos con base en la información que se ha recolectado en la investigación de la enfermedad.

Para explorar el modelo propuesto, se hará un análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio. Se probará que bajo ciertas condiciones, el sistema presenta una bifurcación transcritical, corroborando los resultados algebraicos con un análisis numérico del mismo. Posteriormente calcularemos la matriz de próxima generación para obtener a R_0 y se presentarán simulaciones de las soluciones del sistema cuando $R_0 < 1$ y cuando $R_0 > 1$. Finalmente propondremos técnicas de control que permitan reducir la propagación de la rickettsia.

3.1 Enfermedad de Rickettsiosis

Las Rickettsiosis han jugado un papel importante en la historia de la civilización occidental. Por ejemplo, las epidemias de tifus transmitido por piojos fueron documentados ya en 420 a.C. durante la Guerra del Peloponeso y han causado muertes periódicamente en ciudades y ejércitos.

Millones de casos de tifus transmitidos por piojos se produjeron entre los soldados de los ejércitos y los presos durante las dos guerras mundiales. Las muertes que la infección de tifus causó casi llegan a igualar o sobrepasar las víctimas que se tuvieron en el campo de batalla.

Miles de casos de tifus transmitido por piojos todavía son reportados cada año, en su mayoría en las zonas montañosas remotas de África y América del Sur. Sin embargo, la incidencia mundial de tifus se denuncia en gran medida debido a la falta de sistemas de vigilancia adecuados en las zonas endémicas.

Varias especies de rickettsias transmitidas por garrapatas son endémicas en todo el mundo y causan enfermedades de leves a graves en las poblaciones indígenas. Las especies que se incluyen en esta categoría son las fiebres de las Montañas Rocosas

(FMR), fiebre botanosa (fiebre Marsella, el tifus de garrapata india, el tifus de garrapata africana), el tifus de garrapata de Siberia y el tifus de garrapata de Queensland. Un promedio de mil casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas se han informado anualmente en los últimos años solamente en los Estados Unidos. Transmitidas por garrapatas, las rickettsias han vivido en estrecha asociación con sus ácaros y huéspedes mamíferos durante milenios, a menudo con resultados desastrosos. Por ejemplo, la fiebre de las Montañas Rocosas asoló a los primeros colonos en Montana e Idaho [26].

La participación en la historia de la humanidad de las enfermedades que se pueden transmitir de animales a los seres humanos, que abarcan los grupos de fiebres manchadas y tifus, han acabado con la vida de los seres humanos más que las que se han perdido en las guerras.

Las primeras descripciones que se dieron fueron de tifus y son tan antiguas como la descripción de la plaga de Atenas. En el siglo XIII, durante la conquista de Granada, al tifus se le llamó tabardillo y causó una mortalidad muy elevada. En América, pudo haber existido antes de la Conquista, ya que se han encontrado en Perú, piojos en las momias.

Uno de los tipos de tifus es el tifus de Chipre. Su propagación a diferentes lugares de Europa coincidió con otra epidemia en la Nueva España, la cual era conocida como cocolistle, en el año 1530. También aparecieron otras epidemias conocidas como matlazahuatl en el año 1575 hasta 1577 y afectaron en principio a las poblaciones mexicanas indígenas pero, conforme avanzaron estas epidemias, hicieron víctima a las poblaciones mestizas, criollas y de clase acomodada. Hasta la primera mitad del siglo pasado, a esta enfermedad se le relacionaba con las variaciones de los vientos, la suciedad y la infestación de piojos entre los indígenas. En total cobró alrededor de nueve millones de vidas.

Durante las guerras que llevo a cabo Napoleón en 1812, ocurrió un devastador brote de tifus que mató alrededor de setecientos mil personas. Más adelante, se comienza a esparcir de Serbia al centro de Europa durante el periodo que abarcó la primera guerra mundial, y después de la revolución de bolchevique, se comienza a esparcir a Rusia, donde aproximadamente veinticinco millones de personas contrajeron la enfermedad de tifus, de los cuales tres millones murieron por causa de la enfermedad.

En Alemania, para los científicos nazis, el tifus fue un motivo de investigación y provocaron la infección a seiscientos prisioneros de campo de concentración para evaluar el efecto terapéutico del fenol o la vacunación, en vano [27].

Pero las rickettsias se identificaron y clasificaron hasta el siglo XX, también el descubrimiento de las formas clínicas que poseen los diferentes tipos de rickettsias. Dentro de los grandes conflictos del Siglo XX, se registraron epidemias por enfermedades provocadas por las rickettsias, como son: tifus epidémico, fiebre Q y fiebre de la trinchera.

El primer indicio de tifus documentado fue en 1896, en el Valle de Idaho, donde recibió el nombre de sarampión negro (debido a la erupción que causa en la piel,

la cual es similar al sarampión) o de la fiebre del sendero. La mortalidad de esta patología variaba en aquellos años de 5% en Idaho a 70% en Montana [28].

En 1899 Edward E. Maxey da la primera descripción clínica de una enfermedad febril caracterizada clínicamente por hipertermia moderada constante, acompañada de una abundante erupción caracterizada por ser, primero de color rojo púrpura y progresa hasta volverse de color negro, que aparece inicialmente en los tobillos, muñecas y frente, esparciéndose rápidamente por todo el cuerpo. Fue denominada como fiebre manchada de Idaho. En 1900, ya se tenían referencias de esta enfermedad en otras áreas como Washington, Montana, California, Arizona y Nuevo México, siendo los misioneros los primeros en identificar a las garrapatas como vectores de esta enfermedad [28].

En 1904, Louis B. Wilson y William M. Chowning, después de estudiar 126 casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas, concluyeron que la enfermedad no se transmitía de persona a persona o por alimentos o agua, pero sí era transmitida por la garrapata del bosque (genero *Dermacentor*). Debido a esto, en 1906 se caracterizó a la garrapata *Dermacentor* spp como al agente involucrado en la transmisión de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas. En 1908 se demostró que la picadura de la garrapata transmite la enfermedad, cuando McCalla reporta la infección en dos voluntarios, a los cuales les removieron una garrapata de un paciente afectado por la enfermedad.

Entre 1906 a 1910, el doctor Howard Taylor Ricketts identifica el agente etiológico de esta enfermedad: la *Rickettsia rickettsii*, concluyendo que la enfermedad es de tipo infeccioso y por lo tanto transmisible por animales de laboratorio. También probó la inmunidad que adquiriría el animal después de un ataque y que la infección en artrópodos se transmitía transováricamente a su progenie. Esto marcó el progreso acerca del entendimiento del origen y progresión de la enfermedad. Desafortunadamente, como muchos otros trabajadores de laboratorios de rickettsias, el doctor H. Taylor muere como resultado de tifus epidémico adquirido en el laboratorio en mayo de 1910.

Entre 1916 a 1920, S. Burt Wolback demostró en las lesiones vasculares características la forma de la bacteria intracelular (originalmente denominada *Dermacentroxenus rickettsii*), confirmando que la garrapata transportaba a la bacteria causante de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas. En 1919 demuestra que la aparición de vasculitis amplias se debía a la presencia de rickettsias en las células endoteliales [28].

El uso del término genérico *Dermacentroxenus* no fue totalmente aceptado, por lo que rápidamente fue unificado al género *Rickettsia*, en honor al doctor Howard Taylor Ricketts. Sobre estas bases, el nombre *Rickettsia rickettsii* fue propuesto en 1922 por Brumpt.

Desde 1920, la fiebre manchada de las Montañas Rocosas ha sido reportada al Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). En 1924, Roscoe R. Spencer y Ralph R. Parker exitosamente preparan una vacuna proveniente de garrapatas infectadas, lo que constituyó la primera vacuna efectiva hecha del cuerpo de los

vectores artrópodos.

Hoffman realiza en 1925 la primera investigación sobre la fiebre manchada en Sinaloa, México. En 1939, se reportaron tres muertes en Gómez Palacio, Durango, por un cuadro sugestivo de tifus pero en cuyos pacientes no se observó la presencia de piojos.

En la década de los años 1940, en varios estados de la República Mexicana se reportan diversos casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas. También se descubre el cloranfenicol y las tetraciclinas y se observa una disminución en el porcentaje de letalidad de esta enfermedad. El tratamiento es efectivo siempre y cuando se inicie de manera temprana.

En 1943 se aísla por primera vez el agente etiológico en sangre, en el Fuerte Sinaloa, México. Para 1945, en Sinaloa, se reconoce a la garrapata común del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) como el vector de esta enfermedad.

En ese mismo año, Alfonso Elizondo y colaboradores describieron tanto a la enfermedad como a la garrapata en la Comarca Lagunera y refieren su alta letalidad, la cual era cercana a 70% [28].

En 1947, la *Rickettsia prowazekii* fue aislada en cinco estados de nuestro país, así como en la Ciudad de México. En otros doce estados se aísla la *Rickettsia typhi*. Como se ha mencionado anteriormente, entre los años de 1930 a 1950, casos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas fueron observados en Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Sinaloa y Sonora.

En 1948, la enfermedad fue detectada en la Costa Este de los Estados Unidos, además de que se identifican brotes aislados de la infección en Canadá, México, Brasil, Colombia, así como en otros países del Hemisferio Occidental. Debido a esta amplia distribución, los nombres originales utilizados para referirse a esta enfermedad se basaron en el lugar de procedencia de la enfermedad.

Por ejemplo, en Brasil se le denominó fiebre maculosa brasileña y tifus de São Paulo; en Colombia, fiebre petequial Tobia; y en México como fiebre manchada. En este año, después de la introducción de los antibióticos, la incidencia de la enfermedad disminuyó en aproximadamente 250 casos por año. La enfermedad presentó una nueva aparición durante la década de los años 70, probablemente como resultado del desarrollo de zonas habitacionales cercanas a la ciudad, así como por la transformación de tierras de cultivo en áreas recreativas.

En el año 1992, se detecta una bacteria en las pulgas del gato, la cual fue aceptada como un nuevo miembro de la familia de las rickettsias y se le denominó *Rickettsia felis*. Un estudio realizado en 1993 en pacientes de Jalisco y Yucatán, en quienes se sospechó dengue por presentar fiebre, los cuales, sin embargo, no desarrollaron anticuerpos contra el virus, mostró que 40% de los casos eran serológicamente positivos a Rickettsiosis endémica.

En 1996, se notifica por primera vez la presencia de anticuerpos contra los antígenos de la rickettsia. Para el año 1999, se reporta 5% de prevalencia de anticuerpos contra los antígenos de *Rickettsia akari* en Yucatán.

En 2005 se identificaron nuevas especies de rickettsias asociadas a fiebres manchadas y, a partir de estas observaciones, se estudiaron los ciclos de vida bacterianos y sus huéspedes vertebrados e invertebrados [28].

Durante 2014, en Sonora se han registrado 89 casos de rickettsia de los cuales 11 murieron.

En 2015, en Obregón, Sonora, ante los brotes de garrapata que aparecieron en la colonia de Cajeme, se ha tomado más higiene en las casas y con las mascotas. En este año no se han detectado casos de la rickettsiosis en la colonia Cajeme, se realizó la quinta edición del Garrapaton, donde se aplicaron más de cinco mil vacunas desparasitantes. En 2014, en la colonia Beltrones, se registró el primer caso de rickettsiosis en el municipio y vacunaron a casi todos los perros de la localidad [29].

El doctor Jesús Mendoza Cazares, epidemiólogo de la jurisdicción sanitaria número cuatro, señaló que en el 2014 se diagnosticaron en esta localidad 15 casos confirmados y al momento ya se cuentan con otros tres casos de rickettsia [30].

Los municipios del Sur de Sonora, desde Guaymas, Cajeme, Navojoa y Huatabampo, son regiones endémicas de rickettsia y los lugares con el mayor número de casos en los últimos años [31].

En la ciudad de Hermosillo, en lo que corresponde 2015, se han registrado quince casos de rickettsia. La mayoría de los infectados han sido menores de edad, de los cuales diez fueron en el poblado Miguel Alemán, tres en la ciudad de Hermosillo y dos en Bahía de Kino. De los diez casos confirmados en el poblado Miguel Alemán, fallecen cuatro personas a causa de la rickettsia [32]. En Guaymas y Empalme se realizarán estudios sobre rickettsias para identificar a los animales con garrapatas y tener un seguimiento de los animales con garrapatas [33].

3.1.1 Etimología de la Rickettsiosis

Las rickettsias son bacterias intracelulares obligadas. Que se caracterizan por la necesidad de reproducirse dentro de las células del huésped, las cuales se transmiten a través de vectores artrópodos a diferentes mamíferos que sirven como vectores secundarios.

Estas bacterias tienen las propiedades de que son Gram-negativa y no forman esporas. El que no formen esporas se refiere a que no tienen paredes gruesas y, por tal motivo, no resisten las altas temperaturas, la humedad y otras condiciones del medio ambiente. Se pueden presentar en varias formas, como lo son en forma de cocos (μm de diámetro), bacilos ($1 - 4; \mu\text{m}$ de longitud), o en forma de hilos ($10 \mu\text{m}$ de largo).

Con la propiedad de Gram-negativa, se puede visualizar la bacteria bajo el microscopio, ya que se emplea la tinción de Gram y con ella las rickettsias se visualizan de un color rosa bajo el microscopio.

Las rickettsias causan una gran variedad de síntomas, entre ellas las que se han mencionado antes. Otros síntomas que causan son, por ejemplo: fiebre alta,

escalofríos, anorexia, erupción (la cual se parece a la varicela).



Figura 3.1: Erupción causada por la Rickettsiosis. Figura tomada de [34].

Los vectores principales que pueden transmitir las rickettsias son el piojo (tifus), la pulga (tifus murino) y la garrapata (fiebre manchada de las Montañas Rocosas), llamada científicamente *Dermacentor variabilis*. Cuando se es infectado por rickettsias, se puede identificar el microorganismo en muestras de sangre, las cuales se observan con el microscopio. Para la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, también son vectores: *Dermacentor andersoni*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma cajennense*. En general, un ataque confiere inmunidad permanente.

