



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE LA MIXTECA

MODELACIÓN MATEMÁTICA DE LA TUBERCULOSIS Y
SU APLICACIÓN A LA POBLACIÓN DE LA REGIÓN
MIXTECA OAXAQUEÑA

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Licenciado en Matemáticas Aplicadas

PRESENTA:

Gamaliel Fernán López Bautista

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Silvia Reyes Mora

CODIRECTOR DE TESIS:

Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca

HUAJUAPAN DE LEÓN, OAXACA.

Diciembre de 2024

*Dedicado a
las dos mujeres más
importantes de mi
vida, María Cruz y
Gabriela Bautista, a
todos los que creyeron
en mí y no han
dejado de apoyarme
día a día, a mi yo de
la infancia que no se
dejó caer no
importando lo difícil
que se puso el
panorama, ¡lo has
logrado!*

Agradecimientos

A mi madre y abuela que me han apoyado hasta terminar este trabajo, por sus constantes consejos para hacerme una mejor persona, por toda la confianza que han puesto en mí.

A la Dra. Silvia Reyes Mora, por aceptar trabajar conmigo, aunque no me conociera del todo, por aguantarme durante todos estos meses e impulsarme a explicar cada vez mejor las cosas que escribía, gracias por sus amables palabras y sus valiosos consejos que me llevare por siempre.

Al Dr. Virgilio Vázquez Hipólito por inspirarme a trabajar en lo que me gusta ahora, sin sus explicaciones tan claras no habría llegado hasta aquí.

Al codirector Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca, por su amabilidad al acercarse a mí para platicar y animarme a trabajar más fuerte en esto.

Al Dr. Salvador Sánchez Perales y al M.C. Juan Luis Hernández López, quiero expresar mi más sincero agradecimiento por su invaluable labor como mis tutores durante la carrera. Sus consejos y orientación durante nuestras conversaciones en sus respectivos cubículos fueron fundamentales para mi formación académica y personal.

A la M.C. Graciela Castro Gonzáles y a todos los profesores que me he encontrado durante la carrera, gracias por todas sus observaciones atinadas, sin ustedes no hubiera llegado tan lejos.

Al Dr. Ernesto Orduña Ruiz, coordinador de vigilancia epidemiológica de la Jurisdicción Sanitaria número 5 de la Mixteca, agradezco sinceramente su dis-

IV

posición para trabajar y proporcionar los datos para completar la investigación. Su colaboración fue invaluable para el éxito de este proyecto. Por su amabilidad, atención y confianza tanto en la directora de tesis como en mí.

A la Universidad Tecnológica de la Mixteca, por todas las facilidades que me otorgaron para concluir mi educación superior, ¡gracias por ser una universidad impulsora del talento de la juventud oaxaqueña!

A mi familia, amigos y compañeros que me han acompañado durante algún momento de mi vida, gracias por todas las pláticas, risas, experiencias y enseñanzas que han compartido conmigo. Gracias a ustedes por darme ánimos en los momentos más difíciles que he pasado.

A mi compañera incondicional Sandra, que me ha apoyado en las decisiones que he tomado, que ha sabido escucharme y entenderme, por todo su cariño incondicional que me ha ayudado a crecer como persona.

Índice general

1. Conceptos básicos	3
1.1. Conceptos sobre la tuberculosis.	3
1.2. Conceptos de matemáticas	10
2. Algunos Modelos Matemáticos de la tuberculosis	23
2.1. Modelo de Arlette Ávila Sepúlveda.	23
2.2. Modelo de Arias-Castro, J. H.	25
2.3. Modelo de Luju Liu	27
2.4. Modelo de Getachew Teshome Tilahun	28
2.5. Modelo de Erick Delgado-Moya	29
3. Planteamiento de un nuevo modelo matemático para la tuberculosis	35
3.1. Formulación del modelo	35
3.1.1. Análisis de estabilidad	39
3.1.2. El número reproductivo básico	48
3.2. Modelo sin inmigración	55
3.2.1. Análisis de estabilidad	56
3.2.2. El número reproductivo básico	58
3.3. Modelo sin demografía e inmigración	63
3.3.1. Análisis de estabilidad	64
3.3.2. El número reproductivo básico	65
4. Aplicación del modelo a la región Mixteca Oaxaqueña	73
4.1. Un modelo particular para los datos disponibles	74
4.1.1. Análisis de estabilidad	75
4.1.2. Número reproductivo básico	76
4.1.3. Determinación de parámetros	79

4.2. Simulaciones numéricas para el modelo general	83
Bibliografía	97
A. Programa en Python para estimación de parámetros del modelo particular para los datos disponibles	101
B. Programa en Python para estimación de parámetros del modelo general para los datos disponibles	105
C. Código para obtener las simulaciones del modelo general para los datos disponibles	109

Índice de figuras

1.1. Ejemplo de bacteria de tuberculosis en el cuerpo humano. Extraído de [29].	4
1.2. Desarrolladores de la vacuna BCG. Extraído de [2].	6
1.3. Reacción de la piel a la prueba de la tuberculina. Extraído de [8].	7
1.4. Radiografía de una persona con tuberculosis. Extraído de [6]. . . .	9
1.5. Panorama mundial de casos de tuberculosis a través de los años. Extraído de [30].	9
4.1. Gráfica del comportamiento del modelo frente a los datos observados y estimación a 200 semanas.	82
4.2. Gráfica del modelo general con los datos reales y predicción a las 200 semanas.	86
4.3. Gráfica de los latentes en el modelo general.	87
4.4. Incremento de η y visualización de los individuos infectados. . . .	88
4.5. Incremento de η y visualización de los individuos en tratamiento.	89
4.6. Decremento de η y visualización de los individuos infectados. . . .	90
4.7. Decremento de η y visualización de los individuos en tratamiento.	90
4.8. Variación del parámetro γ y curvas de simulación para los individuos infecciosos.	91
4.9. Decremento de ρ y visualización de los individuos infecciosos y de tratamiento.	92
4.10. Movimiento de ξ_2 y visualización de los individuos susceptibles. . .	93
4.11. Simulación de las personas infecciosas y tratadas con la adquisición de más tratamiento para infecciosos y latentes.	94

Presentación

En el presente trabajo de tesis se aborda la modelación matemática de la dinámica infecciosa de la tuberculosis para una población de individuos en general; se analiza la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema, así como el número reproductivo básico de la enfermedad suponiendo una población completamente susceptible. Los modelos matemáticos se plantean mediante sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, los cuales contienen parámetros que se deben determinar a partir de los datos disponibles y cuyos valores permitirán pronosticar el riesgo de propagación de esta enfermedad para una población en particular; en esta tesis, se utilizan los datos proporcionados por la Jurisdicción sanitaria de la Región Mixteca Oaxaqueña, para estimar los parámetros y conocer el comportamiento de la enfermedad en esta región.

La estructura del trabajo se presenta de la siguiente manera:

Capítulo 1: Se presenta una revisión bibliográfica de la tuberculosis, incluyendo su etiología, diagnóstico y tratamiento. Asimismo, se introducen los conceptos matemáticos fundamentales que sustentan esta investigación y los resultados que se obtienen.

Capítulo 2: Se realiza un análisis comparativo de los modelos matemáticos propuestos por otros investigadores para estudiar la dinámica de la tuberculosis. Esta revisión permitirá identificar las diversas aproximaciones metodológicas y las áreas de conocimiento matemático involucradas en esta temática.

Capítulo 3: Se plantean los modelos matemáticos basados en la revisión bibliográfica presentada en el capítulo 1. Se proporcionan resultados relacionados a la estabilidad de los puntos de equilibrio libres de enfermedad a través de la

matriz jacobiana y el uso de criterios importantes en la teoría. Se calcula el número reproductivo básico de cada modelo planteado y se dan condiciones para la positividad y magnitud de este mismo.

Capítulo 4: Se presenta el análisis de los datos proporcionados por la Jurisdicción Sanitaria y se desarrolla un modelo matemático específico para esta población. Los resultados numéricos obtenidos y las simulaciones realizadas permitirán ilustrar los posibles escenarios de la infección por tuberculosis.

Conclusiones: Se sintetizan las principales conclusiones derivadas de la investigación con respecto a los modelos matemáticos propuestos y las simulaciones que se realizaron.

Apéndices: Se incluyen los códigos de programación en Python utilizados para implementar los modelos matemáticos. Cada apéndice contiene una breve descripción del código y comentarios detallados para facilitar su comprensión.

En conjunto, esta investigación contribuirá al conocimiento de la dinámica de la tuberculosis en la Mixteca Oaxaqueña y proporcionará herramientas útiles para la toma de decisiones en materia de salud pública.

Capítulo 1

Conceptos básicos

1.1. Conceptos sobre la tuberculosis.

La tuberculosis es una enfermedad producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* ([20]), bacilo del género *Mycobacterium*, que junto con la *M. bovis*, la *M. africanum* y la *M. microti*, entre otros, forman el denominado *Complejo M. Tuberculosis*. Cualquiera de ellos puede producir la enfermedad aunque en nuestro medio la más frecuente, es la enfermedad producida por la *M. tuberculosis* ([7]). La *M. africanum* es una cepa responsable hasta de la mitad de casos detectados de tuberculosis en el continente africano y la *M. microti* es una cepa que afecta a los mamíferos y rara vez esta daña a las personas, algunos casos aislados se han dado en Reino Unido. La tuberculosis se considera que es una de las enfermedades más antiguas que existen en el planeta, ya que los primeros reportes de esta enfermedad datan del periodo neolítico ([13]). En la antigüedad se creía que la tuberculosis era producida por la bacteria *Mycobacterium bovis*; es decir, la bacteria que afectaba bovinos se había transmitido y adaptado a las personas de la época ([13]). Teorías nuevas sugieren que el complejo *M. tuberculosis* tiene un ancestro mucho más antiguo desarrollado en el este del continente africano y se dispersó debido a la migración de las personas en el pasado ([13]).

Siendo un microorganismo muy resistente al frío, a la congelación, a la desecación y muy sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta, tiene ciertas características especiales en su desarrollo que le confieren grandes diferencias con las bacterias convencionales. Así, su lenta capacidad de división y la dependencia en su crecimiento de las condiciones locales donde se desarrolla (como la presencia

o ausencia de oxígeno y la dependencia del pH del medio) pueden ocasionar un estado de letargo o latencia ([7]). En la figura (1.1) podemos ver a la bacteria con su característica forma de bacilo, por lo que también recibe el nombre de **bacilo de Koch** en honor a Roberto Koch, quien fue la primera persona en aislar la bacteria y la tinción especial que tiene, además de la famosa prueba de tuberculina que se enunciará mas adelante ([21]).



Figura 1.1: Ejemplo de bacteria de tuberculosis en el cuerpo humano. Extraído de [29].

La infección por tuberculosis se clasifica como se explica en [28]:

- **Tuberculosis no pulmonar:** Se trata de una infección por tuberculosis que afecta a otros órganos del ser humano tales como los ojos, la piel, el intestino, etc.
- **Tuberculosis pulmonar:** Es una infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* que compromete los pulmones y que se puede propagar a otros órganos.
- **Tuberculosis multirresistente (TB-MDR):** Esto significa que las bacterias son resistentes al menos, a los dos medicamentos de primera línea más importantes, la isoniacida y la rifampicina.
- **Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR):** Quiere decir que las cepas de tuberculosis presentan una gran resistencia inclusive a an-

tibióticos mas fuertes como son la isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas y al menos a un agente inyectable (amikacina, capreomicina, kanamicina). En casos más graves, algunas bacterias de la tuberculosis pueden volverse resistentes a casi todos los medicamentos disponibles.

Algunos aspectos importantes a considerar son los siguientes ([28]):

- La tuberculosis se transmite principalmente a través del aire cuando una persona infectada tose, estornuda o habla, liberando pequeñas partículas que contienen las bacterias.
- También puede transmitirse a través de la ingestión de leche no pasteurizada contaminada con la bacteria.
- En menor número, las personas pueden infectarse debido al uso de instrumental médico mal esterilizado, aunque también es posible infectarse por compartir objetos propios del consumo de drogas.

Definición 1. La tuberculosis latente es una forma de infección en la que las bacterias están presentes en el cuerpo, pero no causan síntomas clínicos ([16]).

Las personas con tuberculosis latente no pueden transmitir la enfermedad a otros. El sistema inmunológico controla la infección, pero existe el riesgo de que se active en el futuro, especialmente en personas con sistemas inmunológicos debilitados ([1]).

Definición 2. La tuberculosis activa es la forma de la enfermedad en la que las bacterias causan síntomas clínicos ([16]).