Para tratar la Rickettsiosis, como ya habíamos dicho antes, responde de manera efectiva al antibiótico cloranfenicol o a tetraciclina. La mejoría se obtiene entre las primeras veinticuatro a treinta y seis horas después de haber tomado el medicamento. Cuando el tratamiento comienza tarde, la mejoría es mucho más lenta.

Existen muchas cepas de Rickettsias, de entre las que podemos destacar por su infectividad (si eso las distingue) las siguientes: rickettsia rickettsii, rickettsia prowazekii y la rickettsia typhi.

Nuestro interés radica en estudiar la cepa rickettsii. Esta cepa es la más agresiva en los humanos y, debido a que el principal vector de propagación es la garrapata, cuyo hospedero principal es el perro doméstico, es a la que está más propenso el humano a contagiarse. La garrapata, cuando está infectada, transmite la bacteria mediante la saliva cuando se está alimentando; otro medio de infección es cuando frotamos heces de garrapatas infectadas en heridas, particularmente las que ha causado la garrapata al alimentarse.

El ciclo de vida de la garrapata comprende cuatro etapas de crecimiento: huevos, larva, ninfa (garrapata inmadura) y garrapata adulta. Desde que la garrapata está en

estado de larva, tiene que alimentarse para crecer y así llegar a las siguientes etapas, por lo que desde entonces puede infectar a su hospedero.

El vector secundario (perro doméstico) se infecta mediante la picadura de la garrapata infectada. A diferencia de los seres humanos, la resistencia del perro a la rickettsiosis es mayor pero también puede morir por dicha enfermedad, además, el perro doméstico puede transmitir la rickettsiosis a garrapatas que no estén infectadas cuando las garrapatas se alimentan de la sangre del perro infectado.

La garrapata puede infectarse en cualquier etapa de crecimiento que posee, ya que puede nacer de huevos que una garrapata infectada haya depositado en algún lugar o cuando en alguna etapa, ya sea cuando esté en larva, ninfa o adulta, se esté alimentando de un perro que esté infectado.

Cada garrapata hembra pone entre tres mil y cuatro mil huevos, para lo cual siempre se baja del hospedero y elige preferentemente áreas de vegetación o jardines, por lo cual no los podemos ver a simple vista [26, 27, 28, 35].

La figura 3.2 muestra el ciclo de propagación de la rickettsia rickettsii.

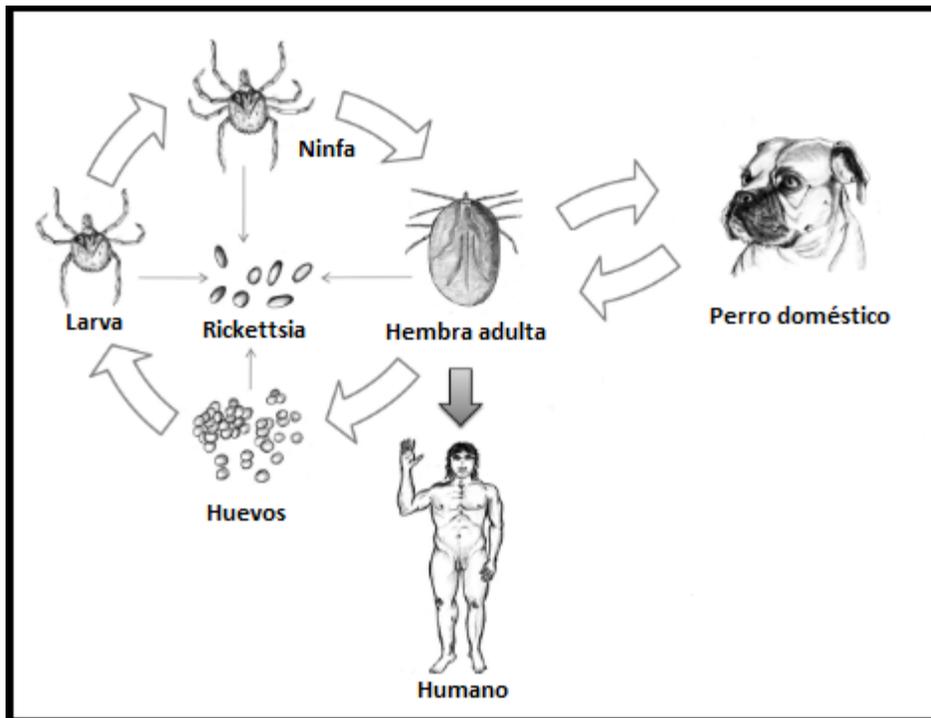


Figura 3.2: Ciclo de vida de la rickettsia rickettsii. Figura tomada de [35].

Cuando la garrapata está en alguna etapa de crecimiento y adquiere la enfermedad, al momento de cambiar de etapa, ya sea que cambie a ser una ninfa o garrapata adulta, tiene que alimentarse de cualquier animal y cuando la garrapata se encuentra en las ciudades, el animal más común que infecte es al perro. Estando el perro infectado puede transmitir la rickettsia hacia otras garrapatas que no estén infectadas. La garrapata tiene como un vector accidental al humano, ya que la garrapata se alimenta de sangre caliente, pero la enfermedad no puede ser transmitida entre humanos; para que se pueda transmitir la enfermedad de humano a humano debe haber una transfusión de sangre contaminada, pero esto es demasiado improbable, ya que hoy en día las transfusiones de sangre están muy controladas en el sector de salud [35].

Conociendo los estragos que puede ocasionar la enfermedad de rickettsiosis, particularmente en el estado de Sonora, estamos interesados en estudiar dicha enfermedad utilizando un modelo matemáticos que describa la dinámica de la bacteria. Queremos buscar, mediante dicho análisis, medidas de control que permitan reducir el número de casos, prevenir futuras infecciones

3.2 Modelo SIR para la Rickettsiosis

Ya que hemos investigado de la enfermedad, en el aspecto de cómo se transmite, si puede sobrevivir en el medio ambiente por sí misma, si se puede recuperar de la enfermedad o no, si puede haber reinfección, tomaremos estos aspectos para generar el modelo matemático y poder estudiar la dinámica de la enfermedad.

Por simplicidad, para el desarrollo de nuestro modelo, no distinguiremos las distintas etapas de crecimiento de la garrapata; las englobaremos en una sola clase. Por lo tanto, el ciclo de infección de la rickettsia rickettsii considerado para el modelo es el siguiente.

Vamos a considerar las siguientes hipótesis para los humanos, para generar la dinámica de transmisión:

- La infección de un humano se da a través de la picadura de una garrapata infectada.
- Habrá una tasa de entrada o reclutamiento de humanos susceptibles, la cual es constante.
- Habrá una tasa de recuperación de la enfermedad de los humanos infectados.
- Habrá una tasa de muerte por la enfermedad de los humanos infectados.
- Habrá una tasa de muerte natural para los humanos susceptibles, infectados y recuperados.

Para el vector secundario, que para nuestro modelo será el perro doméstico, consideremos las siguientes hipótesis:

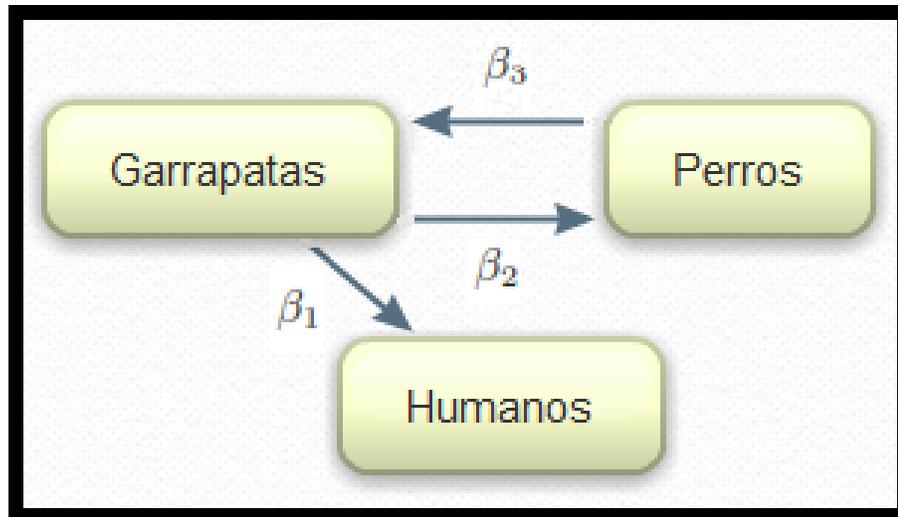


Figura 3.3: Ciclo de infección de la rickettsia rickettsii.

- La infección de un perro se da a través de la picadura de una garrapata infectada.
- Habrá una tasa de entrada o reclutamiento de perros susceptibles, la cual es constante.
- Habrá una tasa de muerte por la enfermedad de los perros infectados.
- Habrá una tasa de muerte natural para los perros susceptibles e infectados.

Para los vectores principales de la rickettsia rickettsii, la garrapata del perro doméstico, tenemos las siguientes hipótesis:

- Una garrapata susceptible se infecta a través de la picadura a un perro infectado.
- Habrá una tasa de entrada o reclutamiento de garrapatas susceptibles, la cual es constante.
- Habrá una tasa de muerte natural para las garrapatas susceptibles e infectadas.

Bajo estas hipótesis, proponemos el siguiente modelo, gobernado por el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}
\dot{S}_H &= -\beta_1 S_H I_G - \mu_1 S_H + k_1, \\
\dot{I}_H &= \beta_1 S_H I_G - (\mu_1 + \alpha_1 + \gamma_1) I_H, \\
\dot{R}_H &= \gamma_1 I_H - \mu_1 R_H, \\
\dot{S}_P &= -\beta_2 S_P I_G - \mu_2 S_P + k_2, \\
\dot{I}_P &= \beta_2 S_P I_G - (\mu_2 + \alpha_2) I_P, \\
\dot{S}_G &= -\beta_3 S_G I_P - \mu_3 S_G + k_3, \\
\dot{I}_G &= \beta_3 S_G I_P - \mu_3 I_G.
\end{aligned} \tag{3.1}$$

donde

- S_H es la población de humanos susceptibles.
- I_H es la población de humanos infectados.
- R_H es la población de humanos recuperados.
- S_P es la población de perros susceptibles.
- I_P es la población de perros infecciosos.
- S_G es la población de garrapatas susceptibles.
- I_G es la población de garrapatas infecciosas.
- β_1 es la tasa de contagio de un humano susceptible al estar en contacto con una garrapata infectada.
- β_2 es la tasa de contagio de un perro susceptible al estar en contacto con una garrapata infectada.
- β_3 es la tasa de contagio de una garrapata susceptible al estar en contacto con un perro infectado.
- k_1 es la tasa de entrada de los humanos, los cuales entran susceptibles.
- k_2 es la tasa de entrada de los perros, por nacimiento, los cuales entran susceptibles.
- k_3 es la tasa de entrada de las garrapatas, por nacimiento. Las cuales entran susceptibles.
- μ_1 es la tasa de muerte natural de los humanos.
- μ_2 es la tasa de muerte natural de los perros.
- μ_3 es la tasa de muerte natural de las garrapatas.

- α_1 es la tasa de muerte por la enfermedad de los humanos.
- α_2 es la tasa de muerte por la enfermedad de los perros.
- γ_1 es la tasa de recuperación de la rickettsiosis de los humanos.
- N_H , N_P y N_G son las poblaciones totales de humanos, perros, garrapatas respectivamente, con las poblaciones de $N_H = S_H + I_H + R_H$, $N_P = S_P + I_P$ y $N_G = S_G + I_G$.

Observe que las poblaciones N_H , N_P y N_G no son constantes, es decir, la derivada de cada una de las poblaciones totales no son cero. Como $N_H = S_H + I_H + R_H$ la derivada de N_H es

$$\dot{N}_H = \dot{S}_H + \dot{I}_H + \dot{R}_H,$$

del sistema (3.1), sustituimos \dot{S}_H , \dot{I}_H , \dot{R}_H y simplificamos la expresión de \dot{N}_H y obtenemos

$$\dot{N}_H = -\mu_1(S_H + I_H + R_H) - \alpha_1 I_H + k_1,$$

por $N_H = S_H + I_H + R_H$ reducimos la ecuación de \dot{N}_H

$$\dot{N}_H = -\mu_1 N_H - \alpha_1 I_H + k_1.$$

Para determinar el tamaño de la población N_H , tenemos que resolver la ecuación diferencial $\dot{N}_H = -\mu_1 N_H - \alpha_1 I_H + k_1$, pero obsérvese que nos quedará en términos de la población de infectados, por lo tanto, veamos que cuando la tasa de muerte por la enfermedad para los humanos es cero, es decir, no hay muerte por la enfermedad, la población de humanos tiene como cota superior a $\frac{k_1}{\mu_1}$ y es asintóticamente estable.

Por lo tanto, la población total de humanos es constante en el tiempo, es decir, cuando $t \rightarrow \infty$, N_H se aproxima a la constante $\frac{k_1}{\mu_1}$. Ahora, observemos a dónde se aproximan las poblaciones totales de los perros y garrapatas.

Procediendo de manera análoga al caso de la población de humanos, tenemos que resolver la ecuación diferencial $\dot{N}_P = -\mu_2 N_P - \alpha_2 I_P + k_2$, con el fin de estudiar el comportamiento de la población total de perros en el tiempo. Así, tenemos que cuando no hay muerte por la enfermedad, la población de perros tiene como cota superior a $\frac{k_2}{\mu_2}$.

Por lo tanto, la población total de perros, cuando $t \rightarrow \infty$ y se aproxima asintóticamente a $\frac{k_2}{\mu_2}$. En el caso de las garrapatas se procede de la misma manera, obteniendo que la población total de garrapatas es $N_G = \frac{k_3}{\mu_3}$ y al igual que en el caso de los perros y humanos, la población de garrapatas es constante cuando $t \rightarrow \infty$.

Con este análisis, podemos ver que las poblaciones máximas para los humanos, perros y garrapatas son $\frac{k_1}{\mu_1}$, $\frac{k_2}{\mu_2}$ y $\frac{k_3}{\mu_3}$ respectivamente. Estos resultados, nos ayudarán

cuando estemos realizando el análisis de invarianza de la región del hiper-espacio que nos interesa.

Ahora, precisaremos la naturaleza de los parámetros del sistema. Para ello, daremos las unidades en las que se están midiendo cada uno de ellos. Esto nos ayudará a comprender mejor la interpretación biológica de los parámetros.

Sea H la unidad de humanos; sea P la unidad de perros; sea G la unidad de garrapatas y sea T la unidad de tiempo. Tenemos entonces que las unidades para \dot{S}_H , \dot{I}_H , \dot{R}_H , \dot{S}_P , \dot{I}_P , \dot{S}_G e \dot{I}_G son.

$$[\dot{S}_H] = \frac{H}{T}, [\dot{I}_H] = \frac{H}{T}, [\dot{R}_H] = \frac{H}{T}, [\dot{S}_P] = \frac{P}{T}, [\dot{I}_P] = \frac{P}{T}, [\dot{S}_G] = \frac{G}{T}, [\dot{I}_G] = \frac{G}{T}.$$

Con las unidades de las variables de estado determinadas, podemos determinar las unidades de los parámetros del sistema y darles una interpretación en base a sus unidades, entonces:

- $[\beta_1] = \frac{1}{GT}$ es la tasa de transmisión de la enfermedad de una garrapata infectada a un humano susceptible por unidad de tiempo.
- $[\beta_2] = \frac{1}{GT}$ es la tasa de transmisión de la enfermedad de una garrapata infectada a un perro susceptible por unidad de tiempo.
- $[\beta_3] = \frac{1}{PT}$ es la tasa de transmisión de la enfermedad de un perro infectado a una garrapata susceptible por unidad de tiempo.
- $[\mu_1] = \frac{1}{T}$, su valor es tal que $\frac{1}{\mu_1}$ es el tiempo promedio de vida de los humanos.
- $[\mu_2] = \frac{1}{T}$, su valor es tal que $\frac{1}{\mu_2}$ es el tiempo promedio de vida de los perros.
- $[\mu_3] = \frac{1}{T}$, su valor es tal que $\frac{1}{\mu_3}$ es el tiempo promedio de vida de las garrapatas.
- $[k_1] = \frac{H}{T}$ es la cantidad de humanos susceptibles que entran a la clase por unidad de tiempo.
- $[k_2] = \frac{P}{T}$ es la cantidad de perros susceptibles que entran a la clase por unidad de tiempo.
- $[k_3] = \frac{G}{T}$ es la cantidad de garrapatas susceptibles que entran a la clase por unidad de tiempo.
- $[\alpha_1] = \frac{1}{T}$, su valor es tal que $\frac{1}{\alpha_1}$ es el tiempo promedio de vida en los humanos infectados.
- $[\alpha_2] = \frac{1}{T}$, su valor es tal que $\frac{1}{\alpha_2}$ es el tiempo promedio de vida en los perros infectados.
- $[\gamma_1] = \frac{1}{T}$ es la tasa de recuperación de los humanos. El valor de γ_1 es tal que $\frac{1}{\gamma_1}$ es el tiempo promedio que dura infectado el humano.

Ahora que conocemos las unidades de cada parámetro, esto nos ayudará a comprender la naturaleza de los parámetros y nos podrá ayudar al momento de asignarles valores a los parámetros.

3.3 Cálculo y análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema

En esta sección, vamos a analizar la estabilidad de los puntos equilibrios. La estabilidad de los puntos de equilibrio de un sistema está determinada por el signo de la parte real de los valores propios de la matriz jacobiana del sistema, evaluada en dichos puntos de equilibrio. Continuaremos con un análisis numérico para la comprobación de la teoría que obtendremos en el análisis algebraico del sistema. Finalmente presentaremos simulaciones del sistema (3.1) tomando un conjunto de parámetros apropiado para los cuales el equilibrio libre de infección es estable y otro conjunto de parámetros donde el equilibrio libre de infección es inestable.

Para estudiar la dinámica del sistema, no necesitaremos el compartimento de los humanos recuperados, ya que el término R_H no aparece en las otras ecuaciones diferenciales, además, podemos encontrar el valor de R_H utilizando a $N_H = S_H + I_H + R_H$. Por tal motivo, el sistema de ecuaciones diferenciales lo podemos reducir al sistema:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_H &= -\beta_1 S_H I_G - \mu_1 S_H + k_1, \\
 \dot{I}_H &= \beta_1 S_H I_G - (\mu_1 + \alpha_1 + \gamma_1) I_H, \\
 \dot{S}_P &= -\beta_2 S_P I_G - \mu S_P + k_2, \\
 \dot{I}_P &= \beta_2 S_P I_G - (\mu_2 + \alpha_2) I_P, \\
 \dot{S}_G &= -\beta_3 S_G I_P - \mu_3 S_G + k_3, \\
 \dot{I}_G &= \beta_3 S_G I_P - \mu_3 I_G.
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Para obtener los puntos de equilibrio del sistema, resolvemos el sistema de ecuaciones que resulta de igualar el campo vectorial a cero.

$$\begin{aligned}
 -\beta_1 S_H I_G - \mu_1 S_H + k_1 &= 0, \\
 \beta_1 S_H I_G - (\mu_1 + \alpha_1 + \gamma_1) I_H &= 0, \\
 -\beta_2 S_P I_G - \mu S_P + k_2 &= 0, \\
 \beta_2 S_P I_G - (\mu_2 + \alpha_2) I_P &= 0, \\
 -\beta_3 S_G I_P - \mu_3 S_G + k_3 &= 0, \\
 \beta_3 S_G I_P - \mu_3 I_G &= 0.
 \end{aligned}$$

Resolviendo el sistema anterior, se tiene que los puntos de equilibrio del sistema (3.2) están dados por: $x_0 = (\frac{k_1}{\mu_1}, 0, \frac{k_2}{\mu_2}, 0, \frac{k_3}{\mu_3}, 0)$ y $x_1 = (\frac{a_1}{a_2 - a_3}, \frac{k_1 a_4}{(a_2 + a_3) a_5}, \frac{\mu_3 a_6}{\beta_3 a_7}, \frac{a_8}{\beta_3 a_7 a_9}, \frac{a_7 a_9}{\beta_2 a_6}, \frac{a_8}{\beta_2 \mu_3 a_6})$, donde

- $a_1 = \beta_2 \beta_3 k_1 k_2 \mu_3 + \alpha_2 \beta_2 k_1 \mu_3^2 + \beta_2 k_1 \mu_2 \mu_3^2$.

- $a_2 = \beta_1\beta_2\beta_3k_2k_3 + \beta_2\beta_3k_2\mu_1\mu_3 + \alpha_2\beta_2\mu_1\mu_3^2 - \alpha_2\beta_1\mu_2\mu_3^2 + \beta_2\mu_1\mu_2\mu_3^2.$
- $a_3 = \beta_1\mu_2^2\mu_3^2.$
- $a_4 = \beta_1\beta_2\beta_3k_2k_3 - \alpha_2\beta_1\mu_2\mu_3^2 - \beta_1\mu_2^2\mu_3^2.$
- $a_5 = \alpha_1 + \mu_1 + \gamma_1.$
- $a_6 = \beta_3k_2 + \alpha_2\mu_3 + \mu_2\mu_3.$
- $a_7 = \beta_2k_3 + \mu_2\mu_3.$
- $a_8 = \beta_2\beta_3k_2k_3 - \alpha_2\mu_2\mu_3^2 - \mu_2^2\mu_3^2.$
- $a_9 = \alpha_2 + \mu_2.$

Conociendo los puntos de equilibrio del sistema, estamos interesados en analizar la dinámica del mismo alrededor de los puntos de equilibrio. Puesto que nuestro problema es biológico, la dinámica del sistema se debe de desarrollar en hiper-cubo donde sus puntos tienen coordenadas positivas; por tal motivo se presenta el siguiente análisis.

3.3.1 Invarianza de la región de factibilidad bajo el sistema

La actividad del modelo se debe desarrollar dentro de una región de \mathbb{R}^7 , delimitada por las poblaciones mínimas y máximas de cada clase de individuos que participa en el modelo. En esta sección nos ocuparemos de probar que dicha región de factibilidad es invariante bajo la acción del sistema.

Para probar que la región de factibilidad es invariante bajo la acción del sistema (3.1), analizaremos el campo vectorial de (3.1) dentro del hiper-espacio, donde cada una de las componentes del campo son positivas. Por lo que estudiaremos el campo vectorial sobre de las caras del hiper-cubo, generalizando la idea de cubo de \mathbb{R}^3 . Con este análisis probaremos que el interior del hiper-cubo es invariante bajo el campo vectorial.

Para el análisis del campo vectorial sobre las caras, procederemos de la siguiente manera.

- 1) Sea $y_1 = (0, I_H, R_H, S_P, I_P, S_G, I_G)$ un punto en la cara, del hiper-cubo donde $S_H = 0$. Nos interesa analizar la componente del campo en la dirección de S_H , entonces,

$$\dot{S}_H = k_1.$$

Con esto vemos que por la cara, donde $S_H = 0$, el campo vectorial es positivo, por lo tanto, por dicha cara todo “entra”.

- 2) Sea $y_2 = (S_H, 0, R_H, S_P, I_P, S_G, I_G)$ un punto sobre la cara del hiper-cubo donde $I_H = 0$. Nos interesa analizar la componente del campo en la dirección de I_H , entonces,

$$\dot{I}_H = \beta_1 S_H I_G \geq 0,$$

por lo tanto, en esta cara las soluciones “entra”.

- 3) Sea $y_3 = (S_H, I_H, 0, S_P, I_P, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $R_H = 0$. Observemos la dirección del campo vectorial en la componente R_H , por lo tanto,

$$\dot{R}_H = \gamma_1 I_H > 0.$$

- 4) Sea $y_4 = (S_H, I_H, R_H, 0, I_P, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $S_P = 0$. Observemos el comportamiento del campo vectorial en la dirección S_P ,

$$\dot{S}_P = k_2 > 0.$$

- 5) Sea $y_5 = (S_H, I_H, R_H, S_P, 0, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $I_P = 0$. Nos interesa analizar la componente del campo en la dirección I_P , entonces,

$$\dot{I}_P = \beta_2 S_P I_G \geq 0,$$

por lo tanto, las soluciones “entra” en la cara.

- 6) Sea $y_6 = (S_H, I_H, R_H, S_P, I_P, 0, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $S_G = 0$. Observemos el comportamiento del campo en la dirección S_G , por lo que,

$$\dot{S}_G = k_3 > 0.$$

- 7) Sea $y_7 = (S_H, I_H, R_H, S_P, I_P, S_G, 0)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $I_G = 0$. Nos interesa analizar el comportamiento del campo en la dirección I_G , entonces,

$$\dot{I}_G = \beta_3 S_G I_P \geq 0,$$

en la componente I_G observese las soluciones “entrar”.

Con esto, hemos probado que cuando las poblaciones en cada compartimento son las mínimas, las direcciones del campo son no negativas. Nos falta probar el caso

cuando las poblaciones en los compartimentos son las máximas. En este caso, las direcciones en las caras del hiper-cubo deben ser negativas.

Para el análisis de las otras caras, tomaremos la máxima población que puede tener las poblaciones de humanos, perros y garrapatas. Procederemos de la siguiente manera.

- 1) Sea $z_1 = (\frac{k_1}{\mu_1}, I_H, R_H, S_P, I_P, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $S_H = \frac{k_1}{\mu_1}$. Observemos el comportamiento del campo vectorial en la dirección S_H , entonces,

$$\dot{S}_H = -\beta_1 \frac{k_1}{\mu_1} I_G < 0.$$

- 2) Sea $z_2 = (S_H, \frac{k_1}{\mu_1}, R_H, S_P, I_P, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $I_H = \frac{k_1}{\mu_1}$. Nos interesa el comportamiento del campo vectorial en la dirección I_H , por lo que,

$$\dot{I}_H = \beta_1 S_H I_G - (\mu_1 + \alpha_1 + \gamma_1) \frac{k_1}{\mu_1}.$$

Observemos que si queremos que la componente del campo en la dirección I_H sea negativa, entonces se debe satisfacer lo siguiente:

$$\frac{(\mu_1 + \alpha_1 + \gamma_1)k_1}{\beta_1 \mu_1} > S_H I_G,$$

para S_H e I_G positivos. Con esto obtenemos que en la cara z_2 la componente del campo en la dirección I_H es negativa.

- 3) Sea $z_3 = (S_H, I_H, \frac{k_1}{\mu_1}, S_P, I_P, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $R_H = \frac{k_1}{\mu_1}$. Observemos la dirección de la componente R_H del campo vectorial, entonces,

$$\dot{R}_H = \gamma_1 I_H - k_1.$$

Para que la dirección en la componente R_H sea negativa se debe cumplir la siguiente condición:

$$I_H < \frac{k_1}{\gamma_1},$$

cumpliendo la condición el comportamiento del campo vectorial en la dirección R_H es negativa y por lo tanto las soluciones “entran” por esta cara.

- 4) Sea $z_4 = (S_H, I_H, R_H, \frac{k_2}{\mu_2}, I_P, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $S_P = \frac{k_2}{\mu_2}$. El comportamiento del campo vectorial en la dirección S_P es determinada por,

$$\dot{S}_P = -\beta_2 I_G \frac{k_2}{\mu_2} < 0.$$

En la cara z_4 podemos observar que la dirección de S_P es negativa y por lo tanto, las soluciones “entran” por la cara z_4 .

- 5) Sea $z_5 = (S_H, I_H, R_H, S_P, \frac{k_2}{\mu_2}, S_G, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $I_P = \frac{k_2}{\mu_2}$. Nos interesa analizar el comportamiento del campo vectorial en la dirección I_P , entonces,

$$\dot{I}_P = \beta_2 S_P I_G - \frac{(\mu_2 + \alpha_2)k_2}{\mu_2},$$

con la condición $S_P I_G < \frac{(\mu_2 + \alpha_2)k_2}{\mu_2 \beta_2}$, garantizamos que en la dirección I_P el campo vectorial es negativo y por lo tanto las soluciones “entran” por la cara z_5 .