La tuberculosis activa es contagiosa y puede propagarse a través del aire de persona a persona. Es necesario el tratamiento con antibióticos específicos para curar la tuberculosis activa y prevenir complicaciones graves ([16]).

Los síntomas clínicos comunes de la tuberculosis activa incluyen ([16]):

- tos persistente,
- fiebre,
- sudores nocturnos,

- pérdida de peso inexplicada,
- debilidad general.

Una persona enferma por tuberculosis activa (TB) sin tratamiento puede infectar de 15 a 20 personas por año. La tuberculosis puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano; sin embargo, la forma más frecuente es la que se manifiesta en los pulmones (tuberculosis pulmonar) en un 85 % de los casos ([23]).

La vacuna contra la tuberculosis; llamada BCG (Bacilo de Calmette-Guerin), es muy eficaz para prevenir la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar en niños, pero su eficacia para prevenir la tuberculosis pulmonar activa es menor. En el artículo publicado en la revista *The Lancet* en 2022 [15], se evaluó la eficacia de la vacuna BCG en la prevención de la tuberculosis pulmonar activa en adultos; los resultados del estudio mostraron que la vacuna BCG redujo el riesgo de tuberculosis pulmonar activa en un 46 % para menores de 5 años; sin embargo, el efecto protector de la vacuna disminuyó con el tiempo. Después de 2 años, la vacuna BCG solo redujo el riesgo de tuberculosis pulmonar activa en un 19 %. En la figura (1.2) se incluye una foto de los desarrolladores de esta vacuna.

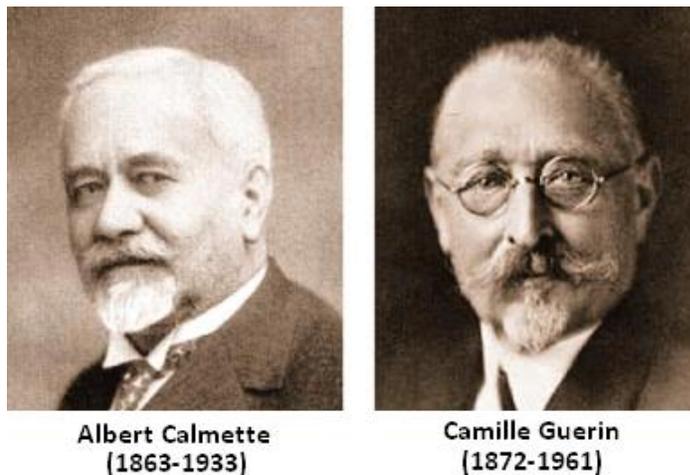


Figura 1.2: Desarrolladores de la vacuna BCG. Extraído de [2].

Existen múltiples formas de diagnosticar la infección por tuberculosis en las personas, entre las que destacan se encuentran ([21]):

Diagnóstico de la infección tuberculosa in vivo: prueba de tuberculina. Esta prueba fue desarrollada por Koch, que consiste en la aplicación sobre la piel de 0.1 *ml* de proteína purificada de un cultivo de *M. tuberculosis*. En la figura (1.3) se muestra un ejemplo de esta reacción. Se interpreta de la siguiente manera: de 0 a 5 *mm* = No reactor, de 6 a 14 *mm* = reactor y mayor que 14 *mm* o con flictena (ampolla) = hiperérgico. Esta prueba solo nos dirá si alguna vez tuvimos tuberculosis, por lo que no nos da un diagnóstico seguro.



Figura 1.3: Reacción de la piel a la prueba de la tuberculina. Extraído de [8].

Diagnóstico de la infección tuberculosa in vitro: Una nueva tecnología capaz de medir la respuesta inmunitaria en forma más específica denominada *IGRAS* (Interferon G Release Assays), que mide la liberación del interferón γ por los linfocitos al ser expuestos a los antígenos propios del bacilo (early secretory antigen target 6 o ESAT6, culture filtrate protein 10 o CFP10, antígeno de la región genética RD11:RV2654 y proteína TB7.7), los cuales no se encuentran en *M. bovis* utilizados en la vacuna. Como ventaja es que sólo se requiere una muestra de sangre, por lo que no se requiere de una segunda visita del paciente. Es importante señalar que tanto los *IGRAS* como la prueba de tuberculina no discriminan entre infección o enfermedad, ya que sólo miden la respuesta inmunitaria contra el bacilo de Koch.

Diagnóstico microbiológico. Tinción directa y cultivo: Esta técnica se basa en la toma de una muestra a partir del esputo de una persona, aunque también es sensible a dar falsos positivos se considera como una prueba importante para la detección de la presencia de la bacteria.

Antibiograma: Esta prueba es desarrollada con la intención de suplir la creciente cantidad de cepas resistentes a los antibióticos y que otras pruebas no detectan. Permite que los tratamientos se ajusten a cada persona dependiendo de los resultados obtenidos al comparar la reacción a los antibióticos de primera línea.

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT): Esta es una prueba molecular que se basa en amplificar fragmentos específicos genéticos en las muestras clínicas, son mas sensibles y rápidas comparadas con las pruebas que necesitan de un cultivo.

Métodos de detección de resistencias. Ensayos con sondas en línea (LPA): También es una prueba molecular que utiliza tiras reactivas de nitrocelulosa, consiste en extraer el ADN (Ácido desoxirribonucleico) de las muestras que se tengan en estudio y se amplifican por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) múltiple de punto final seguido de una hibridación reversa del ADN que fue amplificado, por último se realiza el análisis de las tiras para la detección de la especie de la bacteria y si existen genes que aporten al desarrollo de la resistencia a los antibióticos. Cabe resaltar que al identificar los genes causantes de la resistencia a los antibióticos, esto permite desarrollar tratamientos efectivos para la persona, sin embargo la disponibilidad de esta prueba es escasa en muchos laboratorios y en gran parte el desconocimiento de las diferentes mutaciones que puede tener la bacteria aporta a ser una desventaja de esta técnica.

Radiología y técnicas de imagen: Estas formas de diagnóstico devuelven una gran cantidad de información, es a través de las radiografías de tórax (véase la figura (1.4)), tomografías axiales de tórax y la resonancia magnética, que podemos diagnosticar visualmente a la población de bacterias y el impacto que tienen en el cuerpo, dependiendo del estado de infección que tenga una persona; es decir, la radiografía de la tuberculosis primaria es diferente a cómo se muestra la radiografía de la tuberculosis secundaria. Se entiende como tuberculosis primaria a la infección con la bacteria que produce la tuberculosis por primera vez, y la tuberculosis secundaria como la infección con la bacteria por recaída en la infección.

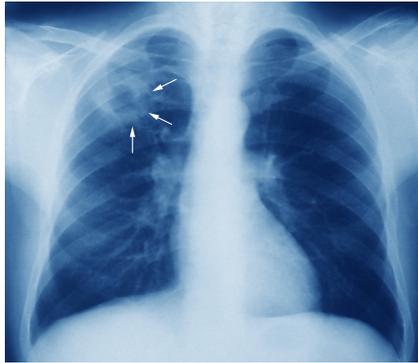


Figura 1.4: Radiografía de una persona con tuberculosis. Extraído de [6].

Para visualizar el panorama que tenemos como sociedad respecto al problema de la tuberculosis es imperativo mostrar algunos datos referentes al número de infectados con la bacteria de tuberculosis. Según las estimaciones hechas por la OMS una cuarta parte de la población mundial se ha enfermado con tuberculosis, de las cuales un porcentaje entre el 5% y el 10% han presentado síntomas ([20]); es decir, que la mayoría de la población con tuberculosis tiene una tuberculosis latente y por ende no contagian; sin embargo, están en riesgo de desarrollar una activa y contagiar a los demás. La situación en México no es diferente, según la Secretaría de Salud desde el año 2016 más de la mitad de los municipios del país reportan cada año casos de Tuberculosis ([23]).

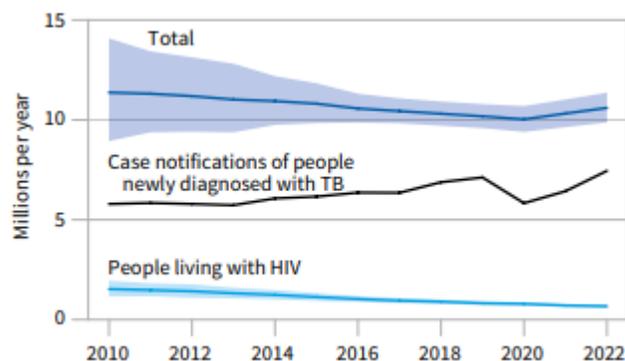


Figura 1.5: Panorama mundial de casos de tuberculosis a través de los años. Extraído de [30].

Según la OMS en el año 2021 se enfermaron 10.6 millones de personas (véase la figura 1.5) y murieron cerca de 1.6 millones de personas en todo el mundo, por lo que aseguran que es necesaria la cantidad de \$13 millones de dólares anuales para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis ([20]).

En esta tesis estudiaremos la dinámica de infección de la tuberculosis, con la ayuda de la modelación matemática, y realizaremos el estudio de esta enfermedad en la población de la Mixteca Oaxaqueña. Estamos suponiendo que los habitantes de esta zona desconocen mucho de esta enfermedad y por tanto las medidas de prevención que toman son pocas, esto produce, que los hábitos sociales de las personas influyan en el incremento de casos de Tuberculosis.

1.2. Conceptos de matemáticas

Consideremos un sistema autónomo no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\dot{x} = f(x), \quad (1.1)$$

donde $f : B \rightarrow \mathbb{R}^n$, B es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y $x(t) \in \mathbb{R}^n$, notemos que f es una función vectorial, tal que $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$, donde $f_i : B \rightarrow \mathbb{R}$, para $i = 1, 2, \dots, n$.

De ahora en adelante entenderemos a B como un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n .

Una característica importante de los sistemas no lineales es que en general no es posible determinar una solución analítica para el sistema, de modo que es necesario hacer un estudio local sobre algún punto de interés, para esto haremos uso de dos teoremas importantes, el teorema de Hartman-Grobman y el teorema de la variedad estable, estos teoremas nos dicen que topológicamente el comportamiento local de un sistema no lineal en un punto de equilibrio esta determinado por el comportamiento de un sistema lineal, lo que nos daría información cualitativa del modelo no lineal cuando estamos cerca de estos puntos de equilibrio.

Antes de enunciar y demostrar algunos teoremas importantes para el estudio de los sistemas de ecuaciones no lineales de la forma (1.1), es necesario definir cierta terminología y notación relativa a la derivada de f .

Definición 1.1. La función $f : B \rightarrow \mathbb{R}^n$, con $B \subseteq \mathbb{R}^n$, es **diferenciable** en $x_0 \in \mathbb{R}^n$ si existe una transformación lineal $Df \in L(\mathbb{R}^n)$ que satisfice:

$$\lim_{|h| \rightarrow 0} \frac{|f(x_0 + h) - f(x_0) - Df(x_0)h|}{|h|} = 0.$$

La transformación lineal evaluada en x_0 $Df(x_0)$ se llama **derivada** de f en x_0 .

La función f es una función vectorial que tiene n componentes, por lo que la derivada parcial de f con respecto a x_j se puede entender como la derivada parcial de f_i con respecto a x_j lo que nos generaría un vector fila.

El siguiente teorema nos da un método para calcular la derivada de f .

Teorema 1.1. Si $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en x_0 , entonces todas las derivadas parciales $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$, $i, j = 1, \dots, n$, existen en x_0 y para todo $x \in \mathbb{R}^n$,

$$Df(x_0)x = \sum_{j=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_j}(x_0)x_j.$$

Por lo tanto, si f es una función diferenciable, la derivada Df está dada por la **matriz jacobiana** de tamaño $n \times n$:

$$Df = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \end{bmatrix},$$

con $i, j = 1, 2, \dots, n$.

Definición 1.2. Supongamos que $f \in C(B)$. Entonces $x(t)$ es una **solución del sistema** (1.1) en un intervalo I , si cada componente de la función $x(t)$ es derivable en I y si para todo $t \in I$, se tiene que $x(t) \in E$ y

$$\dot{x}(t) = f(x(t)).$$

Definición 1.3. Un punto $x_0 \in \mathbb{R}^n$ es llamado un **punto de equilibrio** o **punto crítico** de (1.1) si $f(x_0) = 0$.

Definición 1.4. (**Clasificación de los puntos de equilibrio.**)

Un punto de equilibrio x_0 se denomina:

- **Sumidero** si todos los valores propios de la matriz $Df(x_0)$ tienen parte real negativa.

- **Fuente** si todos los valores propios de la matriz $Df(x_0)$ tienen parte real positiva.
- **Silla** si todos sus valores propios tienen parte real diferente de cero y $Df(x_0)$ tiene al menos un valor propio con parte real positiva y al menos uno con parte real negativa.

Para determinar la estabilidad del punto de equilibrio E del sistema se utiliza la matriz jacobiana definida por:

$$J(E) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(E) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(E) & \frac{\partial f_1}{\partial x_3}(E) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(E) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(E) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(E) & \frac{\partial f_2}{\partial x_3}(E) & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(E) \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1}(E) & \frac{\partial f_3}{\partial x_2}(E) & \frac{\partial f_3}{\partial x_3}(E) & \cdots & \frac{\partial f_3}{\partial x_n}(E) \\ \frac{\partial f_4}{\partial x_1}(E) & \frac{\partial f_4}{\partial x_2}(E) & \frac{\partial f_4}{\partial x_3}(E) & \cdots & \frac{\partial f_4}{\partial x_n}(E) \\ \frac{\partial f_5}{\partial x_1}(E) & \frac{\partial f_5}{\partial x_2}(E) & \frac{\partial f_5}{\partial x_3}(E) & \cdots & \frac{\partial f_5}{\partial x_n}(E) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(E) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(E) & \frac{\partial f_n}{\partial x_3}(E) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(E) \end{pmatrix}. \quad (1.2)$$

Con lo anterior ya calculado, se obtiene el polinomio característico que esta dado por:

$$P(\lambda) = \det(J(E) - \lambda Id),$$

donde Id es la matriz identidad.

En epidemiología existen diversos conceptos teóricos que nos ayudan a estimar cosas importantes de las enfermedades, de éstos, tal vez uno de los mas importantes es el número reproductivo básico, este número funciona como un umbral para determinar si la enfermedad se desarrollará y contagiara a muchas personas de la población o se podrá controlar de manera sencilla.

En el campo de las matemáticas, este número reproductivo básico fue creado inicialmente para el modelo clásico SIR que modela enfermedades infecciosas, esto sentó una base para la creación de una noción a esta, similar para otros modelos matemáticos y la interpretación que se le puede dar a este número reproductivo básico depende del fenómeno estudiado.

Definición 1.5. (*El número reproductivo básico.*)

El número reproductivo básico, denotado por \mathcal{R}_0 , es el número de casos secundarios producidos, en una población completamente susceptible, por un individuo infeccioso durante todo su periodo de infección.

Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces, en promedio, un individuo infeccioso produce menos de un nuevo individuo infectado durante todo su periodo infeccioso, y la infección no puede propagarse. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ entonces cada individuo infeccioso produce, en promedio, más de una nueva infección durante todo su periodo infeccioso, y la enfermedad se puede propagar a la población ([5]).

Para modelos sencillos con un solo compartimento de infección, ya se conocen las definiciones teóricas de este número reproductivo básico, por ejemplo:

- **Modelo clásico SIR sin demografía:** El \mathcal{R}_0 se define como el cociente de la tasa de infección entre la tasa de recuperación.
- **Modelo clásico SIR con demografía:** El \mathcal{R}_0 se define como el cociente de la tasa de infección entre la suma de la tasa de mortalidad con la tasa de recuperación.

No obstante, para modelos más complicados donde no solo existe un único compartimento infeccioso, en algunos casos es más difícil encontrar una expresión para el \mathcal{R}_0 , por tal razón Odo Diekman, J. A. P Heesterbeek y J. A. J. Metz dieron una definición más general del \mathcal{R}_0 , esta definición se fundamenta en hallar un punto de equilibrio del sistema al que le llaman punto de equilibrio libre de enfermedad (DFE, Disease Free Equilibrium) y analizar el comportamiento local cerca de este punto de equilibrio, por tal motivo en 1990 introdujeron la definición de operador de próxima generación como:

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

donde ξ es el estado de las personas que son susceptibles, $S(\xi)$ es una función de densidad demográfica de las personas susceptibles, τ la variable que modela el tiempo siendo $\tau = 0$ el momento en el que una persona susceptible es infectada, ϕ la función de densidad de distribución, Ω el espacio compuesto por los estados de la infección y η es el estado de personas infectadas. En este sentido $A(\tau, \xi, \eta)$

es una función que representa la infectividad esperada de una persona infecciosa.

Sin embargo, esta forma de calcular este número no era la adecuada debido a su aproximación inexacta, en cambio con la definición del radio espectral propuesta por los mismos autores, si que se podía dar una muy buena aproximación y todo quedaba en términos del mismo operador:

$$r(K(S)) = \inf_{m \geq 1} \|K(S)^m\|^{1/m} = \lim_{m \rightarrow \infty} \|K(S)^m\|^{1/m}.$$

En el trabajo de O. Diekman ([5]) se puede encontrar más acerca de esta construcción. Esta definición sirve para operadores en general, en particular, se puede trabajar con las representaciones matriciales de un operador lineal, y dar la definición del número reproductivo básico en términos de matrices.

P. van den Driessche utilizó esta nueva definición para enunciar la matriz de siguiente generación como una alternativa para el cálculo del número reproductivo básico ([27]), en lo siguiente estudiaremos esta idea para comprender la interpretación biológica detrás de esta definición y el uso del radio espectral de una matriz.

Primero vamos a considerar una población heterogénea donde sus individuos se distinguen por edad, comportamiento, posición espacial y/o estado de la enfermedad, esto último se refiere a que es posible que existan diversos estados de salud como por ejemplo que existan personas sanas pero con inmunidad a la enfermedad, o que puede haber personas infectadas pero que no contagian a otras.

Estos estados se pueden agrupar en compartimentos; para ello, sea $y = (y_1, \dots, y_n)^t$, con cada $y_i \geq 0$, el número de individuos en cada compartimento, de manera que los primeros m compartimentos corresponderán a los individuos infectados.

Se define a Y_s como el conjunto de todos los estados libres de enfermedad; es decir, Y_s se puede escribir en términos conjuntistas como $Y_s = \{y | y_i = 0, i = 1, \dots, m\}$, denotemos por $\mathcal{F}_i(y)$ la tasa de aparición de nuevas infecciones en el compartimento i , por \mathcal{V}_i^+ la tasa de transferencia de personas hacia dentro del compartimento i y por \mathcal{V}_i^- la tasa de transferencia hacia afuera del compartimento.

Luego el modelo de transición de enfermedades se puede escribir de la forma,

$$\begin{aligned} \dot{y}_i &= f_i(y, z) = \mathcal{F}_i(y, z) - \mathcal{V}_i(y), \quad i = 1, \dots, n, \\ \dot{z}_j &= g_j(y, z), \quad j = 1, \dots, m, \end{aligned} \tag{1.3}$$

donde $\mathcal{V}_i(y) = \mathcal{V}_i^-(y) - \mathcal{V}_i^+(y)$.

Esta idea para definir el número reproductivo básico, es usar la linealización del modelo cerca de un punto de equilibrio libre de enfermedades.

Se suponen las siguientes situaciones,

- $\mathcal{F}_i(0, z) = 0$ y $\mathcal{V}_i(0, z) = 0$, para todo $z \geq 0$ y $i = 1, \dots, n$.
- El sistema libre de enfermedad $\dot{z} = g(0, z)$ tiene un único equilibrio que es asintóticamente estable.
- $\mathcal{F}_i(y, z) \geq 0$ para todo y y z no negativas donde $i = 1, \dots, n$.
- $\mathcal{V}_i(y, z) \leq 0$ siempre que $y_i = 0$ y $i = 1, \dots, n$.
- $\sum_{i=1}^n \mathcal{V}_i(y, z) \geq 0$ para todos los y y z no negativos.

La primera suposición se refiere a que todas las nuevas infecciones son infecciones secundarias por personas infectadas, no hay inmigración de individuos a los compartimentos de enfermedades, esto garantiza que el conjunto libre de enfermedad es invariante. La segunda suposición asegura que el equilibrio libre de enfermedad es un equilibrio del sistema en general. Por la definición que se dio, \mathcal{F} es mayor o igual a cero, pues ésta representa las nuevas infecciones en los compartimentos, \mathcal{V} es menor o igual que cero, pues es el flujo neto fuera de los compartimentos y para la entrada debe de ser negativa siempre que el compartimento esté vacío. En cuanto a la suma $\sum_{i=1}^n \mathcal{V}_i(y, z)$ representa la salida total de todos los compartimentos infectados.

Supongamos que una sola persona infectada se introduce en una población originalmente libre de enfermedad. La capacidad de la enfermedad para propagarse a través de la población se determina mediante una linealización del modelo (1.3) con respecto al equilibrio de enfermedad $(0, z_0)$,

$$\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial z_j}(0, z_0) = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial z_j}(0, z_0) = 0,$$

para cada par (i, j) . Esto implica que las ecuaciones linealizadas para los compartimentos de la enfermedad y están desacopladas de las ecuaciones restantes, y pueden escribirse como:

$$\dot{y} = (F - V)y, \quad (1.4)$$

donde se definen a F y V matrices de $n \times n$ con entradas tales que,

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial y_j}(0, z_0)$$

y

$$V = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial y_j}(0, z_0),$$

con la suposición de que el sistema libre de enfermedad $\dot{z} = g(0, z)$ tiene un único equilibrio libre de enfermedad, la estabilidad del sistema (1.3) está determinado por la estabilidad de la matriz $(F - V)$.

El tiempo esperado de duración del periodo infeccioso esta dado por la integral $\int_0^\infty \phi(t, y_0) dt$, donde $\phi(t, y_0)$ es la solución de (1.4) con $F = 0$ y condiciones iniciales no negativas:

$$\dot{y} = -Vy, \quad y(0) = y_0. \quad (1.5)$$

La solución del sistema anterior es $\phi(t, x_0) = e^{-Vt}x_0$, donde la exponencial puede ser expresada en términos de la serie de Taylor como:

$$e^{-Vt} = Id - Vt + \frac{(-Vt)^2}{2} + \dots + \frac{(-Vt)^k}{k!} + \dots$$

Esta serie converge para todo t . Así, $\int_0^\infty \phi(t, y_0) dt = V^{-1}y_0$, de esto, la entrada de la matriz (i, j) puede interpretarse como el tiempo esperado que un individuo introducido inicialmente en el compartimento j pasa en el compartimento i .

La entrada (i, j) de la matriz F es la tasa a la que se producen infecciones secundarias en el compartimento i por un caso inicial puesto en el compartimento j . El número de infecciones secundarias producidas por un caso inicial esta dado

por:

$$\int_0^{\infty} F e^{-Vt} y_0 dt = FV^{-1} y_0.$$

Así, el número reproductivo básico se define como,

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}),$$

A la matriz FV^{-1} se le llama matriz de siguiente generación, la cual no es negativa, y en consecuencia, tiene un valor propio no negativo, además no existe otro valor propio de la matriz con modulo mayor que \mathcal{R}_0 , y existe un vector propio no negativo asociado al \mathcal{R}_0 . El vector asociado, representa entonces una distribución de individuos infectados que genera la mayor cantidad de casos secundarios.

De lo anterior, el \mathcal{R}_0 y el vector propio asociado al \mathcal{R}_0 definen a un individuo infeccioso y el número reproductivo básico se define formalmente como el radio espectral de la matriz FV^{-1} .

Definición 3. El radio espectral de una matriz M denotado por $\rho(M)$, es el máximo de los módulos de los valores propios de M .

Consideremos a un individuo infectado introducido en el compartimento k de una población libre de enfermedad y veamos su significado, para la entrada (j, k) de V^{-1} es el tiempo promedio que este individuo pasa en el compartimento j durante su vida, suponiendo que la población permanezca cerca del DFE y salvo reinfección. La entrada (i, j) de F es la tasa a la que los individuos infectados en el compartimento j producen nuevas infecciones en el compartimento i .

De donde, la entrada (i, k) de la matriz es el número esperado de nuevas infecciones en el compartimento i producidas por el individuo infectado introducido originalmente en el compartimento k .

Nota 1.1. Aunque en la notación para estimar el \mathcal{R}_0 por la definición de Van den Driessche a la matriz resultante de obtener las derivadas parciales de el vector \mathcal{V} le llamamos V , en adelante denotaremos a $\left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial y_j}(y_0) \right]$ como W , es decir,

$$W = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial y_j}(y_0) \right],$$

pues más adelante tendremos un compartimento de personas vacunadas a las cuales denotaremos con V , y queremos evitar alguna confusión.

Cuando tratamos de determinar la estabilidad en un modelo dado por ecuaciones diferenciales, se hace a través de las raíces del polinomio característico, lo más fácil es ver solo el signo de los valores propios, en vez de tratar de determinarlos teóricamente, por lo que necesitamos algún criterio del cual guiarnos para poder realizar esto. Revisando la literatura, nos encontramos con un criterio que determina bajo qué condiciones la parte real de las raíces del polinomio característico serán negativas, este criterio es conocido como el **criterio de Routh-Hurwitz**.