- 6) Sea $z_6 = (S_H, I_H, R_H, S_P, I_P, \frac{k_3}{\mu_3}, I_G)$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $S_G = \frac{k_3}{\mu_3}$. Observemos el comportamiento del campo vectorial en la dirección S_G , entonces

$$\dot{S}_G = -\beta_3 I_P \frac{k_3}{\mu_3} < 0.$$

- 7) Sea $z_7 = (S_H, I_H, R_H, S_P, I_P, S_G, \frac{k_3}{\mu_3})$ un punto en la cara del hiper-cubo donde $I_G = \frac{k_3}{\mu_3}$. Nos interesa analizar el comportamiento del campo vectorial en la dirección I_G , por lo que,

$$\dot{I}_G = \beta_3 S_G I_P - k_3.$$

Por lo tanto para que la dirección I_G sea negativa se debe cumplir que, $S_G I_P < \frac{k_3}{\beta_3}$.

Con este análisis, hemos probado que en las caras donde las poblaciones son máximas, el campo vectorial apunta hacia adentro del hiper-cubo y anteriormente probamos que cuando tenemos las poblaciones mínimas, el campo vectorial apunta hacia adentro o se quedaba fijo. Por lo tanto, hemos probado que el hiper-cubo es invariante bajo la acción del sistema (3.1).

3.3.2 Análisis de estabilidad del punto de equilibrio libre de infección

Para obtener la estabilidad del punto de equilibrio libre de infección, necesitaremos los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en dicho punto.

Observemos que para obtener la matriz jacobiana del sistema (3.2), debemos derivar respecto a cada una de las variables cada componente del campo vectorial, es decir, $J(x) = \left[\frac{\partial f_i(x)}{\partial x_j} \right]$ para $i, j = 1, 2, \dots, n$. Por lo tanto, para el sistema (3.2), la matriz jacobiana evaluada en el equilibrio libre de infección es la siguiente.

$$J(x) = \begin{bmatrix} -\beta_1 I_G - \mu_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_1 S_H \\ \beta_1 I_G & -(\alpha_1 + \mu_1 + \gamma_1) & 0 & 0 & 0 & \beta_1 S_H \\ 0 & 0 & -\beta_2 I_G - \mu_2 & 0 & 0 & -\beta_2 S_P \\ 0 & 0 & \beta_2 I_G & -(\alpha_2 + \mu_2) & 0 & \beta_2 S_P \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_3 S_G & -\beta_3 I_P - \mu_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_3 S_G & \beta_3 I_P & -\mu_3 \end{bmatrix}.$$

Para saber la estabilidad del equilibrio libre de infección, el cual denotamos por x_0 , evaluaremos la matriz jacobiana en x_0 y calcularemos los valores propios de la misma. La estabilidad del punto de equilibrio será determinada por el signo de la parte real de los valores propios. Entonces, la matriz jacobiana evaluada en x_0 es,

$$J(x_0) = \begin{bmatrix} -\mu_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_1 \frac{k_1}{\mu_1} \\ 0 & -(\alpha_1 + \mu_1 + \gamma_1) & 0 & 0 & 0 & \beta_1 \frac{k_1}{\mu_1} \\ 0 & 0 & -\mu_2 & 0 & 0 & -\beta_2 \frac{k_2}{\mu_2} \\ 0 & 0 & 0 & -(\alpha_2 + \mu_2) & 0 & \beta_2 \frac{k_2}{\mu_2} \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_3 \frac{k_3}{\mu_3} & -\mu_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_3 \frac{k_3}{\mu_3} & 0 & -\mu_3 \end{bmatrix}. \quad (3.3)$$

Ahora, los valores propios de la matriz, está determinado por la solución de la ecuación

$$\det(A - \lambda I) = 0.$$

De esta manera, tenemos que los valores propios de la matriz (3.3) son:

- $\lambda_1 = -\mu_1$
- $\lambda_2 = -\mu_2$
- $\lambda_3 = -\mu_3$
- $\lambda_4 = -(\alpha_1 + \mu_1 + \gamma_1)$
- $\lambda_5 = -\frac{(\alpha_2 + \mu_2 + \mu_3)}{2} - \frac{\sqrt{4\beta_2\beta_3k_2k_3 + \mu_3\mu_2(\alpha_2 + \mu_2 - \mu_3)^2}}{2\sqrt{\mu_2}\sqrt{\mu_3}}$
- $\lambda_6 = -\frac{(\alpha_2 + \mu_2 + \mu_3)}{2} + \frac{\sqrt{4\beta_2\beta_3k_2k_3 + \mu_3\mu_2(\alpha_2 + \mu_2 - \mu_3)^2}}{2\sqrt{\mu_2}\sqrt{\mu_3}}$

Observe que los valores propios $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ y λ_5 tienen parte real negativa y que el único valor propio que puede ser tanto positivo, negativo o cero es λ_6 ; entonces ¿para qué condición sobre los parámetros, el punto de equilibrio es estable o inestable? Observe que $\lambda_6 < 0$ implica que

$$-\frac{(\alpha_2 + \mu_2 + \mu_3)}{2} + \frac{\sqrt{4\beta_2\beta_3k_2k_3 + \mu_3\mu_2(\alpha_2 + \mu_2 - \mu_3)^2}}{2\sqrt{\mu_2}\sqrt{\mu_3}} < 0,$$

multiplicando por dos tenemos que

$$-(\alpha_2 + \mu_2 + \mu_3) + \sqrt{\frac{4\beta_2\beta_3k_2k_3}{\mu_2\mu_3} + (\alpha_2 + \mu_2 - \mu_3)^2} < 0,$$

$$\sqrt{\frac{4\beta_2\beta_3k_2k_3}{\mu_2\mu_3} + (\alpha_2 + \mu_2 - \mu_3)^2} < (\alpha_2 + \mu_2 + \mu_3),$$

elevando al cuadrado obtenemos

$$\frac{4\beta_2\beta_3k_2k_3}{\mu_2\mu_3} + (\alpha_2 + \mu_2 - \mu_3)^2 < (\alpha_2 + \mu_2 + \mu_3)^2,$$

y como en cada lado de la desigualdad hay términos iguales con el mismo signo, podemos sumar su inverso en cada lado y reducir la desigualdad a

$$\frac{4\beta_2\beta_3k_2k_3}{\mu_2\mu_3} < 4(\mu_2 + \alpha_2)\mu_3,$$

obteniendo la siguiente condición

$$\frac{\beta_2\beta_3k_2k_3}{\mu_2\mu_3^2(\mu_2 + \alpha_2)} < 1. \quad (3.4)$$

Entonces, si el valor propio λ_6 cumple la condición (3.4), el equilibrio libre de infección es asintóticamente estable; de lo contrario, el equilibrio libre de infección será inestable o no podremos decir qué pasa con la estabilidad del equilibrio libre de infección cuando $\lambda_6 = 0$.

Como el sistema (3.2) presenta dos equilibrios y además, en el equilibrio libre de infección, el jacobiano del sistema tiene un valor propio que puede ser cero, estamos interesados en determinar si ocurre una bifurcación en el equilibrio libre de infección, es decir, si hay algún conjunto de parámetros donde haya un cambio de estabilidad en los equilibrios, dado que, como se vio antes, el equilibrio libre de infección puede cambiar de estabilidad. Para ello, utilizaremos el teorema de Sotomayor en [39], el cual nos da condiciones suficientes para que una familia uní-parametrizada de campos vectoriales presente una o varias bifurcaciones estacionarias. El teorema de Sotomayor es el siguiente:

Teorema 3.1. *Considere el sistema parametrizado*

$$\dot{\eta} = F(\eta, \nu) \quad (3.5)$$

con $\eta \in \mathbb{R}^n$ y $\nu \in \mathbb{R}$. Supongamos que existe (η_0, ν_0) tal que

$$H1) F(\eta_0, \nu_0) = 0$$

H2) $\sigma(A) = \{\lambda_1 = 0, \text{ y } \text{Re}(\lambda_j) \neq 0, j = 1, 2, \dots, n\}$

donde

$$A \equiv (DF(\eta_0, \nu_0))_{n \times n}.$$

Sean v_0 y w_0 los vectores propios derecho e izquierdo respectivamente de A , correspondientes al valor propio $\lambda_1 = 0$. Entonces,

Caso 1. Si

$$w_0^T F_\nu(\eta_0, \nu_0) \neq 0 \text{ y} \tag{3.6}$$

$$(w_0^T D^2 F(\eta_0, \nu_0))(v_0, v_0) \neq 0.$$

Entonces, el sistema (3.5) experimenta una bifurcación silla-nodo en el punto de equilibrio $\eta = \eta_0$ cuando el parámetro ν pasa a través del valor de bifurcación $\nu = \nu_0$.

Caso 2. Si

$$\begin{aligned} w_0^T F_\nu(\eta_0, \nu_0) &= 0, \\ (w_0^T D^2 F(\eta_0, \nu_0))(v_0, v_0) &\neq 0, \\ v_0^T (w_0^T D_{\nu\eta} F(\eta_0, \nu_0))^T &\neq 0, \end{aligned} \tag{3.7}$$

entonces el sistema (3.5) experimenta una bifurcación transcítica en el punto de equilibrio $\eta = \eta_0$ cuando el parámetro ν varía a través del valor de bifurcación $\nu = \nu_0$.

Si

$$\begin{aligned} w_0^T F_\nu(\eta_0, \nu_0) &= 0, \\ (w_0^T D^2 F(\eta_0, \nu_0))(v_0, v_0) &= 0, \\ v_0^T (w_0^T D_{\nu\eta} F(\eta_0, \nu_0))^T &\neq 0, \\ (w_0^T D^3 F(\eta_0, \nu_0))(v_0, v_0, v_0) &\neq 0, \end{aligned} \tag{3.8}$$

entonces el sistema (3.5) experimenta una bifurcación trinche en el punto de equilibrio $\eta = \eta_0$ cuando el parámetro ν varía a través del valor de bifurcación $\nu = \nu_0$.

Puesto que el sistema presenta dos puntos de equilibrio y además se observó que el equilibrio libre de infección puede cambiar de estabilidad, es de sospechar que el modelo presente una bifurcación transcítica, para ello, verificaremos las condiciones bajo las cuales se satisfacen las condiciones de Sotomayor para la ocurrencia de la bifurcación transcítica alrededor del equilibrio libre de infección x_0 y considerando como parámetro de bifurcación, por su naturaleza, a β_2 , con $\beta_2 > 0$. Las hipótesis *H1* y *H2* del teorema de Sotomayor, implica que el modelo presente un punto de equilibrio no hiperbólico, es decir, un punto de equilibrio en el cual la jacobiana tenga un valor propio con parte real cero; como se observó antes, el punto de equilibrio libre de infección cumple con ambas hipótesis para $\beta_2 = \frac{\mu_2 \mu_3^2 (\mu_2 + \alpha_2)}{\beta_3 k_2 k_3}$.

También necesitaremos los vectores propios derecho e izquierdo asociados a λ_6 . El vector propio derecho v , el cual se obtiene al resolver la ecuación: $J(x_0)v = \lambda_6 v$, obtenemos como vector propio derecho a:

$$v = \left(\frac{u_1}{\frac{1}{2}b_1 - u_2}, -\frac{u_1}{\frac{1}{2}b_1 - u_3}, -\frac{u_4}{\mu_2 b_2}, -\frac{\sqrt{\mu_3}b_3 - u_5}{u_6}, \frac{u_7 + \mu_1 b_4}{-\mu_1 b_4}, 1 \right)^T$$

El vector propio izquierdo lo obtendremos resolviendo la siguiente ecuación: $w^T J(x_0) = \lambda_6 w^T$, obteniendo como vector propio izquierdo a:

$$w = (0, 0, 0, 1, 0, \frac{\sqrt{\mu_3}u_8 + u_9 - u_{10} + \sqrt{\mu_3}u_{11}}{u_6})^T.$$

donde

- $u_1 = \beta_1 k_1 \mu_2 \mu_3.$
- $u_2 = \mu_1^2 \mu_2 \mu_3.$
- $u_3 = \mu_1 \mu_2 \mu_3 (\alpha_1 + \mu_1 + \gamma_1).$
- $u_4 = 2\beta_2 k_2 \sqrt{\mu_3}.$
- $u_5 = \sqrt{\mu_2} \mu_3^2.$
- $u_6 = 2\beta_3 k_3 \sqrt{\mu_2}.$
- $u_7 = 2\beta_1 \sqrt{\mu_2 \mu_3}.$
- $u_8 = \alpha_2 \sqrt{\mu_2 \mu_3}.$
- $u_9 = \sqrt{\mu_2^3} \mu_3.$
- $u_{10} = \sqrt{\mu_2 \mu_3^3}.$
- $u_{11} = \sqrt{4\beta_2 \beta_3 k_2 k_3 + \mu_2 (\alpha_2 + \mu_2 - \mu_3)^2} \mu_3.$
- $u_{12} = \mu_1 \sqrt{\mu_2 \mu_3}.$
- $u_{13} = \mu_1 \mu_2 \mu_3 (\alpha_2 + \mu_2 + \mu_3).$
- $b_1 = u_{13} - u_{12} u_{11}.$
- $b_2 = u_{11} + u_9 - u_{10} - u_8.$
- $b_3 = u_8 + u_9 - u_{11}.$
- $b_4 = b_3 - u_{11}.$

Chequemos la condición $w^T D_{\beta_2} f(x_0, \beta_2^0)$, tenemos que

$$D_{\beta_2} f(x, \beta_2) = (0, 0, -S_P I_G, S_P I_G, 0, 0)^T,$$

entonces evaluando en (x_0, β_2^0) obtenemos

$$(0, 0, 0, 1, 0, \frac{\sqrt{\mu_3}u_{10} + u_9 - u_8 + \sqrt{\mu_3}u_2}{u_{11}}) \cdot (0, 0, 0, 0, 0, 0)^T = 0.$$

Por lo tanto, no se presenta la bifurcación silla-nodo. Ahora obtengamos la condición $w^T D_{xx} f(x_0, \beta_2^0)(v, v)$, donde $w^T D_{xx} f(x_0, \beta_2^0)(v, v)$ denota la multiplicación $v^T (w D_{xx} f(x_0, \beta_2^0)) v$. El término $D_{xx} f(x_0, \beta_2^0)$ es un vector columna, donde cada entrada de dicho vector es la matriz $D_{xx} f_i(x_0, \beta_2^0)$ de tamaño 6×6 , para $i = 1, 2, \dots, 6$, las cuales están dadas por:

$$\begin{aligned}
D_{xx}f_1(x_0, \beta_2^0) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, & D_{xx}f_2(x_0, \beta_2^0) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \\
D_{xx}f_3(x_0, \beta_2^0) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_2^0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\beta_2^0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, & D_{xx}f_4(x_0, \beta_2^0) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_2^0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2^0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \\
D_{xx}f_5(x_0, \beta_2^0) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, & D_{xx}f_6(x_0, \beta_2^0) &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.
\end{aligned}$$

Para facilitar los cálculos, consideremos a $w^T = (0, 0, 0, 1, 0, w_6)$ y $v^T = (v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, 1)$. Donde

- $v_1 = \frac{u_1}{\frac{1}{2}b_1 - u_5}$.
- $v_2 = -\frac{u_1}{\frac{1}{2}b_1 - u_6}$.
- $v_3 = -\frac{u_7}{\mu_2 b_2}$.
- $v_4 = -\frac{\sqrt{\mu_3}b_3 - u_{12}}{u_{11}}$.
- $v_5 = \frac{u_{13} + \mu_1 b_4}{-\mu_1 b_4}$.
- $w_6 = \frac{\sqrt{\mu_3}u_{10} + u_9 - u_8 + \sqrt{\mu_3}u_2}{u_{11}}$.

Con las matrices $D_{xx}f_i(x_0, \beta_2^0)$, para $i = 1, 2, \dots, 6$. Y aplicando la multiplicación por w de la siguiente manera, $w^T D_{xx}f_i(x_0, \beta_2^0)$, obtenemos la matriz:

$$w^T D_{xx}f(x_0, \beta_2^0) = \begin{bmatrix} -\beta_1 w_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_1 w_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\beta_2^0 w_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2^0 w_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 & 0 \end{bmatrix}$$

Ahora multipliquemos por v^T y v respectivamente, entonces $v^T(w^T D_{xx}f(x_0, \beta_2^0))v$ es:

$$(v_1 \ v_2 \ v_3 \ v_4 \ v_5 \ 1) \begin{bmatrix} -\beta_1 w_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_1 w_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\beta_2^0 w_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2^0 w_6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_3 & 0 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ 1 \end{pmatrix},$$

desarrollando,

$$\begin{pmatrix} -\beta_1 w_6 v_1 + \beta_1 w_6 v_2 & 0 & -\beta_2^0 w_6 v_3 + \beta_2^0 w_6 v_4 & 0 & -\beta_3 v_5 + \beta_3 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ 1 \end{pmatrix}$$

haciendo el último cálculo, llegamos al siguiente número, el cual puede ser distinto de cero.

$$(\beta_1 w_6 v_2 - \beta_1 w_6 v_1) v_1 + (\beta_2^0 w_6 v_4 - \beta_2^0 w_6 v_3) v_3 + (\beta_3 - \beta_3 v_5) v_5$$

Observe que existe un conjunto de valores para los parámetros donde $w^T D_{xx} f(x_0, \beta_2^0)(v, v)$ es diferente de cero. Más adelante haremos los cálculos numéricos para asegurar que efectivamente es distinta de cero.

La tercera condición de Sotomayor es $w^T D_{x\beta_2} f(x_0, \beta_2^0)v$, donde $D_{x\beta_2} f(x_0, \beta_2^0)$, es la matriz

$$D_{x\beta_2} f(x_0, \beta_2^0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{k_2}{\mu_2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{k_2}{\mu_2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Haciendo los cálculos tenemos que $w^T D_{x\beta_2} f(x_0, \beta_2^0)v = \frac{k_2}{\mu_2}$ el cual es distinto de cero por que k_2 y β_2 son distintos de cero.

Por lo tanto, hemos probado que el sistema (3.2) presenta una bifurcación estacionaria de tipo transcritical en el punto equilibrio (x_0, β_2^0) . Para la estabilidad del punto equilibrio endémico, analíticamente resultó ser muy complicado calcular los valores propios, por lo que el análisis algebraico lo omitiremos pero comprobaremos con la exploración numérica que el equilibrio endémico es inestable cuando el equilibrio libre de infección es estable y viceversa.

3.3.3 Exploración numérica de la estabilidad de los puntos de equilibrio

Estamos interesados en estudiar el comportamiento de las soluciones del sistema (3.2), lo cual haremos numéricamente, ya que analíticamente resultó muy difícil y las expresiones muy extensas. Para hacer la exploración numérica, iniciaremos haciendo una estimación de los valores de los parámetros que intervienen en el modelo.

Vamos a iniciar estimando los parámetros μ_1 , μ_2 y μ_3 bajo el conocimiento de la siguiente información.

Para nuestro modelo, consideramos que el humano, para que se infecte, debe estar en contacto con la garrapata. La salida del compartimento de susceptibles o infectados para los humanos la consideramos que se da por muerte natural y muerte por la enfermedad, ya que los tiempos donde sucede cada una de ellas son muy distintos. Así, se sabe que la vida media del humano va de 74.8 a 75.2 años [40], considerando que son las esperanzas promedio de vida en Sonora.

Por otro lado, la salida de los perros de los compartimentos de los susceptibles e infectados fue pensada como muerte natural y/o muerte por la enfermedad, considerándolas distintas, ya que el tiempo que la enfermedad puede matar es muy corto. Así, estimamos que el tiempo que un perro puede vivir es de doce a catorce años [41], considerando que son las esperanzas de vida de los perros.

Finalmente la salida de las garrapatas fue pensada como muerte natural, considerando que una garrapata que tiene un buen ciclo de vida, es decir, que se alimenta cuando es necesario, tiene un tiempo de 5 a 7 meses [42], considerando que son las esperanzas promedio de vida de la garrapata.

Considerando como unidad de tiempo al mes, tenemos que

$$\frac{1}{902.4} \leq \mu_1 \leq \frac{1}{897.6},$$

$$\frac{1}{168} \leq \mu_2 \leq \frac{1}{144},$$

$$\frac{1}{7} \leq \mu_3 \leq \frac{1}{5}.$$

Donde las unidades para estos parámetros son T^{-1} .

Estimemos ahora, k_1 , k_2 y k_3 los cuales son las tasas de reclutamiento de susceptibles en cada población. En [40], podemos ver el dato de que en Sonora en los años 2011 y 2012 se registraron 53 768 nacimientos, por tal motivo, estimamos que la tasa de reclutamiento para los humanos está entre los 2 240 y 2 250 nacimientos por mes en promedio. Considerando que en Hermosillo tenemos entre 712 229 y 784 342 habitantes aproximadamente, tenemos que al mes en Hermosillo, nacen alrededor de $k_1 = 600$ niños. Para estimar k_2 , en [43] se menciona que, en promedio, un perro puede tener de seis a catorce cachorros por parto, los cuales son en promedio cada seis meses y, en Sonora, hay entre 140 mil y 200 mil perros [44], por lo que consideramos que $k_2 = 2000$ nacimientos de perros por mes. Para estimar k_3 , el cual es la tasa de reclutamiento de las garrapatas observe que cuando las garrapatas hembras están en su estado adulto en [45], mencionan que depositan alrededor de 3 000 a 6 000 huevos en promedio. La cantidad de la población de garrapatas la estimamos de [46], el cual nos dice en un mes la población de garrapatas en 26 perros es de 7 larvas, 58 ninfas, 108 machos, 119 hembras. Por tal motivo, estimamos que el parámetro k_3 está entre los rangos 888000 y 1014000.

Considerando como unidad de tiempo al mes, tenemos que

$$599 \leq k_1 \leq 659,$$

$$1500 \leq k_2 \leq 2500,$$

$$888000 \leq k_3 \leq 1014000.$$

Para el parámetro γ_1 , observemos que los síntomas de la rickettsia se presentan de 2 a 14 días y el tratamiento dura de 3 a 5 días. Por tal motivo, en promedio, un humano infectado se puede recuperar de la enfermedad de 5 a 19 días de haberse contagiado [47].

Para los parámetros α_1 y α_2 , que corresponden a las tasas de muerte por la enfermedad para los humanos infectados y los perros infectados respectivamente, encontramos que en 2009, en Sonora, se registró una mortalidad de la rickettsia de 10% a 25% en los humanos [47]. En los perros [48], la mortalidad de esta enfermedad está entre 0 y 50%.

Para los parámetros $\beta_1, \beta_2, \beta_3$, observemos que estos parámetros están relacionados con la cantidad de contactos que hay entre los humanos susceptibles con las garrapatas infectadas, las garrapatas infectadas con los perros y los perros infectados con las garrapatas. Sabemos que las tasas de contagio β_i para $i = 1, 2, 3$, están dadas por $\beta_i = p_i\beta$, donde p_i es el número per cápita de contactos con un individuo infectado, ya sea garrapata infectada o perro infectado, β es la infectividad per cápita de los infecciosos. En este sentido, observemos que los contactos que tiene un humano susceptible con una garrapata infectada son muy pocos a lo largo de un mes. No tenemos información que nos permita estimar el valor de los parámetros pero podemos hacer algunas consideraciones para estimar el valor de los parámetros. Para el parámetro β_1 , en el año 2011, en Sonora, se registró que 148 personas de 100 mil personas fueron contagiados de rickettsia [49] en un año, daremos un rango de $\frac{140}{1200000}$ a $\frac{150}{1200000}$, ya que todo lo trabajaremos por mes y no por año. Utilizando la información de cuántas garrapatas hay en los 26 perros, contando desde que son larvas hasta que son garrapatas adultas, ya que en cualquier fase pueden infectar, el valor que estimamos para β_3 es $\frac{1}{11.23}$, considerando un rango para β_3 entre $\frac{1}{12}$ y $\frac{1}{11}$.

En la tabla (3.1) se muestran las descripciones y rangos para cada uno de los parámetros. Para el parámetro β_2 , no contamos información que nos permita estimar su valor pero sabemos que $\beta_2 = p_2\beta$, el cual es la probabilidad de que un perro susceptible se contagie por estar en contacto con una garrapata infectada, por lo tanto, el rango que tomaremos para β_2 será entre $[0, 1]$.

La tabla 3.1 muestra los rangos de valores estimados para cada parámetro.

| Notación | Descripción | Rango de valores | Unidades |
|------------|---|----------------------|----------------|
| β_1 | Tasa de infección entre humanos y garrapatas | [0.000116, 0.000125] | $G^{-1}T^{-1}$ |
| β_2 | Tasa de infección entre perros y garrapatas | [0,1] | $G^{-1}T^{-1}$ |
| β_3 | Tasa de infección entre garrapatas y perros | [0.0833, 0.0909] | $P^{-1}T^{-1}$ |
| k_1 | Tasa de reclutamiento de humanos | [599, 659] | HT^{-1} |
| k_2 | Tasa de reclutamiento de perros | [1500,2500] | PT^{-1} |
| k_3 | Tasa de reclutamiento de garrapatas | [888000, 1041000] | GT^{-1} |
| γ_1 | Tasa de recuperación de los humanos | [1.579, 6] | T^{-1} |
| μ_1 | Tasa de muerte natural del humano | [0.001108, .00111] | T^{-1} |
| μ_2 | Tasa de muerte natural del perro | [0.0059, 0.0069] | T^{-1} |
| μ_3 | Tasa de muerte natural de la garrapata | [0.1428, 0.2] | T^{-1} |
| α_1 | Tasa de muerte por la enfermedad de los humanos | [0.1,0.25] | T^{-1} |
| α_2 | Tasa de muerte por la enfermedad de los perros | (0 , 0.5] | T^{-1} |

Tabla 3.1: Rangos de valores estimados para los parámetros del sistema.

Comprobemos el análisis que hicimos en la sección anterior, dando valores a todos los parámetros y calculemos los equilibrios.

Tomaremos los siguientes valores para los parámetros:

- $\beta_1 = 0.000116$
- $\mu_1 = 0.0011$
- $k_1 = 600$
- $\alpha_1 = 0.1$
- $\gamma_1 = 6$
- $\mu_2 = 0.0064$
- $k_2 = 2000$
- $\alpha_2 = 0.4$
- $\mu_3 = 0.166$
- $k_3 = 1\ 000\ 000$
- $\beta_3 = 0.08$

Y calcularemos el rango de β_2 , para obtener un rango donde el equilibrio libre de infección sea estable. El cual está dado por la siguiente desigualdad, teniendo en cuenta que $\beta_2 > 0$,

$$\beta_2 < 4.4795 \times 10^{-13}, \quad (3.9)$$

obtenemos que el parámetro β_2 debe estar entre $[0, 4.4795 \times 10^{-13})$. De lo contrario el valor propio será positivo cuando β_2 está en el rango $(4.4795 \times 10^{-13}, 1]$ y cuando $\beta_2 = 4.4795 \times 10^{-13}$ el valor propio $\lambda_6 = 0$.

$$x_0 = (545455, 0, 312500, 0, 6.0241 \times 10^6, 0)$$

y

$$x_1 = (-0.692868, 98.343, 312573, -1.14834, 1.34893 \times 10^7, -7.46524 \times 10^6).$$

Consideremos a $\beta_2 = 2 \times 10^{-13}$, ya que es uno de los valores que satisfacen la ecuación (3.9) y ahora obtengamos la matriz jacobiana evaluada en el equilibrio libre de infección. Después, obtengamos los valores propios. La matriz jacobiana evaluada en x_0 numéricamente es la siguiente,

$$J(x_0) = \begin{bmatrix} -0.0011 & 0 & 0 & 0 & 0 & -63.2727 \\ 0 & -6.1011 & 0 & 0 & 0 & 63.2727 \\ 0 & 0 & -0.0064 & 0 & 0 & -6.25 \times 10^{-8} \\ 0 & 0 & 0 & -0.4064 & 0 & 6.25 \times 10^{-8} \\ 0 & 0 & 0 & -481928 & -0.166 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 481928 & 0 & -0.166 \end{bmatrix}.$$

Cuyos valores propios son: $\lambda_1 = -6.1011$, $\lambda_2 = -0.497313$, $\lambda_3 = -0.166$, $\lambda_4 = -0.0750874$, $\lambda_5 = -0.0064$, $\lambda_6 = -0.0011$. Como podemos observar, para el conjunto de parámetros que hemos elegido, el equilibrio libre de infección es asintóticamente estable. Ahora, veamos que ocurre con el equilibrio endémico.