Dado un sistema de ecuaciones diferenciales lineales de la forma:

$$\dot{x} = Ax,$$

donde A es la matriz de los términos de interacción no lineales linealizados; es decir, es la matriz jacobiana, las soluciones se pueden escribir de la forma:

$$x(t) = x_0 e^{\lambda t},$$

donde x_0 es un vector constante, y los valores propios λ son las raíces del polinomio característico $|A - \lambda Id|$, donde Id es la matriz identidad.

La solución $x = 0$, es estable si todas las raíces λ del polinomio característico tienen parte real negativa.

Si el sistema es de orden n entonces el polinomio característico tiene la forma:

$$p(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0,$$

donde a_i es real para todo $i = 1, \dots, n$. Se asume que $a_n \neq 0$, pues si fuera cero, $\lambda = 0$ es una solución.

Requerimos entonces condiciones sobre a_i , con $i = 1, \dots, n$, tal que las raíces de $p(\lambda)$ cumplan que $Re\lambda < 0$, estas condiciones necesarias y suficientes son conocidas como **condiciones de Routh-Hurwitz**, aunque también es mejor conocido como **criterio de Routh-Hurwitz** ([18]).

Existen bastantes formas de este criterio, una de ellas junto con $a_n > 0$ es,

$$D_1 = a_1 > 0, D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0, D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0,$$

$$D_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & \cdot \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots & \cdot \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & \cdot \\ 0 & 1 & a_2 & \dots & \cdot \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_k \end{vmatrix} > 0, k = 1, 2, \dots, n.$$

Estas condiciones son encontradas a través de métodos de variable compleja.

De lo anterior podemos enunciar el caso para polinomios cúbicos, donde las condiciones necesarias son: $a_3 > 0$, $a_1 a_2 - a_3 > 0$ y $a_1 > 0$.

Un problema muy grande dentro de la modelación es encontrar distintas tasas a partir de promedios encontrados por otros investigadores, por lo que es importante anexar una forma de calcular estas tasas, a continuación describiremos un análisis para mostrar este aspecto.

Para encontrar un tiempo promedio en el que un grupo de personas pasa de un estado de infección a otro en cualquier enfermedad infecciosa es importante auxiliarnos de la teoría de probabilidad y así encontrar un parámetro que describa este hecho. Este análisis no se restringe solo a la tuberculosis, y tampoco al paso entre estados de infección, también se puede usar para encontrar parámetros de mortalidad, por lo que será muy útil, en esta tesis para encontrar distintos parámetros.

Si definimos un espacio muestral S como

$$S = \{x \in U : x \text{ es una persona infectada}\},$$

donde U es el conjunto de todas las personas que viven en el área de estudio.

Sea t la variable aleatoria, tal que, a cada persona infectada le asigna el tiempo desde que se enferma hasta que se recupera. Debido a que la enfermedad tiene un periodo finito de recuperación, entonces podemos definir a b como el tiempo máximo de recuperación del individuo que cursa la enfermedad, por lo tanto $t(x) \in [0, b]$. Para explicar esta parte de mejor manera, recordemos que una variable aleatoria es una función que asigna a un elemento del espacio muestral un valor, entonces, cuando escribimos $t(x)$ estamos hablando del tiempo que tarda en recuperarse una cierta persona x , y este tiempo esta dentro del intervalo $[0, b]$, por lo regular solo escribimos $t \in [0, b]$.

De lo expuesto en el artículo publicado por M. Choisy acerca de enfermedades dinámicas infecciosas ([3]), donde dado el tiempo como variable aleatoria muestran que la probabilidad de recuperación en un intervalo de tiempo corto se puede escribir como la derivada de la función de distribución acumulada mas una función de error con orden Δt , y que para datos reales, estos deben de seguir una distribución exponencial, se considerará la probabilidad de que una persona se recupere de la enfermedad en un intervalo corto Δt , así que se considerará la probabilidad $P(t \leq T \leq t + \Delta t)$, lo que significa que estamos buscando la probabilidad de que una persona se recupere en el intervalo de tiempo $(t, t + \Delta t)$,

$$\begin{aligned} P(t \leq T \leq t + \Delta t) &= P(T \leq t + \Delta t) - P(T \leq t) = F(t + \Delta t) - F(t) \\ &= \left(\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \right) \Delta t, \end{aligned}$$

donde F es la función de distribución acumulada.

Si hacemos tender Δt a 0, la expresión anterior puede ser escrita como sigue,

$$\left(\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \right) \Delta t = F'(t)\Delta t + O((\Delta t)^2). \quad (1.6)$$

La ecuación (1.6) será revisada mas adelante y se detallará el desarrollo para encontrarla.

Por otro lado, podemos escribir

$$P(\text{recuperación en } (t, t + \Delta t) | \text{no se recuperó en } (0, t]) = F(t + \Delta t) - F(t),$$

utilizando la ecuación 1.6,

$$P(\text{recuperación en } (t, t + \Delta t) | \text{no se recuperó en } (0, t]) = F'(t)\Delta t + O((\Delta t)^2),$$

suponiendo que $F'(t)$ es constante entonces

$$P(\text{recuperación en } (t, t + \Delta t) | \text{no se recuperó en } (0, t]) = \gamma\Delta t + O((\Delta t)^2).$$

Si denotamos

$$G(t) = P(\text{no se ha recuperado en } (0, t]),$$

así pues,

$$G(t + \Delta t) = P(\text{no se ha recuperado en } (0, t + \Delta t]).$$

Nos interesa encontrar la probabilidad de que una persona se recupere de la infección en el lapso de tiempo $(t, t + \Delta t)$, luego, de la probabilidad condicional,

$$\begin{aligned} G(t + \Delta t) &= G(t)(1 - \gamma\Delta t - O((\Delta t)^2)) \\ &= G(t) - G(t)\gamma\Delta t - G(t)O((\Delta t)^2) \\ \frac{G(t + \Delta t) - G(t)}{\Delta t} &= -G(t)\gamma - \frac{G(t)O((\Delta t)^2)}{\Delta t}, \end{aligned}$$

haciendo tender Δt a 0, tenemos que,

$$\frac{dG}{dt} = -G(t)\gamma,$$

resolviendo esta ecuación diferencial por variables separables,

$$G(t) = Me^{-\gamma t},$$

además, sabemos que $F(0) = P(\text{no se ha recuperado en el tiempo } 0) = 1$, de donde,

$$M = G(0) = 1,$$

esto es,

$$G(t) = e^{-\gamma t},$$

lo que nos indica que el periodo de infección sigue una distribución exponencial,

el cual tiene una vida media de $\frac{1}{\gamma}$.

Esto quiere decir que $\frac{1}{\gamma}$ es el tiempo en promedio en el que la mayoría de las personas se recuperan de la infección y γ sería la tasa de recuperación de este grupo personas.

Teorema 1.2. *Se cumple,*

$$\left(\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \right) \Delta t = F'(t)\Delta t + O((\Delta t)^2). \quad (1.7)$$

Demostración: Utilizando el polinomio de Taylor para $F(t + \Delta t)$, aproximando con el valor de x , entonces existe $\xi(t)$ entre t y $t + \Delta t$, tal que,

$$F(t + \Delta t) = F(t)(t + \Delta t - t)^0 + F'(t)(t + \Delta t - t)^1 + \frac{F''(\xi(t))}{2}(t + \Delta t - t)^2,$$

$$F(t + \Delta t) - F(t) = F'(t)\Delta t + \frac{F''(\xi(t))}{2}(\Delta t)^2,$$

$$\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \Delta t = F'(t)\Delta t + \frac{F''(\xi(t))}{2}(\Delta t)^2,$$

$$\frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \Delta t = F'(t)\Delta t + O(\Delta t^2),$$

□

Capítulo 2

Algunos Modelos Matemáticos de la tuberculosis

2.1. Modelo de Arlette Ávila Sepúlveda.

En el año 2020 Arlette Ávila Sepúlveda en su tesis para obtener el título profesional de Profesora de Educación Media en Educación Matemática ([24]) propone el siguiente modelo donde considera un estado de recaída en la infección.

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu S - \beta_1 I_1 S - \beta_2 I_2 S,$$

$$\frac{dL_1}{dt} = \beta_1 I_1 S + \beta_2 I_2 S + p_1 I_1 - (\mu + \varepsilon_1) L_1,$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \varepsilon_1 L_1 - (\mu + \alpha_1 + \gamma_1 + p_1) I_1,$$

$$\frac{dT}{dt} = \gamma_1 I_1 - (\mu + \alpha_3 + \delta) T + \gamma_2 I_2,$$

$$\frac{dL_2}{dt} = (1 - k) \delta T - (\mu + \varepsilon_2) L_2 + p_2 I_2,$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \varepsilon_2 L_2 - (\mu + \alpha_2 + \gamma_2 + p_2) I_2 + k \delta T.$$

Donde S es la cantidad de individuos susceptibles en el tiempo t , L_1 la cantidad de individuos latentes antes del tratamiento al tiempo t , I_1 la cantidad de

individuos infecciosos antes del tratamiento en el tiempo t , T la cantidad de individuos en tratamiento al tiempo t , L_2 la cantidad de individuos latentes después del tratamiento al tiempo t y I_2 la cantidad de individuos infecciosos después del tratamiento al tiempo t .

Para este modelo:

- p_1 es la tasa de salida del compartimento de tratamiento I_1 .
- Λ es la tasa de reclutamiento de individuos susceptibles.
- μ es la tasa de mortalidad por otras causas distintas de la tuberculosis.
- β_1 es la tasa de transmisión de individuos infecciosos en S .
- β_2 es la tasa de transmisión de individuos infecciosos en L_1 .
- γ_1 es la velocidad de transferencia de individuos infecciosos del compartimento I_1 a T para diagnóstico y fármaco tratamiento.
- γ_2 es la tasa de transferencia de individuos infecciosos del compartimento I_2 a T para diagnóstico y fármaco tratamiento.
- δ es la tasa de salida del compartimento de tratamiento T .
- ε_1 la tasa de transmisión desde el compartimento L_1 a I_1 .
- ε_2 es la velocidad de transmisión desde el compartimento L_2 a I_2 .
- k es la proporción de tratamientos fracasados para la tuberculosis.
- p_2 tasa de recuperación sin tratamiento del compartimento I_2 .
- α_1 es la tasa de mortalidad por tuberculosis en el compartimento I_1 .
- α_2 es la tasa de mortalidad por tuberculosis en el compartimento I_2 .
- α_3 es la tasa de mortalidad por tuberculosis en el compartimento T .

En este trabajo hacen un análisis de estabilidad del modelo matemático. Ayudados en algunos parámetros determinados y otros supuestos por la autora, hacen simulaciones numéricas para ejemplificar 3 diferentes casos epidemiológicos.

Además, encuentran condiciones que garantizan la estabilidad del punto de equilibrio mediante condiciones al número reproductivo básico. Estos teoremas aseguran que si el número reproductivo básico es menor que uno entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable globalmente, lo que nos aseguraría que la enfermedad desapareciera en algún momento, en cambio, si no se logra que el número reproductivo básico sea menor que 1 el punto de equilibrio endémico es globalmente estable, y en consecuencia, no sería posible erradicar a la enfermedad de la población.

2.2. Modelo de Arias-Castro, J. H.

Recientemente, en el 2023 Arias-Castro, J. H. y sus colaboradores en su artículo titulado *Modelo matemático para la dinámica de la tuberculosis considerando latentes de bajo riesgo* ([25]), hacen énfasis en dividir a los individuos latentes como de bajo y alto riesgo, esto ya que en la vida real existen grupos de personas que corren mas riesgos de ser infecciosos que otros. Además incluyen un estado de vacunación con el que analizan el caso de la pérdida de efectividad de la vacuna a través del tiempo.

El modelo que proponen queda de la siguiente manera,

$$\frac{dS}{dt} = (1 - p)\Lambda + cV - \mu S - \beta IS,$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta IS + \sigma\beta IV - (\mu + \varepsilon_1 + \varepsilon)E,$$

$$\frac{dL}{dt} = \varepsilon_1 E + q\gamma I + k\delta T - (\mu + \eta)L,$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E + (1 + k)\delta T - (\mu + \gamma + \alpha_1)I,$$

$$\frac{dT}{dt} = (1 - q)\gamma I - (\mu + \delta + \alpha_2)T + \gamma_2 I_2,$$

$$\frac{dV}{dt} = p\Lambda - \sigma\beta IV - (\mu + c)V.$$

Donde S es la cantidad de individuos susceptibles en el tiempo t , E la canti-

dad de individuos latentes de alto riesgo al tiempo t , L la cantidad de individuos latentes de bajo riesgo al tiempo t , I la cantidad de individuos infecciosos al tiempo t , T la cantidad de individuos en tratamiento al tiempo t y V la cantidad de individuos vacunados al tiempo t .