La matriz jacobiana $J(x)$ en el equilibrio endémico x_1 es,

$$J(x_1) = \begin{bmatrix} 865.966 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.00008037 \\ -865.967 & -6.1011 & 0 & 0 & 0 & -0.00008037 \\ 0 & 0 & -0.006398 & 0 & 0 & -6.2514 \times 10^{-8} \\ 0 & 0 & -1.493 \times 10^{-6} & -0.4064 & 0 & 6.2514 \times 10^{-8} \\ 0 & 0 & 0 & -1.0791 \times 10^6 & -0.074132 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1.0791 \times 10^6 & -0.091867 & -0.166 \end{bmatrix}.$$

Sus valores propios son: $\lambda_1 = 865.966$, $\lambda_2 = -6.1011$, $\lambda_3 = -0.548589$, $\lambda_4 = -0.166$, $\lambda_5 = 0.0680584$, $\lambda_6 = -0.006401$, donde podemos observar que los valores propios λ_1 y λ_5 son positivos, por lo tanto, el equilibrio endémico es inestable.

Ahora veamos el caso contrario, cuando el equilibrio libre de infección es inestable. Consideremos los mismos valores para los parámetros excepto β_2 , al cual le asignaremos el valor de 3×10^{-12} , ya que vimos que cuando β_2 está en $[0, 4.4795 \times 10^{-13})$, el equilibrio libre de infección era estable, entonces $\beta_2 = 3 \times 10^{-12}$ está fuera del intervalo, por lo que ya no se cumplirá que el equilibrio libre de infección sea estable.

Calculemos la matriz jacobiana en el equilibrio libre de infección,

$$J(x_0) = \begin{bmatrix} -0.0011 & 0 & 0 & 0 & 0 & -63.2727 \\ 0 & -6.1011 & 0 & 0 & 0 & 63.2727 \\ 0 & 0 & -0.0064 & 0 & 0 & -9.375 \times 10^{-7} \\ 0 & 0 & 0 & -0.4064 & 0 & 9.375 \times 10^{-7} \\ 0 & 0 & 0 & -481928 & -0.166 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 481928 & 0 & -0.166 \end{bmatrix}.$$

Cuyos valores propios son: $\lambda_1 = -6.1011$, $\lambda_2 = -0.969029$, $\lambda_3 = 0.396629$, $\lambda_4 = -0.166$, $\lambda_5 = -0.0064$, $\lambda_6 = -0.0011$. Como podemos observar, tenemos que λ_3 es positivo, por lo tanto, el equilibrio libre de infección, cuando $\beta_2 = 3/1000000000000$, es inestable. Veamos la estabilidad del equilibrio endémico.

La matriz jacobiana en el equilibrio endémico es:

$$J(x_1) = \begin{bmatrix} -594.204 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.000117132 \\ 594.203 & -6.1011 & 0 & 0 & 0 & 0.000117132 \\ 0 & 0 & -0.00641537 & 0 & 0 & -9.35254 \times 10^{-7} \\ 0 & 0 & 0.0000153673 & -0.4064 & 0 & 9.35254 \times 10^{-7} \\ 0 & 0 & 0 & -72132.7 & -1.10907 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 72132.7 & 0.943067 & -0.166 \end{bmatrix}.$$

Que tiene por valores propios a: $\lambda_1 = -594.204$, $\lambda_2 = -6.1011$, $\lambda_3 = -1.19465$, $\lambda_4 = -0.320811$, $\lambda_5 = -0.166$, $\lambda_6 = -0.00641814$. Observemos que todos los valores propios son negativos, por lo que el equilibrio endémico es asintóticamente estable cuando $\beta_2 = 3/1000000000000$ y con los mismos valores para los otros parámetros que anteriormente elegimos.

Ahora comprobemos las condiciones de Sotomayor que anteriormente calculamos algebraicamente utilizando los siguientes valores para los parámetros.

- $\beta_1 = 0.000116$
- $\mu_1 = 0.0011$

- $k_1 = 600$
- $\alpha_1 = 0.1$
- $\gamma_1 = 6$
- $\mu_2 = 0.0064$
- $k_2 = 2000$
- $\alpha_2 = 0.4$
- $\mu_3 = 0.166$
- $k_3 = 1\ 000\ 000$
- $\beta_3 = 0.08$
- $\beta_2 = 4.4795 \times 10^{-13}$

La primera condición de Sotomayor que calculamos nos dice que: $wD_{\beta_2}f(x_0, \beta_2^0) = 0$, sustituyendo los valores de los parámetros en las expresiones antes calculadas, el vector propio izquierdo queda de la siguiente manera,

$$w^T = (0, 0, 0, 1, 0, 8.4328 \times 10^{-7}).$$

Y el vector propio derecho queda determinado de la siguiente manera.

$$v^T = (-57525.3, 10.3707, -0.0000218729, 3.4445 \times 10^{-7}, -382.161, 1),$$

entonces

$$wD_{\beta_2}f(x_0, \beta_2^0) = (0, 0, 0, 1, 0, 8.4328 \times 10^{-7}) \cdot (0, 0, 0, 0, 0, 0) = 0,$$

por lo tanto se cumple la primera condición que anteriormente habíamos calculado.

Chequemos la segunda $w^T D_{xx}f(x_0, \beta_2^0)(v, v)$, la cual debe ser distinto de cero, para que ocurra la bifurcación transcritical o cero para que ocurra la bifurcación trínche, directamente utilizando las herramientas que calculamos en la sección anterior podemos ver que, $w^T D_{xx}f(x_0, \beta_2^0)(v, v) = -11714.7$, por lo tanto se cumple que la segunda condición es distinta de cero y por lo tanto no ocurre la bifurcación trínche.

La tercera condición es $w^T D_{x\beta_2}f(x_0, \beta_2^0)v$, la cual debe ser distinto de cero para que ocurra la bifurcación transcritical, calculemos la matriz $D_{x\beta_2}f(x_0, \beta_2^0)$,

$$D_{x\beta_2}f(x_0, \beta_2^0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -312500 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 312500 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Haciendo los cálculos debidos obtenemos que

$$D_{x\beta_2}f(x_0, \beta_2^0)v = (-57525.3, 10.3707, -0.0000218729, 3.4445 \times 10^{-7}, -382.161, 1)^T$$

Multiplicando ahora por w^T , obtenemos el resultado el cual es,

$$(0, 0, 0, 1, 0, 8.4328 \times 10^{-7}) \cdot (0, 0, -312500, 312500, 0, 0)^T = 312500.$$

Como podemos observar, es distinto de cero, por lo que se cumple la tercera condición para que ocurra la bifurcación transcritica y, por lo tanto, hemos comprobado numéricamente que el sistema presenta una bifurcación transcritica en el equilibrio $(x_0, 4.4795 \times 10^{-13})$.

Hemos visto numéricamente que, cuando tenemos que el equilibrio libre de infección es estable, el equilibrio endémico es inestable y viceversa, además de que se cumplen las condiciones de Sotomayor para la bifurcación estacionaria transcritica. Utilizando estos resultados, vamos a presentar gráficamente las dinámicas de los compartimentos.

3.4 Cálculo y análisis de R_0 para el estudio de la Rickettsiosis

En esta sección, calcularemos la matriz de próxima generación para el sistema (3.2). Después de calcular la matriz de próxima generación procederemos a obtener a R_0 . Finalmente haremos simulaciones del sistema (3.2) en los casos $R_0 < 1$ y $R_0 > 1$.

3.4.1 Matriz de Próxima Generación

Sin perder de vista que estamos interesados en el cálculo de R_0 , en esta sección construiremos la matriz de próxima generación a través de la cual se obtiene dicho parámetro. Como se vio en la sección (2.2), para construir la matriz de próxima generación, solamente se utilizan aquellos compartimentos del sistema en los que la enfermedad está presente. Así, podemos restringir el sistema (3.2) al sistema (3.10), en el cual solo consideraremos los compartimentos donde está presente la enfermedad, el cual está dado por

$$\begin{aligned} \dot{I}_H &= \beta_1 S_H I_G - (\mu_1 + \alpha_1 + \gamma_1) I_H \\ \dot{I}_P &= \beta_2 S_P I_G - (\mu_2 + \alpha_2) I_P \\ \dot{I}_G &= \beta_3 S_G I_P - \mu_3 I_G \end{aligned} \quad (3.10)$$

Ahora, como la matriz de próxima generación está dada por FV^{-1} , primero debemos obtener las funciones \mathcal{F} y \mathcal{V} . Separemos el sistema (3.10) en las funciones \mathcal{F} y \mathcal{V} , las cuales están determinadas de la siguiente manera:

$$\mathcal{F}(x) = (\beta_1 S_H I_G, \beta_2 S_P I_G, \beta_3 S_G I_P)^T$$

y

$$\mathcal{V}(x) = ((\mu_1 + \alpha_1 + \gamma_1) I_H, (\mu_2 + \alpha_2) I_P, -\mu_3 I_G)^T$$

donde $x = (S_H, I_H, S_P, I_P, S_G, I_G)$. Ahora calculemos las matrices F y V , las cuales obtendremos de las matrices jacobianas de las funciones \mathcal{F} y \mathcal{V} .

$$F(x) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta_1 S_H \\ 0 & 0 & \beta_2 S_P \\ 0 & \beta_3 S_G & 0 \end{bmatrix}, V(x) = \begin{bmatrix} \alpha_1 + \mu_1 + \gamma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_2 + \mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_3 \end{bmatrix}.$$

Evaluando en el equilibrio libre de infección, la matriz V no cambia, entonces evaluemos a F en el equilibrio libre de infección.

$$F(x_0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta_1 \frac{k_1}{\mu_1} \\ 0 & 0 & \beta_2 \frac{k_2}{\mu_2} \\ 0 & \beta_3 \frac{k_3}{\mu_3} & 0 \end{bmatrix}.$$

Calculemos la matriz inversa V^{-1} , como V es una matriz diagonal, su inversa V^{-1} tiene en la diagonal principal las entradas inversas de la diagonal principal de V , la cual es de la siguiente manera.

$$V(x)^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\alpha_1 + \mu_1 + \gamma_1} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\alpha_2 + \mu_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\mu_3} \end{bmatrix}.$$

Calculemos la matriz de próxima generación, la cual está dada por la multiplicación $K(x_0) = FV^{-1}(x_0)$,

$$K(x_0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\beta_1 k_1}{\mu_1 \mu_3} \\ 0 & 0 & \frac{\beta_2 k_2}{\mu_2 \mu_3} \\ 0 & \frac{\beta_3 k_3}{(\alpha_2 + \mu_2) \mu_3} & 0 \end{bmatrix}$$

Para obtener a R_0 , debemos obtener el polinomio característico de la matriz K , el cual está determinado por el polinomio,

$$P(\lambda) = \lambda \left(-\lambda^2 + \frac{\beta_2 \beta_3 k_2 k_3}{\mu_2 (\alpha_2 + \mu_2) \mu_3^2} \right)$$

Las raíces del polinomio son $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -\sqrt{\frac{\beta_2 \beta_3 k_2 k_3}{\mu_2 (\alpha_2 + \mu_2) \mu_3^2}}$ y $\lambda_3 = \sqrt{\frac{\beta_2 \beta_3 k_2 k_3}{\mu_2 (\alpha_2 + \mu_2) \mu_3^2}}$. Entonces R_0 , por definición es el valor propio de mayor norma, por lo tanto,

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta_2 \beta_3 k_2 k_3}{\mu_2 (\alpha_2 + \mu_2) \mu_3^2}}. \quad (3.11)$$

Podemos observar a partir de la expresión de R_0 , que la dinámica de propagación de la enfermedad está a cargo solo de los perros y las garrapatas, ya que en la expresión de R_0 no participan los parámetros involucrados en la población de humanos. Esto corrobora que el humano es un hospedero accidental de la rickettsia.

Al analizar el modelo, podemos darnos cuenta que la dinámica de propagación de la enfermedad se da a través del ciclo de infección entre los perros y las garrapatas. Este hecho se ve reflejado en la expresión de R_0 , es decir, reescribiendo la expresión de R_0 se puede distinguir la aportación de cada población a la propagación de la enfermedad.

De esta manera, podemos reescribir a R_0 de la siguiente forma $R_0 = \sqrt{\frac{\beta_2 k_2}{\mu_2 (\alpha_2 + \mu_2)} \cdot \frac{\beta_3 k_3}{\mu_3^2}}$, donde $\frac{\beta_2 k_2}{\mu_2 (\alpha_2 + \mu_2)}$ es el número de garrapatas infectadas que produce un perro infectado, durante su período de infecciosidad y $\frac{\beta_3 k_3}{\mu_3^2}$ es el número de perros infectados que produce una garrapata infectada durante su período de infecciosidad.

Ya que hemos obtenido a R_0 , lo que buscaremos es reducir el valor numérico del mismo. Esto se hace con el fin de implementar medidas de control para que la enfermedad no se propague dentro de la población. En nuestro caso, propondremos medidas de control para reducir la propagación de la rickettsia rickettsii.

Entonces analicemos a R_0 que obtuvimos para la enfermedad de la rickettsia rickettsii. Observemos que para reducir el valor de R_0 , lo podemos conseguir de dos maneras: reducir el valor del numerador del radicando $\beta_2\beta_3k_2k_3$, o bien, aumentando el denominador del radicando $\mu_2(\alpha_2 + \mu_2)\mu_3$.