Para este modelo:

- p es la fracción de recién nacidos vacunados, $0 < p < 1$.
- Λ es la tasa de nacimiento.
- μ es la tasa de mortalidad natural.
- β es el coeficiente de transmisión.
- η es la tasa de recaída.
- $1 - \sigma$ es la reducción del riesgo de infección debido a la eficacia de la vacunación.
- c es la tasa de pérdida de inmunidad de los vacunados.
- δ es la tasa de abandono del tratamiento.
- ε la tasa de los latentes de alto riesgo.
- ε_1 es la tasa de no progresión a tuberculosis activa.
- k es la fracción de tratamiento exitoso, $0 < k < 1$.
- γ tasa de abandono del compartimento I .
- α_1 es la tasa de mortalidad inducida por la infección.
- α_2 es la tasa de mortalidad inducida por el tratamiento.
- q es la fracción de individuos infecciosos que se curan espontáneamente, $0 < q < 1$.

Arias-Castro en este trabajo demuestra que al incluir a las personas latentes de bajo riesgo en la dinámica de infección no afecta en las estrategias de vacunación y tratamiento; es decir, estas estrategias pueden seguir siendo las mismas. Al ser un trabajo aplicado a la población de Cali, Colombia lograron determinar que en

ese caso no era recomendable tratar de disminuir a la población tratada, pues solo aumentarían los gastos y no se reducirían los contagios.

2.3. Modelo de Luju Liu

Luju Liu y su equipo de trabajo en el año 2010 publican el artículo *A Tuberculosis Model with Seasonality* ([14]), donde presentan el siguiente modelo:

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda - \beta(t)\frac{SI}{N} - \mu S,$$

$$\frac{dE}{dt} = (1 - q)\beta(t)\frac{SI}{N} - (\mu + k(t))E,$$

$$\frac{dI}{dt} = q\beta(t)\frac{SI}{N} + k(t)E - (\mu + d + r)I,$$

$$\frac{dR}{dt} = rI - \mu R,$$

$$N = S + E + I + R.$$

Donde S es la cantidad de individuos susceptibles en el tiempo t , E la cantidad de individuos latentes al tiempo t , I la cantidad de individuos infecciosos en el tiempo t y R la cantidad de individuos recuperados al tiempo t .

Para este modelo:

- Λ es la tasa de reclutamiento.
- μ es la tasa de mortalidad natural.
- $\beta(t)$ es la tasa de infección periódica.
- $k(t)$ es la tasa de reactivación.
- q es la fracción de casos infecciosos de rápido desarrollo.
- d es la tasa de muerte inducida por la enfermedad.
- r es la tasa de tratamiento/recuperación.

Es un modelo bastante peculiar, pues considera que existe una estacionalidad en los contagios de tuberculosis al incluir tasas de incidencia estacional mediante la incorporación de coeficientes periódicos. Descubrieron que en el caso de China efectivamente existía un patrón del número de contagios siendo la temporada de la fiesta de la primavera China una explicación a este comportamiento. Encuentran resultados importantes relacionados al número reproductivo básico para la existencia de los puntos de equilibrio.

2.4. Modelo de Getachew Teshome Tilahun

En el año 2020 Getachew Teshome Tilahun, Melisew Tefera Belachew y Zinabu Gebreselassie en su artículo *Stochastic model of tuberculosis with vaccination of newborns* proponen el siguiente modelo ([26]):

$$\frac{dS}{dt} = (1 - p)\pi + bV + \alpha R - \mu_1 S - \beta cSI,$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta cSI + \gamma\beta cVI - (\mu_1 + \mu_2 + r)I,$$

$$\frac{dR}{dt} = rI - \alpha R - \mu_1 R,$$

$$\frac{dV}{dt} = p\pi - \gamma\beta cVI - (\mu_1 + b)V.$$

Donde S es la cantidad de individuos susceptibles en el tiempo t , I la cantidad de individuos infecciosos en el tiempo t , R la cantidad de individuos recuperados al tiempo t y V la cantidad de individuos vacunados al nacer al tiempo t .

Para este modelo:

- π es la tasa de reclutamiento.
- μ_1 es la tasa de mortalidad natural.
- βc es la probabilidad de que los individuos susceptibles y vacunados se infecten por contacto con un individuo infeccioso.
- p es la probabilidad de que un individuo reclutado sea vacunado, $0 < p < 1$.

- b es la tasa de individuos vacunados que pierden inmunidad.
- α es la tasa individuos recuperados que se vuelven susceptibles.
- η es la eficacia de la protección por la vacunación, $0 < \eta < 1$.
- μ_2 es la tasa de mortalidad inducida por la enfermedad.
- r es la velocidad a la que un individuo infectado sale del compartimento infeccioso y pasa a la clase de los recuperados.

Estos autores introducen una perturbación estocástica al modelo, además hacen un análisis teórico de los puntos de equilibrio, así como la estabilidad de los mismos, realizan un análisis de la sensibilidad del número reproductivo básico. Por otra parte hacen simulaciones del modelo determinista y el modelo estocástico para hacer comparaciones, encontrando que el modelo estocástico reproduce de mejor manera la realidad de la dinámica de infección.

2.5. Modelo de Erick Delgado-Moya

Para finalizar con la introducción de modelos matemáticos de la tuberculosis, los autores Erick Delgado-Moya y Alain Pietrus en el año 2022 publicaron un artículo titulado *Control óptimo de orden fraccionario para un modelo de eficacia del tratamiento de la tuberculosis con presencia de VIH/Sida y diabetes* ([4]).

En este artículo describen el siguiente modelo:

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_T = f_1^\alpha = M_T^\alpha - (\mu^\alpha + \alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \lambda^\alpha)S_T,$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_H = f_2^\alpha = M_H^\alpha + \alpha_H^\alpha(S_T + S_D) - (\mu^\alpha + \alpha_{HD}^\alpha + \mu_H^\alpha + \omega_H\lambda^\alpha)S_H,$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha S_D = f_3^\alpha = M_D^\alpha + \alpha_{HD}^\alpha S_H + \alpha_D^\alpha S_T - (\mu^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu_D^\alpha + \omega_D\lambda^\alpha)S_D,$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_T = f_4^\alpha = \lambda^\alpha(S_T + (1 - u_0)\beta_1' R_T) - (\alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \eta^\alpha)E_T,$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_H = f_5^\alpha = \omega_H \lambda^\alpha (S_H + (1 - u_0) \beta_1' R_H) + \alpha_H^\alpha (E_T + E_D) -$$

$$(\epsilon_H^* \eta^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + \alpha_{HD}^\alpha) E_H,$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha E_D = f_6^\alpha = \omega_D \lambda^\alpha (S_D + (1 - u_0) \beta_1' R_D) + \alpha_{HD}^\alpha E_H + \alpha_D^\alpha E_T -$$

$$(\alpha_H^\alpha + \epsilon_D^* \eta^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha) E_D,$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_1} = f_7^\alpha = (1 - (\beta^*)^\alpha) \eta^\alpha E_T - ((1 - u_{11}) l_T^\alpha + t_D \alpha_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha +$$

$$d_T^\alpha + \eta_{11}^\alpha) I_{T_1},$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_2} = f_8^\alpha = (1 - p_T^\alpha) (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_T + (1 - u_{11}) l_T^\alpha I_{T_1} - (t_D \alpha_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha +$$

$$m_T^\alpha + \mu^\alpha + t_T' d_t^\alpha + (1 - u_{11}) \eta_{14}^\alpha) I_{T_2},$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_1} = f_9^\alpha = t_H \alpha_H^\alpha (I_{T_1} + I_{D_1}) + (1 - (\beta^*)^\alpha) \epsilon_H^* \eta^\alpha E_H - ((1 - u_{12}) l_H^\alpha$$

$$\mu^\alpha + \mu_H^\alpha + d_{TH}^\alpha + \eta_{12}^\alpha + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha) I_{H_1},$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_2} = f_{10}^\alpha = t_H \alpha_H^\alpha (I_{T_2} + I_{D_2}) + (1 - p_H^\alpha) \epsilon_H^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_H +$$

$$(1 - u_{12}) l_H^\alpha I_{H_1} + (m_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H d_{TH}^\alpha +$$

$$(1 - u_{12}) \eta_{15}^\alpha + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha) I_{H_2},$$

$${}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_1} = f_{11}^\alpha = t_D \alpha_D^\alpha I_{T_1} + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha I_{H_1} + (1 - (\beta^*)^\alpha) \epsilon_D^* \eta^\alpha E_D -$$

$$((1 - u_{13}) l_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + d_{TD}^\alpha + \eta_{13}^\alpha) I_{D_1},$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_2} = f_{12}^\alpha &= t_D \alpha_D^\alpha I_{T_2} + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha I_{H_2} + (1 - p_D^\alpha) \epsilon_D^* (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_D + \\
&(1 - u_{13}) l_D^\alpha I_{D_1} - (m_D^\alpha + t_H \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + \\
&t'_D d_{TD}^\alpha + (1 - u_{13}) \eta_{16}^\alpha) I_{D_2},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{T_3} = f_{13}^\alpha &= p_T^\alpha (\beta^*)^\alpha \eta^\alpha E_T + (1 - u_{11}) \eta_{14}^\alpha I_{T_2} - ((\eta_{11}^*)^\alpha + t_D \alpha_D^\alpha + \\
&t_H \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + t_T^* d_T^\alpha) I_{T_3},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{H_3} = f_{14}^\alpha &= p_H^\alpha (\beta^*)^\alpha \epsilon_H^* \eta^\alpha E_H + (1 - u_{12}) \eta_{15}^\alpha I_{H_2} + t_H \alpha_H^\alpha (I_{T_3} + I_{D_3}) - \\
&((\eta_{12}^*)^\alpha + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha + \mu^\alpha + \mu_H^\alpha + t_H^* d_{TH}^\alpha) I_{H_3},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha I_{D_3} = f_{15}^\alpha &= p_D^\alpha (\beta^*)^\alpha \epsilon_D^* \eta^\alpha E_D + (1 - u_{13}) \eta_{16}^\alpha I_{D_2} + t_{HD} \alpha_{HD}^\alpha I_{H_3} + \\
&t_D \alpha_D^\alpha I_{T_3} - (t_H \alpha_H^\alpha + (\eta_{13}^*)^\alpha + \mu^\alpha + \mu_D^\alpha + t_D^* d_{TD}^\alpha) I_{D_3},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_T = f_{16}^\alpha &= m_H^\alpha I_{T_2} + \eta_{11}^\alpha I_{T_1} + (\eta_{11}^*)^\alpha I_{T_3} - (\alpha_D^\alpha + \alpha_H^\alpha + \mu^\alpha + \\
&(1 - u_0) \beta_1' \lambda^\alpha) R_T,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_H = f_{17}^\alpha &= m_H^\alpha I_{H_2} + \eta_{12}^\alpha I_{H_1} + (\eta_{12}^*)^\alpha I_{H_3} + \alpha_H^\alpha (R_T + R_D) - (\alpha_{HD}^\alpha + \\
&\mu^\alpha + \mu_H^\alpha + (1 - u_0) \beta_1' \omega_H \lambda^\alpha) R_H,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
{}^c\mathbb{D}_t^\alpha R_D = f_{18}^\alpha &= m_D^\alpha I_{D_2} + \eta_{13}^\alpha I_{D_1} + (\eta_{13}^*)^\alpha I_{D_3} + \alpha_D^\alpha R_T + \alpha_{HD}^\alpha R_H - (\alpha_H^\alpha + \\
&\mu^\alpha + \mu_D^\alpha + (1 - u_0) \beta_1' \omega_D \lambda^\alpha) R_D.
\end{aligned}$$

Donde S_T son los individuos no infectados con tuberculosis y que no pade-

cen VIH/SIDA y/o diabetes, S_H son los individuos no infectados con tuberculosis y que no padece VIH/SIDA, S_D son los individuos no infectados de tuberculosis y que no padecen diabetes, E_T son los individuos latentes y que no padecen VIH/SIDA y/o diabetes, E_H son los individuos latentes y que no padecen VIH/SIDA, E_D son los individuos latentes y que no padecen diabetes, I_{T_1} son los individuos sensibles al tratamiento de la tuberculosis y que no padecen VIH/SIDA y/o diabetes, I_{T_2} son los individuos infectados con tuberculosis multirresistente y que no padecen VIH/SIDA y/o diabetes, I_{H_1} son los individuos sensibles al tratamiento de la tuberculosis y que no padecen VIH/SIDA, I_{H_2} son los individuos infectados con tuberculosis multirresistente y que no padecen VIH/SIDA, I_{D_1} son los individuos sensibles al tratamiento de la tuberculosis y que no padecen diabetes, I_{D_2} son los individuos infectados con tuberculosis multirresistente y que no padecen diabetes, I_{T_3} son los individuos infectados con tuberculosis extremadamente resistente y que no padecen VIH/SIDA y/o diabetes, I_{H_3} son los individuos infectados con tuberculosis extremadamente resistente y que no padecen VIH/SIDA, I_{D_3} son los individuos infectados con tuberculosis extremadamente resistente y que no padecen diabetes, R_T son los individuos recuperados y que no padecen VIH/SIDA y/o diabetes, R_H son los individuos recuperados y que no padecen VIH/SIDA, R_D son los individuos recuperados y que no padecen diabetes, y

$$\lambda^\alpha = \frac{(\alpha^*)^\alpha (I_{T_1} + I_{T_2} + I_{T_3} + \epsilon_H(I_{H_1} + I_{H_2} + I_{H_3}) + \epsilon_D(I_{D_1} + I_{D_2} + I_{D_3}))}{N}$$

- M_T, M_H, M_D son las tasas de reclutamiento.
- α^* es la tasa de contacto efectivo para la infección de tuberculosis.
- α_D es la tasa de adquisición de diabetes.
- α_H es la tasa de adquisición de VIH/SIDA.
- α_{HD} es la tasa de desarrollo de la diabetes por uso de la terapia del VIH/SIDA.
- $\omega_H, \omega_D, \epsilon_H, \epsilon_D$ son parámetros de modificación.
- μ es la tasa de muerte natural.
- η es la tasa natural de progresión a tuberculosis activa.
- $t_H, t_D, t_{HD}, t_T^*, t_H^*, t_D^*$ son parámetros de modificación.

- t'_T, t'_H, t'_D son parámetros de modificación.
- $\epsilon_T^*, \epsilon_H^*, \beta'_1$ son parámetros de modificación.
- l_T, l_H, l_D son las tasas de desarrollo de la tuberculosis resistente.
- d_T es la tasa de mortalidad inducida por la tuberculosis.
- d_{TH} es la tasa de mortalidad inducida por la tuberculosis y el VIH/SIDA.
- d_{TD} es la tasa de mortalidad inducida por la tuberculosis y la diabetes.
- μ_T, μ_H son las tasas de mortalidad por VIH/SIDA y diabetes, respectivamente.
- m_T, m_H, m_D son las tasas de recuperación de la tuberculosis multirresistente.
- β^* es la proporción de casos de tuberculosis activa que son resistentes.
- $\eta_{11}, \eta_{12}, \eta_{13}$ son las tasas de recuperación de la tuberculosis sensible a los medicamentos.
- $\eta_{14}, \eta_{15}, \eta_{16}$ son las tasas de desarrollo de la tuberculosis extremadamente resistente después de ser multirresistente.
- $\eta_{11}^*, \eta_{12}^*, \eta_{13}^*$ son las tasas de recuperación de la tuberculosis extremadamente resistente.
- p_T, p_H, p_D son las tasas relacionadas con el desarrollo de la tuberculosis extremadamente resistente.

En este artículo los autores crean un sistema de ecuaciones con la derivada de orden fraccionario en el sentido de Caputo (${}^c\mathbb{D}_t^\alpha$), donde, analizan la dinámica de contagio de la tuberculosis cuando hay presencia de 2 enfermedades más (*diabetes* y *VIH*), estudian el modelo sin control, así como un modelo donde ponen a prueba 3 estrategias de control y diferentes órdenes fraccionarios, estudian el número reproductivo básico y realizan simulaciones para validar el problema de control, llegan a la conclusión que para bajar el número de contagios en una población es necesaria la aplicación de las estrategias de control, y el mejor escenario que puede presentarse es cuando se activan todos los controles.

Capítulo 3

Planteamiento de un nuevo modelo matemático para la tuberculosis

3.1. Formulación del modelo

El modelo que proponemos para estudiar la dinámica de contagio supone que existen 5 posibles estados, susceptibles (S), latentes (L), infecciosos (I), tratados (T) y vacunados (V); esta basado en las siguientes suposiciones:

- La población de estudio no se clasificará por edades o sexo, pues suponemos que esta no influye significativamente en el desarrollo de la enfermedad ([15]).
- Se considera que existe la misma probabilidad de infección entre todas las personas en la población; es decir, es la misma para las personas que están en contacto en el día a día, como para las personas que no necesariamente están en contacto directo.
- La tasa de nacimiento de las personas es constante.
- La tasa de transmisión de la enfermedad es constante.
- El modelo no considera la afectación de otras enfermedades en la infección por tuberculosis.
- La infección por tuberculosis puede inducir a la muerte.

- El tratamiento no induce la muerte significativamente.
- Las tasas de inmigración al lugar se asumen constantes respecto al tiempo.
- Los individuos pierden inmunidad con respecto a la vacuna al pasar del tiempo.
- Las personas infecciosas pueden curarse debido a un tratamiento exitoso.
- Las personas latentes pueden acceder a un tratamiento preventivo para evitar pasar a un estado infeccioso.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \xi_2 S + \xi_1 V + k\delta T - \mu S, \\
 \frac{dL}{dt} &= \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L - \mu L + \lambda_2, \\
 \frac{dI}{dt} &= \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \mu I - \alpha I + \lambda_3, \\
 \frac{dT}{dt} &= \rho L + \eta I - \delta T - \mu T + \lambda_4, \\
 \frac{dV}{dt} &= \xi_2 S - \xi_1 V - \mu V + \lambda_5.
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Con $\Lambda = r + \lambda_1$.

Para este modelo:

- r es la tasa de nacimiento de individuos.
- λ_1 es la tasa de inmigración de personas susceptibles.
- Λ es la tasa de reclutamiento de personas susceptibles.
- μ es la tasa de muerte natural.
- β es la tasa de contagio por encuentro de personas susceptibles con personas infecciosas.
- γ es la tasa de activación de la infección.
- δ es la tasa de salida del compartimento de los tratados.

- θ la tasa de eficacia del sistema inmune en personas que dejan de ser contagiosas.
- η la tasa de incorporación de una persona infecciosa a un tratamiento.
- k es la proporción de personas en las que el tratamiento es eficiente, $0 < k < 1$.
- ξ_1 es la tasa de pérdida de eficacia de la vacuna.
- ξ_2 es la tasa de personas susceptibles a los que se les puede vacunar por primera vez.
- λ_2 es la tasa de inmigración de personas latentes.
- λ_3 es la tasa de inmigración de personas infecciosas.
- λ_4 es la tasa de inmigración de personas que están llevando algún tratamiento.
- λ_5 es la tasa de inmigración de personas vacunadas en las que la vacuna aún es eficiente.
- α es la tasa de mortalidad por la infección por tuberculosis.
- ρ es la tasa de incorporación de una persona latente a un tratamiento.

Además los $\lambda_i \neq 0$, con $i = 1, \dots, 5$, pues la inmigración siempre estará presente a lo largo del tiempo.

Si denotamos a N como la población total entonces

$$N = S + L + I + T + V,$$

de aquí la ecuación diferencial con respecto al tiempo t es:

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - \alpha I + \lambda_2 + \lambda_3 + \lambda_4 + \lambda_5,$$

podemos notar que la población total no es constante.

La primera ecuación representa el cambio del número de las personas susceptibles (S) a la infección con respecto al tiempo, la cantidad de individuos en un

cierto tiempo t dependerá del reclutamiento de personas, más las personas vacunadas que se vuelven susceptibles debido a la pérdida de efectividad de la vacuna, menos los individuos susceptibles que tienen contacto con personas infecciosas, menos los niños que son vacunados antes de los 15 años y menos las personas que mueren de forma natural.

La segunda ecuación representa el cambio del número de los individuos latentes (L) con respecto al tiempo t , la cantidad de personas en este compartimento dependerá de las personas susceptibles cuyos contactos con personas infecciosas resultaron efectivos, más las personas infectadas donde su sistema inmune se hace cargo de la infección, menos los individuos latentes cuyo sistema inmune no pudo contener el número de bacterias y se les desarrolla la infección, menos las personas latentes que consiguen un tratamiento, menos la muerte natural de estas personas latentes, más las personas que inmigran a la población con una fase de latencia sin tener antes un primer tratamiento.

La tercera ecuación representa el cambio de la cantidad de personas infecciosas (I) con respecto al tiempo t , su población dependerá de las personas latentes a las que inminentemente se les ha desarrollado la infección, más las personas que estaban en tratamiento y no les funcionó el tratamiento o no cumplieron adecuadamente con el régimen, menos las personas en las que su sistema inmune controle la infección y regresen a un estado de latencia, menos las personas a las que se les aplique algún tratamiento, menos las personas que se mueran por causas naturales, menos las personas que mueran por acción de la infección, más las personas infecciosas que inmigran a la población.

La cuarta ecuación representa el cambio del número de los individuos que reciben un tratamiento (T) con respecto al tiempo, la cantidad de personas en este compartimento estará determinado por las personas infecciosas que toman el tratamiento, más las personas latentes que toman un tratamiento, menos las personas que regresan a un estado de susceptibilidad debido a un tratamiento exitoso, menos las personas que recaen en la enfermedad, menos las que mueren de manera natural, más una cantidad de personas que inmigran a la población y que ya están cumpliendo con un tratamiento.

Por último, la quinta ecuación representa el cambio del número de los individuos vacunados (V) con respecto al tiempo, estará determinada por las personas susceptibles a las que se les aplica la vacuna contra la tuberculosis, menos las personas que por pérdida de eficacia de la vacuna se vuelven susceptibles, menos las personas que mueren de forma natural, más las personas que inmigran a la población y aún están protegidas por la cobertura de la vacuna.

3.1.1. Análisis de estabilidad

Algo que siempre nos preguntamos como matemáticos al momento de analizar un fenómeno modelado con herramienta matemática es qué características tiene el modelo y cómo estas nos pueden ayudar a entender el modelo, ver como se comportaría una cierta población sin poner a la población en riesgo. En este caso, los puntos de equilibrio nos darán una idea sobre como se comportará a futuro un sistema dinámico dando condiciones iniciales cercanas a estos.

Cuando se tiene un punto de equilibrio hiperbólico estable y se toman condiciones iniciales cerca de este punto la estabilidad del punto va a hacer que a futuro el sistema se mantenga siempre cercano a este punto o tienda a ese punto, si el punto de equilibrio es inestable entonces si tomamos condiciones iniciales cerca de este punto a futuro el sistema de equilibrio se alejará de este punto.

Para encontrar los puntos de equilibrio es necesario tomar las ecuaciones diferenciales que describen el fenómeno de la infección e igualarlas a cero, en nuestro caso tendríamos lo siguiente:

$$\begin{aligned}
 \Lambda - \beta SI - \xi_2 S + \xi_1 V + k\delta T - \mu S &= 0, \\
 \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L - \mu L + \lambda_2 &= 0, \\
 \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \mu I - \alpha I + \lambda_3 &= 0, \\
 \rho L + \eta I - \delta T - \mu T + \lambda_4 &= 0, \\
 \xi_2 S - \xi_1 V - \mu V + \lambda_5 &= 0.
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Si resolvemos el sistema anterior es posible encontrar los puntos de equilibrio, para este modelo encontramos que solo tiene dos puntos de equilibrio $E_1 = (S^*, 0, 0, 0, V^*)$, con $S^* = \frac{V^*(\xi_1 + \mu) - \lambda_5}{\xi_2}$ y $V^* = \frac{\Lambda \xi_2 + \lambda_5(\xi_2 + \mu)}{\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2}$, además de $E_2 = (S^*, L^*, I^*, T^*, V^*)$ el cual es demasiado largo para escribirlo en este espacio en términos de los parámetros.

Estos dos puntos de equilibrio nos dicen algo importante del modelo, tenemos a E_1 como un punto de equilibrio donde solo tenemos a personas susceptibles y personas vacunadas; es decir, un estado libre de la enfermedad. Algo que nos encantaría que sucediera es que este punto fuera estable, pues lo que nos diría es que si en algún momento las diferentes poblaciones estén cerca de este punto de equilibrio, entonces a futuro la infección debería decrecer hasta el punto de desaparecer y llegaríamos a una población completamente sana. En segundo lugar, tenemos a E_2 un punto de equilibrio endémico; es decir, un punto donde tenemos presente a la enfermedad, dado que no se pudo encontrar explícitamente este punto en términos simples de los parámetros, este se encontrará numéricamente y se determinará su estabilidad con los parámetros ya calculados mas adelante, lo que nos gustaría es que fuera inestable y el primer punto de equilibrio estable, pues esto nos llevaría a que la población en general tendría que librarse de la enfermedad en algún momento, si el punto de equilibrio E_2 fuera estable, lo que nos diría es que la enfermedad siempre estará presente en la población y no importaría el tiempo esta persistiría.