Entonces para reducir el valor de $\beta_2\beta_3k_2k_3$, lo conseguimos reduciendo el valor de los parámetros β_2 , β_3 , k_2 , k_3 . Para ello, biológicamente implica disminuir la tasa de infección de las garrapatas infectadas a los perros susceptibles, la tasa de infección de los perros infectados a las garrapatas susceptibles y las tasas de reclutamiento de perros y garrapatas.

Analizando la viabilidad de reducir k_2 y k_3 tenemos que, para el parámetro k_2 es complicado reducir su valor, ya que en el modelo de la rickettsiosis solo hemos considerado a los nacimientos de los perros domésticos y no a los que se están produciendo en las calles. Una de las medidas para reducir los nacimientos de los perros es esterilizar a los perros, pero, por la misma razón de que hay muchos en las calles, esto no resultaría muy útil y no muchas de las personas están dispuestas a esterilizar a sus perros.

Por otro lado, el parámetro k_3 es casi imposible de disminuir. Por una parte, podemos disminuir la población de garrapatas que están afectando a los perros domésticos pero en los perros de la calle no, ya que ellos no se les proporciona una higiene adecuada y, por lo tanto, tienden a estar más en contacto con las garrapatas y de esta manera se pueden alimentar hasta llegar a reproducirse depositando una cantidad muy grande de huevos, que para la vista humana no son fáciles de detectar. Otro factor que influye es que no estamos pensando en las garrapatas que también están en la tierra, pastizales, entre otros lugares, y por lo tanto no podemos detectar a las crías pequeñas, tales como larvas, ninfas, que también pueden transmitir la enfermedad, e incluso a los huevos que cada garrapata hembra puede depositar en el medio ambiente.

Para disminuir los parámetros β_2 y β_3 , notemos primero que el parámetro β_3 podemos disminuirlo dando baños con jabones antigarrapatas para que éstas mueran al momento de picar a algún perro o dejen de alimentarse del mismo, reduciendo la población de garrapatas que están y no están infectadas, ya que su única forma de infectarse de la rickettsia rickettsii es cuando se alimentan de los perros infectados.

Para disminuir el parámetro β_2 , podemos vacunar a los perros con el fin de que adquieran inmunidad a la rickettsia rickettsii y que la enfermedad no afecte a los perros al momento de que una garrapata pueda estar alimentándose de él. Y para aquellos perros que se detecten que están infectados, los cuales son difíciles de detectar, ya que presentan muchos síntomas, los cuales pueden ser similares a la gripe, podemos darles el medicamento adecuado para curarlos de la enfermedad y que adquieran una inmunidad temporal o total.

Por otro lado, para aumentar el valor de $\mu_2(\alpha_2 + \mu_2)\mu_3$, lo conseguimos matemáticamente aumentando los valores de μ_2 , α_2 , μ_3 , pero, biológicamente, aumentar el parámetro μ_2 implica aumentar la rapidez con la que mueren los perros, lo cual queremos evitar, ya que implicaría sacrificar de alguna manera a los perros.

Aumentar el valor del parámetro μ_3 implica, al igual que en el caso de los perros, provocar que el periodo de vida de las garrapatas sean menores, lo cual resulta muy difícil; esto porque no es sencillo detectar a las garrapatas que no están alimentándose en el perro y para aquellas garrapatas que están en el medio ambiente se podrían utilizar pesticidas para hacer que las garrapatas del medio ambiente mueran, pero esto será muy difícil, ya que no hay una zona

bien definida donde estén las garrapatas. Por lo que no podremos aumentar los parámetros μ_2 y μ_3 .

El parámetro α_2 representa la tasa de muerte por la enfermedad para los perros. Aumentar este parámetro significaría que debemos infectar a los perros para que murieran por la enfermedad, lo cual no queremos que pase, por lo que, biológicamente no podemos aumentar los parámetros μ_2 , α_2 ni μ_3 .

Después de este análisis de los parámetros, podemos observar que una forma biológicamente aceptable para reducir el valor de R_0 consiste en disminuir las tasas de infección representadas por β_2 y β_3 .

Así, una medida de prevención para que los perros que no están infectados no se infecten o que las infecciones sean las mínimas posibles, es vacunarlos contra la rickettsia rickettsii. Esto provocará en aquellos perros que no estén infectados una inmunidad temporal o total hacia la enfermedad y, cuando lo hagamos en los perros que están vacunados, estos tenderán disminuir, ya que con la vacuna van a poder recuperarse y, después de que se hayan recuperado, van a adquirir una inmunidad temporal o total contra la enfermedad.

Otra medida para poder cesar la enfermedad es, para aquellos perros que estén infectados, tratarlos con el medicamento debido para que los síntomas y la enfermedad vayan disminuyendo en los perros infectados y, de esta manera, la población de perros que están infectados disminuya, haciendo que la propagación de la enfermedad disminuya. También, mientras el tratamiento dura y después que haya concluido y los perros se hayan curado de la enfermedad, para que estos no sean atacados por las garrapatas de nuevo, hay que darles un tratamiento continuo antigarrapatas para que los perros estén más protegidos y así la enfermedad tampoco se propague.

Con el tratamiento dado a los perros infectados y las vacunas a los que están y no están infectados, la población de garrapatas infectadas debe disminuir con el paso del tiempo, con lo cual se disminuirían las infecciones de las garrapatas provocando que la propagación de la enfermedad vaya disminuyendo.

A lo largo del capítulo, se desarrolló un modelo para estudiar la enfermedad rickettsia rickettsii, se estudió la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema probando que el modelo puede presentar una bifurcación del tipo transcritical, se calculó y analizó el número reproductivo básico para el modelo propuesto y se presentaron algunas medidas de control que pudieran servir para disminuir la propagación de la enfermedad.

Para complementar el trabajo realizado a lo largo de este capítulo, en la siguiente sección se presentan simulaciones de las soluciones del modelo que ilustran el comportamiento de las distintas poblaciones que participan en nuestro modelo en el tiempo.

3.4.2 Simulación del modelo para la Rickettsia

En esta sección, ilustraremos con aproximaciones de las soluciones del sistema (3.2) el comportamiento de las poblaciones que participan en dicho modelo cuando están en presencia de la enfermedad. Se presentarán simulaciones para valores de los parámetros que generen $R_0 < 1$ y también $R_0 > 1$.

Las primera figura 3.4 presenta las gráficas del comportamiento de la población de humanos tanto susceptibles como infectados, cuando $R_0 = 0.66819$.

En esta simulación consideramos que las poblaciones iniciales para el compartimento de los humanos susceptibles y los humanos infectados son: 450 humanos susceptibles y 100 humanos infectados. Tomamos una cantidad de individuos infectados muy elevada para comprobar

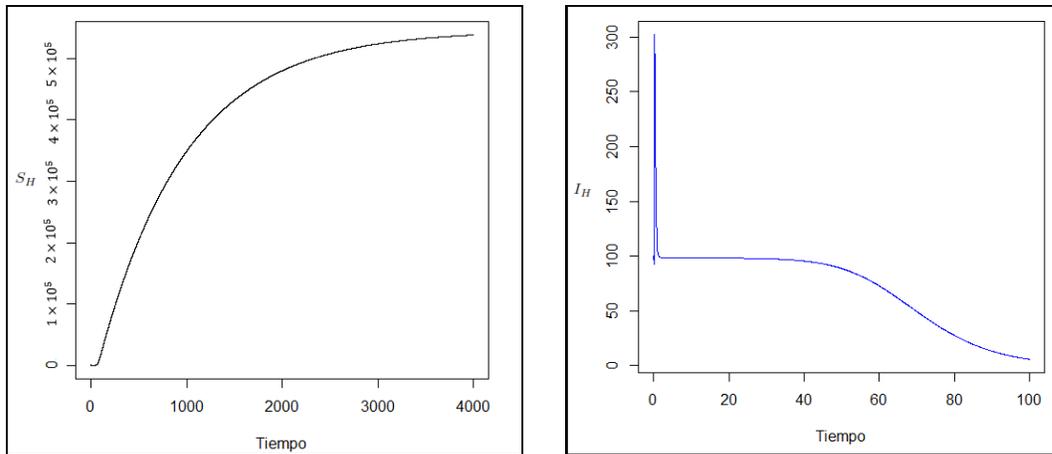


Figura 3.4: Gráficas de las simulaciones de las poblaciones de humanos.

que cuando $R_0 < 1$ estos disminuyen con el paso del tiempo y no provocan una epidemia, mientras que los individuos susceptibles se aproximan a $\frac{k_1}{\mu_1}$ que es la población máxima de humanos. También podemos observar que en la gráfica de los infectados hay un brote muy grande, ya que hay muchos susceptibles que pueden infectarse pero con el paso del tiempo van disminuyendo, ya que, cuando hay muchos infectados, la enfermedad es más difícil de transmitir porque casi no hay contactos con individuos que sean vulnerables a la enfermedad y, debido a esto, cada vez los individuos infectados van curándose y adquiriendo inmunidad, provocando que la población de individuos infectados disminuya con el tiempo.

En la figura 3.5 podemos observar el comportamiento de la población de los perros para $R_0 = 0.66819$.

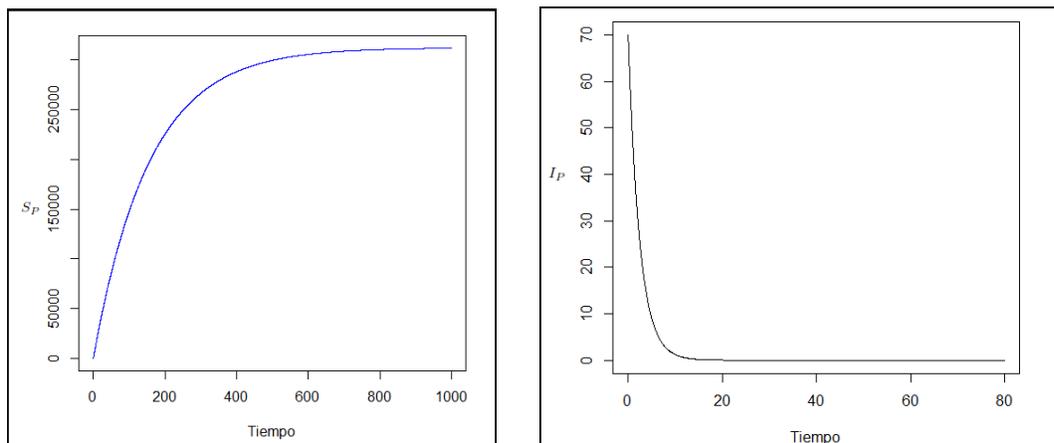


Figura 3.5: Gráficas de las simulaciones de las poblaciones de perros.

En esta simulación consideramos que las poblaciones iniciales para los compartimentos de los perros son: 160, 70 perros susceptibles e infectados respectivamente. Al igual que en los humanos, podemos observar que los perros susceptibles tienden a $\frac{k_2}{\mu_2}$ con el paso del tiempo, lo cual representa la población máxima de perros. En la gráfica de los infectados hemos puesto también un valor inicial grande para los infectados y podemos observar que rápidamente tiende a cero.

En la figura 3.6 se presentan las simulaciones del comportamiento de la población de las garrapatas para $R_0 = 0.66819$.

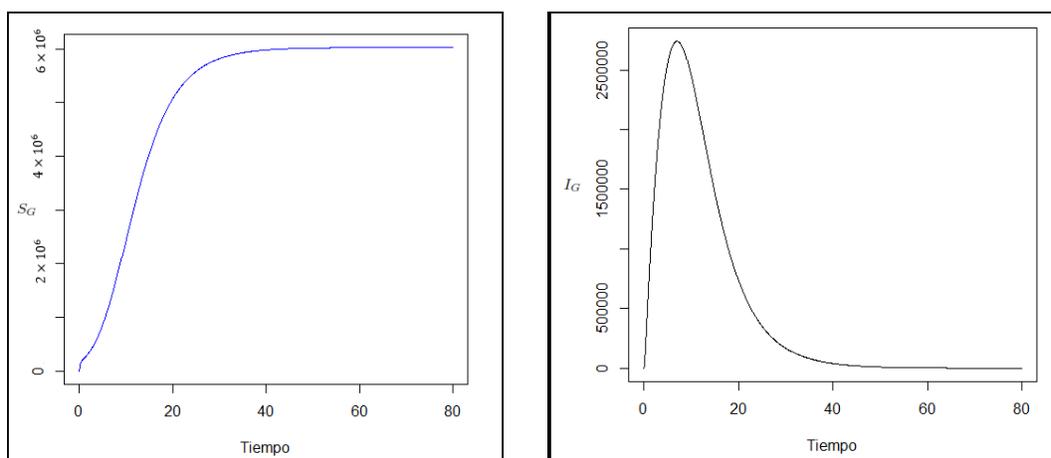


Figura 3.6: Gráficas de las simulaciones de las poblaciones de garrapatas.

Para el caso de las garrapatas, iniciamos con 150 garrapatas susceptibles y 70 garrapatas infectadas. Podemos observar que con el paso del tiempo la población de garrapatas sus-

ceptibles crece y se acerca aproximadamente a $\frac{k_3}{\mu_3}$ y, en el caso de las garrapatas infectadas, primero crece muy rápido y luego va decayendo debido a que los perros infectados también disminuyen, llegando las garrapatas infectadas a tender a cero.

Como podemos observar, cuando tenemos un $R_0 = 0.66819$, esperábamos que las poblaciones infectadas decayeran y así sucedió. Esto nos indica que cuando tenemos un $R_0 < 1$ la enfermedad, con el paso del tiempo, desaparecerá.

Ahora observemos la simulación cuando tenemos que $R_0 > 1$. Para ello, consideramos un $R_0 = 2.58789$, el cual lo hemos obtenido utilizando un conjunto de parámetros para los cuales el equilibrio libre de infección es inestable y el equilibrio endémico estable. Este conjunto de parámetro genera un cambio de estabilidad en el punto de equilibrio libre de infección.

En la figura 3.7 se presentan el comportamiento de la población de humanos cuando $R_0 > 1$.