Para el punto E_1 la matriz jacobiana queda de la forma:

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\xi_2 - \mu & 0 & -\beta S^* & k\delta & \xi_1 \\ 0 & -(\gamma + \rho + \mu) & \beta S^* + \theta & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -(\theta + \eta + \mu + \alpha) & (1-k)\delta & 0 \\ 0 & \rho & \eta & -(\delta + \mu) & 0 \\ \xi_2 & 0 & 0 & 0 & -(\xi_1 + \mu) \end{pmatrix}.$$

y para determinar la estabilidad de E_1 , resta encontrar los valores propios de esta.

Para ello vamos a definir:

$$A_1 = \xi_2 + \mu, A_2 = \gamma + \rho + \mu \text{ y } A_3 = \theta + \eta + \mu + \alpha.$$

Luego, el polinomio característico se puede escribir de la siguiente manera:

$$P(\lambda) = \det(J(E_1) - \lambda Id) =$$

$$\begin{vmatrix} -A_1 - \lambda & 0 & -\beta S^* & k\delta & x_{i_1} \\ 0 & -A_2 - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -A_3 - \lambda & (1-k)\delta & 0 \\ 0 & \rho & \eta & -(\delta + \mu) - \lambda & 0 \\ \xi_2 & 0 & 0 & 0 & -(\xi_1 + \mu) - \lambda \end{vmatrix} =$$

$$\xi_2 \begin{vmatrix} 0 & -\beta S^* & k\delta & \xi_1 \\ -A_2 - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 & 0 \\ \gamma & -A_3 - \lambda & (1-k)\delta & 0 \\ \rho & \eta & -(\delta + \mu) - \lambda & 0 \end{vmatrix} - (\xi_1 + \mu + \lambda) \begin{vmatrix} -A_1 - \lambda & 0 & -\beta S^* & k\delta \\ 0 & -A_2 - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ 0 & \gamma & -A_3 - \lambda & (1-k)\delta \\ 0 & \rho & \eta & -(\delta + \mu) - \lambda \end{vmatrix} =$$

$$-\xi_2 \xi_1 \begin{vmatrix} -A_2 - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -A_3 - \lambda & (1-k)\delta \\ \rho & \eta & -(\delta + \mu) - \lambda \end{vmatrix} + (\xi_1 + \mu + \lambda)(A_1 + \lambda) \begin{vmatrix} -A_2 - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -A_3 - \lambda & (1-k)\delta \\ \rho & \eta & -(\delta + \mu) - \lambda \end{vmatrix} =$$

$$[(\xi_1 + \mu + \lambda)(A_1 + \lambda) - \xi_2 \xi_1] \begin{vmatrix} -A_2 - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -A_3 - \lambda & (1-k)\delta \\ \rho & \eta & -(\delta + \mu) - \lambda \end{vmatrix} =$$

$$[(\lambda + \mu + \xi_1 + \xi_2)(\lambda + \mu)] \begin{vmatrix} -A_2 - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -A_3 - \lambda & (1-k)\delta \\ \rho & \eta & -(\delta + \mu) - \lambda \end{vmatrix}.$$

El polinomio característico del sistema queda de la siguiente manera,

$$P(\lambda) = (\lambda + \mu + \xi_1 + \xi_2)(\lambda + \mu)[(\gamma + \rho + \mu + \lambda)[(\theta + \eta + \mu + \alpha + \lambda) \\ (-\delta - \mu - \lambda) + (1 - k)\delta\eta] + (\beta S^* + \theta)[\gamma(\delta + \mu + \lambda) + (1 - k)\delta\rho] = 0,$$

de aquí, podemos deducir que existen dos valores propios negativos que son $\lambda_1 = -\mu - \xi_1 - \xi_2$, $\lambda_2 = -\mu$, resta encontrar el signo de la parte real de los valores propios restantes, para esto, haremos uso del criterio de **Routh-Hurwitz**, este establece que si $a_1 > 0$, $a_1 a_2 - a_3 > 0$ y $a_3 > 0$ entonces, $Re\lambda < 0$.

El polinomio de grado 3 es:

$$Q(\lambda) = (\gamma + \rho + \mu + \lambda)[(\theta + \eta + \mu + \alpha + \lambda)(-\delta - \mu - \lambda) + (1 - k)\delta\eta] + (\beta S^* + \theta)[\gamma(\delta + \mu + \lambda) + (1 - k)\delta\rho] = 0$$

renombrando,

$$Q(\lambda) = (b_1 + \lambda)[(b_2 + \lambda)(-b_3 - \lambda) + b_4] + (b_5)[b_6(b_7 + \lambda) + b_8],$$

con $b_1 = \gamma + \rho + \mu$, $b_2 = \theta + \eta + \mu + \alpha$, $b_3 = \delta + \mu$, $b_4 = (1 - k)\delta\eta$, $b_5 = \beta S^* + \theta$, $b_6 = \gamma$, $b_7 = \delta + \mu$ y $b_8 = (1 - k)\delta\rho$,

desarrollando,

$$Q(\lambda) = (b_1 + \lambda)[(b_2 + \lambda)(-b_2 b_3 - (b_2 + b_3)\lambda - \lambda^2 + b_4) + (b_5)[b_6 b_7 + b_6 \lambda] + b_8] = -b_1 b_2 b_3 - \\ b_1(b_2 + b_3)\lambda - b_1 \lambda^2 + b_4 b_1 - b_2 b_3 \lambda - (b_2 + b_3)\lambda^2 - \lambda^3 + b_4 \lambda + b_5 b_6 b_7 + b_5 b_6 \lambda + b_5 b_8 = 0,$$

agrupando,

$$-\lambda^3 - (b_1 + b_2 + b_3)\lambda^2 - [b_1(b_2 + b_3) + b_2 b_3 - b_4 - b_5 b_6]\lambda - [b_1 b_2 b_3 - b_4 b_1 - b_5 b_6 b_7 - b_5 b_8] = 0,$$

que es equivalente a:

$$\lambda^3 + (b_1 + b_2 + b_3)\lambda^2 + [b_1(b_2 + b_3) + b_2 b_3 - b_4 - b_5 b_6]\lambda + [b_1 b_2 b_3 - b_4 b_1 - b_5 b_6 b_7 - b_5 b_8] = 0.$$

De lo anterior,

- $a_1 = b_1 + b_2 + b_3$
- $a_2 = b_1(b_2 + b_3) + b_2 b_3 - b_4 - b_5 b_6$
- $a_3 = b_1 b_2 b_3 - b_4 b_1 - b_5 b_6 b_7 - b_5 b_8$

Para que $a_3 > 0$, tiene que ocurrir que, $b_1 b_2 b_3 - b_4 b_1 - b_5 b_6 b_7 - b_5 b_8 > 0$, esto es,

$$b_1 b_2 b_3 > b_4 b_1 + b_5 b_6 b_7 + b_5 b_8, \quad (3.3)$$

sustituyendo los valores de los b_i , con $i = 1, 2, \dots, 8$

$$\begin{aligned} (\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) &> (1 - k)\delta\eta(\gamma + \rho + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\delta + \mu) \\ &+ (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Para que $a_1 a_2 - a_3 > 0$, tiene que ocurrir que, $a_1 a_2 > a_3$, esto es,

$$(b_1 + b_2 + b_3)[b_1(b_2 + b_3) + b_2 b_3 - b_4 - b_5 b_6] > b_1 b_2 b_3 - b_4 b_1 - b_5 b_6 b_7 - b_5 b_8,$$

que es equivalente a,

$$\begin{aligned} (b_1 + b_2 + b_3)b_1(b_2 + b_3) + b_2 b_3(b_1 + b_2 + b_3) + b_4 b_1 + b_5 b_6 b_7 + \\ b_5 b_8 > b_1 b_2 b_3 + b_4(b_1 + b_2 + b_3) + b_5 b_6(b_1 + b_2 + b_3), \end{aligned}$$

simplificando,

$$(b_2 + b_3)[(b_1 + b_2 + b_3)b_1 + b_2 b_3] + b_5 b_8 > b_4(b_2 + b_3) + b_5 b_6(b_1 + b_2), \quad (3.5)$$

en términos de los parámetros, esto es,

$$\begin{aligned} (\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)[(\gamma + \rho + \eta + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu)(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu)] + \\ (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho > (1 - k)\delta\eta(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu). \end{aligned} \quad (3.6)$$

Algo que aún es una incógnita es si existen restricciones o condiciones para la existencia del punto de equilibrio libre de enfermedad. Recordemos que, $S^* = \frac{V^*(\xi_1 + \mu) - \lambda_5}{\xi_2}$ y $V^* = \frac{\Lambda\xi_2 + \lambda_5(\xi_2 + \mu)}{\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2}$, así pues, la existencia del punto de equilibrio depende de la positividad de la diferencia $V^*(\xi_1 + \mu) - \lambda_5$, sustituyamos V^* en S^* .

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{V^*(\xi_1 + \mu) - \lambda_5}{\xi_2} = \frac{\left(\frac{\Lambda\xi_2 + \lambda_5(\xi_2 + \mu)}{\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2}\right)(\xi_1 + \mu) - \lambda_5}{\xi_2} \\ &= \frac{(\Lambda\xi_2 + \lambda_5(\xi_2 + \mu))(\xi_1 + \mu) - \lambda_5(\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2)}{(\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2)\xi_2} \\ &= \frac{\Lambda\xi_2(\xi_1 + \mu) + \lambda_5\xi_2\xi_1 + \lambda_5\mu\xi_2 + \lambda_5\mu\xi_1 + \lambda_5\mu^2 - \lambda_5\mu\xi_2 - \lambda_5\mu\xi_1 - \lambda_5\mu^2}{(\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2)\xi_2} \end{aligned}$$

$$= \frac{\Lambda\xi_2(\xi_1 + \mu) + \lambda_5\xi_2\xi_1}{(\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2)\xi_2} = \frac{\Lambda(\xi_1 + \mu) + \lambda_5\xi_1}{\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2},$$

de lo anterior podemos recuperar que no importa el valor de λ_5 , el punto de equilibrio libre de enfermedades siempre va a existir, lo que es una buena noticia para lo que queremos que pase.

Teorema 3.1. *Dado el sistema presentado (3.2). Si se cumplen las condiciones $\mu > \eta$, $\theta > \gamma$, $\eta > \rho$ y $\frac{\eta+\alpha+\mu}{S^*} > \beta$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es local asintóticamente estable.*

Demostración: Dado que los parámetros fueron definidos como no negativos, demostraremos este resultado basándonos en diferentes desigualdades que nos garantizarán que se cumplan las desigualdades puestas en (3.4) y (3.6).