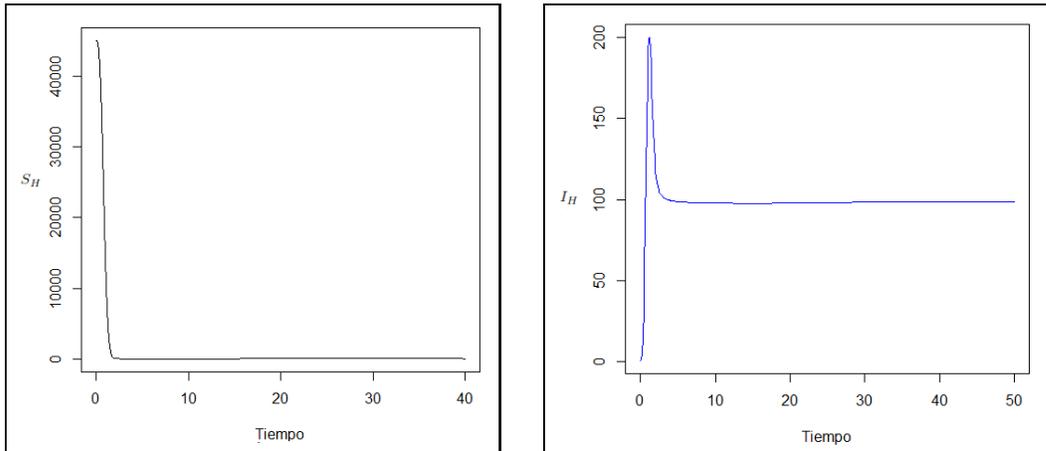


Figura 3.7: Gráficas de las simulaciones de las poblaciones de humanos.

Como podemos observar, en esta simulación la población de humanos decrece muy rápido tendiendo a un número de susceptibles menor que con el que se inició cuando transcurre el tiempo. Para estas simulaciones, consideramos que la población de humanos susceptibles es 4 500 000 y la población de humanos susceptibles es 1. A la población de humanos infectados, la consideramos muy pequeña debido a que tenemos un $R_0 > 1$ y podemos observar en la gráfica que para los humanos infectados crece muy rápido y luego comienza a decrecer pero no llega a cero, se comienza a estabilizar cerca de 100 humanos infectados.

En la figura 3.8, presentamos el comportamiento de la población de perros para $R_0 > 1$.

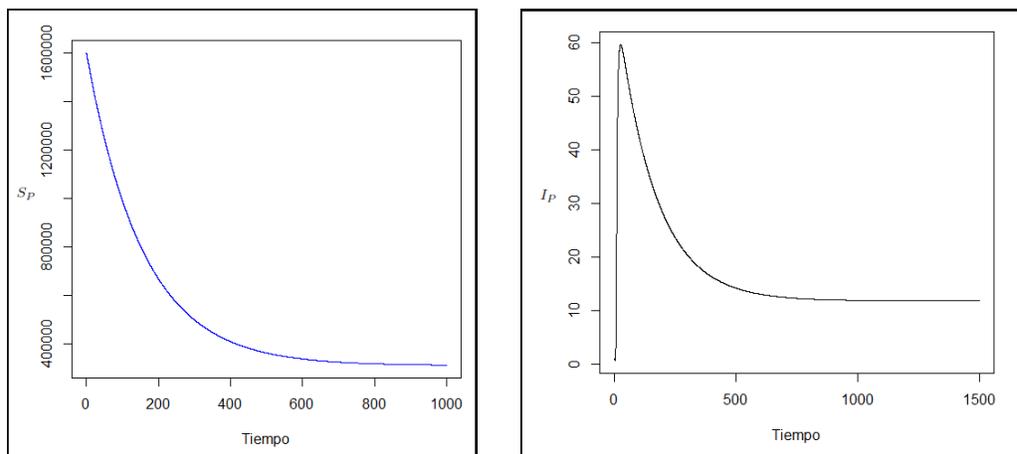


Figura 3.8: Comportamiento de las poblaciones de los perros.

Al igual que en el caso de los humanos, para $R_0 = 2.58789$, la población de perros susceptible también tiende a decrecer y se estabiliza en un determinado valor menor a la población inicial. En el caso de los perros infectados, estos crecen rápidamente en un tiempo relativamente corto y posteriormente empiezan a decrecer hasta alcanzar un nivel distinto de cero. Para estas simulaciones, se inició con una población de 1 600 000 de perros susceptibles y un solo perro infectado, lo cual nos permite observar que con un solo individuo infectado se puede propagar la enfermedad.

En la figura 3.9, presentamos el comportamiento de la población de las garrapatas para $R_0 > 1$.

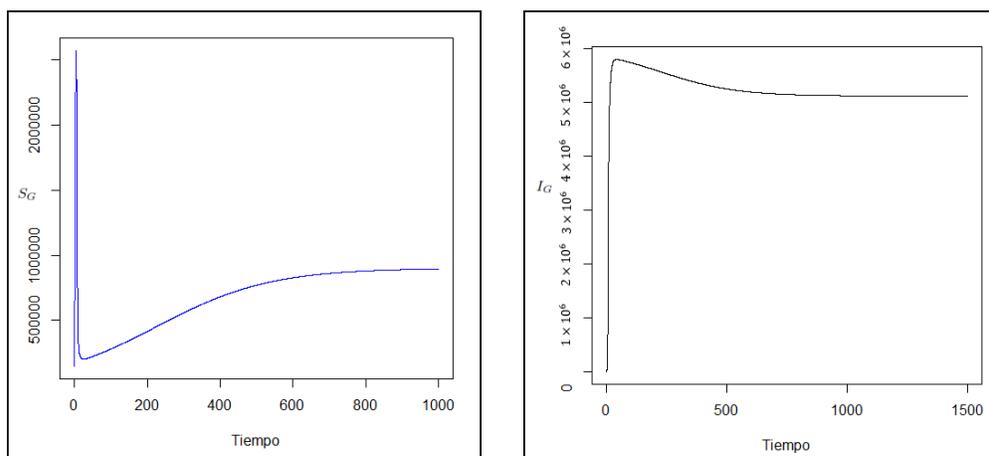


Figura 3.9: Gráficas de las simulaciones de las poblaciones de las garrapatas.

Podemos observar en las gráficas que el número de garrapatas inicial crece rápidamente

pero también decrece de una manera muy rápida, haciendo que la población de garrapatas se estabilice en una cantidad muy pequeña comparada con el incremento que ocurre en los primeros intervalos de tiempo; mientras que en la gráfica de las garrapatas infectadas, podemos observar que crecen muy rápidamente debido a que entre más perros infectados tengamos, más garrapatas habrá por su forma de reproducirse, pero observando bien la gráfica vemos que decrece un poco y luego se estabiliza en un valor entre los 5 millones y 6 millones de garrapatas infectadas.

Estas simulaciones, a pesar de haber sido generadas para conjuntos de valores para los parámetros que pudiesen no ser muy realistas, nos permite corroborar que los resultados sobre R_0 presentados en este trabajo son los que se esperaban.

Conclusión

En este trabajo se ha hecho, en su primera parte, una presentación de los conceptos básicos para la modelación matemática, así como una descripción de los principales tipos de modelos que se utilizan en la modelación matemática en epidemiología, utilizando ecuaciones diferenciales ordinarias.

En el capítulo 2, se estudió ampliamente el concepto de número reproductivo básico, su historia y las formas de calcularlo. Se presentó, como herramienta principal para el cálculo de R_0 , el concepto de matriz de próxima generación; se presentó el método de construcción de dicha matriz y se aplicó a algunos ejemplos. También se presentaron en este capítulo algunos resultados sobre estabilidad de puntos de equilibrio en modelos epidemiológicos en términos de R_0 .

Finalmente en el capítulo 3, se propuso y se analizó un modelo SIR para el estudio de la zoonosis Rickettsiosis. Se hizo un estudio de estabilidad de punto de equilibrio utilizando el teorema de Sotomayor, se calculó su número reproductivo básico y se propusieron medidas de control que permiten reducir el valor de R_0 y se hizo un análisis numérico, el cual permite corroborar la estabilidad de los puntos de equilibrio pero ahora en términos de R_0 y se presentaron simulaciones sobre el comportamiento de las distintas poblaciones que participan en el modelo para valores de R_0 mayor y menor que uno.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Brauer, Fred, van den Driessche, Pauline, Wu, Jianhong, *Mathematical Epidemiology*, Springer, 1945.
- [2] <http://es.wikipedia.org/wiki/Epidemiolog%C3%ADa>
- [3] http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/Modelos_matematicos.pdf
- [4] <http://modelosepidemiologicos.blogspot.mx/2011/12/modelos-epidemiologicos-marco-teorico.html>
- [5] <http://www.timesofmalta.com/articles/view/20111213/arts-entertainment/Royal-Society-shows-key-17th-century-texts.398111>
- [6] Modelo matemáticos en biología, Universidad de Jaén, Departamento de Matemáticas
- [7] http://es.wikipedia.org/wiki/Modelaje_matem%C3%A1tico_de_epidemias
- [8] Lawrence Perko, *Differential Equations and Dynamical Systems*, Third Edition, Springer.
- [9] Arnold, V.I. *Ordinary Differential Equations*. MIT Press. 1991.
- [10] <http://www.desdelapatagoniads.com.ar/numeros/revista-n-14/item/166-ir-y-venir-de-las-epidemias.html>
- [11] http://es.wikipedia.org/wiki/Modelo_matem%C3%A1tico.
- [12] http://web.cua.uam.mx/files/Notas-Ecuaciones_Diferenciales_Parciales.pdf
- [13] <http://www.dma.uvigo.es/ãurea/Tema8.pdf>
- [14] <http://www2.uah.es/rviana/Tema8-Aplicaciones.pdf>
- [15] <http://lya.fciencias.unam.mx/lars/pub/ecuaciones.pdf>
- [16] Jürgen, A., Kalitvin, Anatolij S., Petr P. Zabrejko, *Partial Integral Operators and Integro-Differential Equations*.
- [17] Yang Kuang, *Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics*, Academic Press, inc., Department of mathematics Arizona State University Tempe, Arizona.
- [18] <http://www.lookfordiagnosis.com/mesh.info.php?term=Basic+Reproduction+Number&lang=1>
- [19] <http://www.healthline.com/health/r-nought-reproduction-number#Overview1>
- [20] http://es.wikipedia.org/wiki/Ritmo_reproductivo_b%C3%A1sico
- [21] 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, *J. Math. Biol.* 28 (1990).
- [22] Baca, D. (2014), *Modelación matemática de la Leptospirosis y estructuras de R_0 en modelos análogos*. Tesis, Departamento de Matemáticas, Unison.

- [23] P. van den Driessche, James Watmough, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Math. Biosci.*, 180 (2002).
- [24] A. Berman, R. J. Plemmons, *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic Press, New York, 1970.
- [25] S. Wiggins, *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [26] E. H. Lennette, P. Halonen, F. A. Murphy, A. Balows, W. J. Hausler Jr. (auth.)- *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases Principles and Practice_ Volume II Viral, Rickettsial, and Chlamydial Disease*.
- [27] Mercado U., Mónica C, Rickettsiosis. Historia y actualidades, *Enf Inf Microbiol* 2010 30 (1): 25-31, fecha de aceptación: agosto 2009.
- [28] Barba E., José R., Unidad Médica de Alta Especialidad: Lic. Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida, Yucatán., Fiebre manchada de las Montañas Rocosas, www.medigraphic.org.mx, Recibido: 09/07/2009, Aceptado: 13/07/2009.
- [29] <http://www.uniradioinforma.com/noticias/cdobregon/333950/llaman-a-prevenir-rickettsia.html>
- [30] <http://www.aztecanoticias.com.mx/notas/estados/214562/video-incrementan-casos-de-rickettsia-al-sur-de-sonora>
- [31] <http://www.uniradionoticias.com/noticias/hermosillo/159181/confirma-salud-municipal-15-casos-de-rickettsia-en-hermosillo.html>
- [32] <http://www.excelsior.com.mx/nacional/2015/01/08/1001633>
- [33] <http://www.uniradionoticias.com/noticias/hermosillo/199846/haran-estudio-sobre-rickettsia-en-guaymas-y-empalme.html>
- [34] <http://elmanana.com.mx/noticia/77066/Que-es-la-Rickettsia-y-como-se-transmite-en-Mexico-cobra-una-nueva-victima-.html>
- [35] Quintero V., Juan C., Hidalgo, Marylin, Rodas G. Juan D., Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia, *Universitas.Scientiarum*, 2012, Vol. 17 N. 1: 82-99.
- [36] Guy, Palmer, Abdu F., Azad, *Intracellular pathogens II Rickettsiales*, ASM Press (2012).
- [37] Anderson, Burt, Friedman, Herman, Bendinelli, Mauro, *Rickettsial Infection and Immunity (Infectious Agents and Pathogenesis)* (1997).
- [38] Herrero, J.A., García-Vázquez, E., Hernández, A., Gómez, J., Infecciones por rickettsias y fiebre Q, Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.
- [39] Baca, D. (2009), *Análisis y Control de Bifurcaciones Estacionarias*. Tesis, Departamento de Matemáticas, Unison.
- [40] <http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/son/poblacion/dinamica.aspx?tema=me&e=26>
- [41] <http://hogartotal.imujer.com/5728/la-esperanza-de-vida-de-los-perros-segun-la-raza>

-
- [42] http://www.pestcontrol-expert.com/bayer/cropscience/bespestcontrol.nsf/id/ES_Garrapata
- [43] <http://www.cuantos.net/cachorros-puede-tener-un-perro/>
- [44] <http://pulsoslp.com.mx/2015/04/03/hombre-confiesa-haber-matado-al-menos-70-perros-en-hermosillo/>
- [45] <http://www.vcahospitals.com/main/pet-health-information/article/animal-health/ticks-in-dogs/725>
- [46] <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/37164/1/articulo2.pdf>
- [47] <http://uniendoletrasysentidos.blogspot.mx/2009/05/la-enfermedad-que-provoca-la-rickettsia.html>
- [48] <http://mckee-jaco.com/es/2012/07/what-all-dog-owners-need-to-know-about-ehrlichiosis-tick-disease/>
- [49] <http://www.itson.mx/publicaciones/Documents/otros-event/memoriasensaludxix.pdf>