Se sabe que es cierto que:

$$\mu + k\delta > 0,$$

restando por el inverso aditivo del término $k\delta$ en ambos lados de la ecuación tenemos que:

$$\mu > -k\delta,$$

Luego, sumando a la desigualdad anterior δ en ambos lados llegamos a:

$$\delta + \mu > \delta - k\delta,$$

$$\delta + \mu > (1 - k)\delta. \tag{3.7}$$

La demostración de este teorema se hará en 2 partes, primero probemos que $a_3 > 0$; es decir:

$$(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) > (1 - k)\delta\eta(\gamma + \rho + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho.$$

Tomando la desigualdad $\frac{\eta+\alpha+\mu}{S^*} > \beta$, sumando θ a ambos lados de la desigualdad:

$$\begin{aligned} \eta + \alpha + \mu &> \beta S^*, \\ \eta + \alpha + \mu + \theta &> \beta S^* + \theta, \end{aligned} \tag{3.8}$$

multiplicando a ambos lados de la desigualdad por γ :

$$(\eta + \alpha + \mu + \theta)\gamma > (\beta S^* + \theta)\gamma,$$

multiplicando esta última desigualdad por $\delta + \mu$ se obtiene la siguiente desigualdad:

$$\gamma(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu) > (\beta S^* + \theta)\gamma(\delta + \mu). \quad (3.9)$$

De manera similar, tomando la desigualdad $\frac{\eta + \alpha + \mu}{S^*} > \beta$, sumando θ a ambos lados de la desigualdad, para después multiplicar por ρ , esto es:

$$\begin{aligned} \eta + \alpha + \mu + \theta &> \beta S^* + \theta, \\ \rho(\eta + \alpha + \mu + \theta) &> (\beta S^* + \theta)\rho, \end{aligned}$$

multiplicando esta última desigualdad por la desigualdad probada en (3.7) tenemos que:

$$\rho(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu) > (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho. \quad (3.10)$$

Por último, considerando las hipótesis $\theta > \gamma$ y $\eta > \rho$, sumando ambas desigualdades tenemos que:

$$\theta + \eta > \gamma + \rho,$$

dado que $\alpha > 0$, sumando α del lado izquierdo de la desigualdad anterior se sigue manteniendo el orden, esto es:

$$\theta + \eta + \alpha > \gamma + \rho,$$

si sumamos μ a ambos lados de la desigualdad se obtiene:

$$\theta + \eta + \alpha + \mu > \gamma + \rho + \mu,$$

tomando la hipótesis de que $\mu > \eta$ y multiplicándola por la desigualdad anterior obtenemos:

$$\mu(\theta + \eta + \alpha + \mu) > \eta(\gamma + \rho + \mu),$$

de la desigualdad mostrada en (3.7) al multiplicarla por la desigualdad encontrada anteriormente resulta que:

$$\mu(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) > (1 - k)\delta\eta(\gamma + \rho + \mu). \quad (3.11)$$

Sumando las desigualdades encontradas en (3.9) y (3.10):

$$\gamma(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu) + \rho(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu) > (\beta S^* + \theta)\gamma(\delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho,$$

factorizando $\delta + \mu$ del lado izquierdo de la desigualdad y $\beta S^* + \theta$ del lado derecho de la desigualdad, se llega a la expresión:

$$(\gamma + \rho)(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu) > (\beta S^* + \theta)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho),$$

si a lo anterior además le sumamos la desigualdad encontrada en (3.11), se obtiene:

$$(\gamma + \rho)(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu) + \mu(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) > (\beta S^* + \theta)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho) + (1 - k)\delta\eta(\gamma + \rho + \mu),$$

factorizando el término $(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu)$ del lado izquierdo de la desigualdad obtenemos:

$$(\gamma + \rho + \mu)(\eta + \alpha + \mu + \theta)(\delta + \mu) > (\beta S^* + \theta)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho) + (1 - k)\delta\eta(\gamma + \rho + \mu),$$

notemos que esta última expresión es igual a (3.4), por lo que concluimos que a_3 es positivo.

Ahora probemos que $a_1 a_2 - a_3 > 0$; o bien,

$$(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)[(\gamma + \rho + \eta + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu)(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu)] + (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho > (1 - k)\delta\eta(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu).$$

Dado que δ y μ son positivos, entonces la suma también será positiva, esto es:

$$\delta + \mu > 0,$$

sumando a ambos lados de la desigualdad los parámetros γ , ρ , μ , θ y $\alpha + \mu$ obtenemos:

$$\gamma + \rho + \mu + \theta + \alpha + \mu + \delta + \mu > \gamma + \rho + \mu + \theta + \alpha + \mu,$$

notemos que $\gamma + \rho + \mu > \gamma$, multiplicando a la desigualdad encontrada anterior-

mente este término, se tiene que:

$$(\gamma + \rho + \mu + \theta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu) > \gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \alpha + \mu),$$

si multiplicamos esta desigualdad a la encontrada en (3.8) se obtiene la siguiente desigualdad:

$$(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu) > (\beta S^* + \theta)\gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \alpha + \mu). \quad (3.12)$$

Además, dado que θ, α, μ son positivas, entonces su suma también es positiva, esto es:

$$\theta + \alpha + \mu > 0,$$

sumando η a ambos lados de la desigualdad:

$$\theta + \eta + \alpha + \mu > \eta,$$

tomando la desigualdad mostrada en (3.7) y la desigualdad anterior es cierto que:

$$(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) > (1 - k)\delta\eta,$$

multiplicando por el término $\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu$ a ambos lados de la desigualdad anterior, se tiene que:

$$(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) > (1 - k)\delta\eta(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu). \quad (3.13)$$

Sumando las desigualdades encontradas en (3.12) y (3.13) tenemos que:

$$(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu) + (\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) > (1 - k)\delta\eta(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu),$$

factorizando el término $\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu$ en el lado izquierdo de la desigualdad se tiene:

$$(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu) + (\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu)] > (1 - k)\delta\eta(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu),$$

para terminar, notemos que si sumamos algo al lado izquierdo de la desigualdad no afecta a la desigualdad siempre y cuando éste sea positivo, en este caso sumaremos el término $(\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho$, pues como todos los parámetros son positivos y $k < 1$ el término completo sigue siendo positivo, esto es:

$$(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu) + (\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu)] + (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho > (1 - k)\delta\eta(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu),$$

de donde, como esta última expresión es igual a la escrita en (3.6) queda probado que $a_1 a_2 - a_3 > 0$. Por lo tanto, obtuvimos dos valores propios negativos $\lambda_1 = -\mu - \xi_1 - \xi_2$ y $\lambda_2 = -\mu$, luego, como $a_1 > 0$, $a_1 a_2 - a_3 > 0$ y $a_3 > 0$ según el criterio de Routh-Hurwitz la parte real de los valores propios es negativa, en consecuencia el punto de equilibrio libre de enfermedades será localmente asintóticamente estable. \square

3.1.2. El número reproductivo básico

En el capítulo 1, vimos que el número reproductivo básico, puede calcularse con el radio espectral del producto de dos matrices, veamos para el modelo anterior cuál es el número reproductivo básico.

Notemos que para el estudio de los casos secundarios provocados por una persona infecciosa que es introducida a la población, solo se necesita estudiar a los compartimentos de personas latentes, infecciosas y en tratamiento, por lo que el número reproductivo básico, se obtendrá de las tres ecuaciones diferenciales que modelan el comportamiento de estas personas, y son las siguientes:

$$\frac{dL}{dt} = \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L - \mu L + \lambda_2,$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \mu I - \alpha I + \lambda_3,$$

$$\frac{dT}{dt} = \rho L + \eta I - \delta T - \mu T + \lambda_4,$$

Sabemos que \mathcal{V}^- es la tasa de transferencia de personas hacia fuera del compartimento, de donde, el vector \mathcal{V}^- es igual a:

$$\mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} (\gamma + \rho + \mu)L \\ (\theta + \eta + \mu + \alpha)I \\ (\delta + \mu)T \end{pmatrix}.$$

Similarmente, \mathcal{V}^+ es la tasa de transferencia de personas hacia dentro del compartimento, de donde el vector \mathcal{V}^+ es igual a:

$$\mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \theta I + \lambda_2 \\ \gamma L + (1 - k)\delta T + \lambda_3 \\ \eta I + \rho L + \lambda_4 \end{pmatrix}.$$

De lo anterior, se tiene el vector $\mathcal{V} = \mathcal{V}^- - \mathcal{V}^+$, o,

$$\mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\gamma + \rho + \mu)L - \theta I - \lambda_2 \\ (\theta + \eta + \mu + \alpha)I - \gamma L - (1 - k)\delta T - \lambda_3 \\ (\delta + \mu)T - \eta I - \rho L - \lambda_4 \end{pmatrix}.$$

Ahora, calculemos \mathcal{F} , que es por la definición dada en el capítulo 1, como la tasa de aparición de nuevas infecciones en los compartimentos, esto es:

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta SI \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Por otro lado, se ha definido que $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]$ y $W = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]$, donde x_0

es el punto de equilibrio libre de enfermedad, de donde:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta S^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$W = \begin{pmatrix} \gamma + \rho + \mu & -\theta & 0 \\ -\gamma & \theta + \eta + \alpha + \mu & -(1-k)\delta \\ -\rho & -\eta & \delta + \mu \end{pmatrix}.$$

Dado que el número reproductivo básico, se define como el radio espectral de la multiplicación de F y W^{-1} , necesitamos calcular la inversa de la matriz W , y lo haremos por el método de las adjuntas, esto es,

$$W^{-1} = \frac{adj(W)}{det(W)} = \frac{1}{det(W)} \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{pmatrix}^t,$$

donde las A_{ij} son determinantes de submatrices de 2×2 que resultan de eliminar la fila i y la columna j de la matriz original W , es decir,

$$A_{11} = \begin{vmatrix} \theta + \eta + \alpha + \mu & -(1-k)\delta \\ -\eta & \delta + \mu \end{vmatrix}, A_{12} = - \begin{vmatrix} -\gamma & -(1-k)\delta \\ -\rho & \delta + \mu \end{vmatrix},$$

$$A_{13} = \begin{vmatrix} -\gamma & \theta + \eta + \alpha + \mu \\ -\rho & -\eta \end{vmatrix}, A_{21} = - \begin{vmatrix} -\theta & 0 \\ -\eta & \delta + \mu \end{vmatrix}, A_{22} = \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & 0 \\ -\rho & \delta + \mu \end{vmatrix},$$

$$A_{23} = - \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & -\theta \\ -\rho & -\eta \end{vmatrix}, A_{31} = \begin{vmatrix} -\theta & 0 \\ \theta + \eta + \alpha + \mu & -(1-k)\delta \end{vmatrix},$$

$$A_{32} = - \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & 0 \\ -\gamma & -(1-k)\delta \end{vmatrix}, A_{33} = \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & -\theta \\ -\gamma & \theta + \eta + \alpha + \mu \end{vmatrix}.$$

Luego,

$$\begin{aligned} \det(W) &= (\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \gamma\theta] + (1 - k)\delta[(\gamma + \rho + \mu)(-\eta) - \theta\rho] \\ &= (\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)\delta[\eta(\gamma + \rho + \mu) + \theta\rho]. \end{aligned}$$

Con lo anterior,

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= r(FW^{-1}) = r \left(\frac{1}{\det(W)} \begin{pmatrix} 0 & \beta S^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_{11} & A_{21} & A_{31} \\ A_{12} & A_{22} & A_{32} \\ A_{13} & A_{23} & A_{33} \end{pmatrix} \right) \\ &= r \left(\frac{1}{\det(W)} \begin{pmatrix} \beta S^* A_{12} & \beta S^* A_{22} & \beta S^* A_{32} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \right) = \frac{\beta S^* A_{12}}{\det(W)} \\ &= \frac{-\beta S^*[(\delta + \mu)(-\gamma) - (1 - k)\delta\rho]}{(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)\delta[\eta(\gamma + \rho + \mu) + \theta\rho]} \\ \mathcal{R}_0 &= \frac{\beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho]}{(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)\delta[\eta(\gamma + \rho + \mu) + \theta\rho]} \end{aligned} \tag{3.14}$$

Lema 3.1. *El \mathcal{R}_0 encontrado en (3.14) es siempre mayor que cero.*

Demostración: Nótese que para que $\mathcal{R}_0 > 0$, basta probar la siguiente desigualdad:

$$(\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)(\mu + \theta + \eta + \alpha) > (1 - k)(\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta) + (\delta + \mu)\theta\gamma.$$

Dado que μ , δ y k son parámetros positivos entonces:

$$\mu + k\delta > 0,$$

sumando el inverso aditivo del término $k\delta$ en ambos lados de la desigualdad:

$$\mu > -k\delta,$$

sumando δ en ambos lados de la desigualdad tenemos que:

$$\delta + \mu > \delta - k\delta,$$

o bien:

$$\delta + \mu > (1 - k)\delta. \quad (3.15)$$

De la desigualdad (3.15) podemos multiplicar el término $(\gamma + \rho + \mu)\eta$ en ambos lados de la desigualdad, esto es:

$$(\mu + \delta)(\gamma + \rho + \mu)\eta > (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta. \quad (3.16)$$

Similarmente, tomando la desigualdad (3.15) y multiplicando a ambos lados de la desigualdad por $\theta\rho$, tendremos:

$$(\mu + \delta)\theta\rho > (1 - k)\delta\theta\rho. \quad (3.17)$$

Por otro lado, sabemos que como los parámetros son positivos, entonces

$$(\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \mu) > 0, \quad (3.18)$$

sumando las desigualdades encontradas en (3.16), (3.17) y (3.18):

$$\begin{aligned} (\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)\eta + (\mu + \delta)\theta\rho + (\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \mu) &> (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta \\ &+ (1 - k)\delta\theta\rho, \end{aligned}$$

factorizando el término $\delta + \mu$ del lado izquierdo de la desigualdad:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)\eta + \theta\rho + \mu(\gamma + \rho + \mu)] > (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta + (1 - k)\delta\theta\rho,$$

sumando $(\delta + \mu)\theta\gamma$ en ambos lados de la desigualdad, se tiene que:

$$\begin{aligned} (\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)\eta + \theta\rho + \mu(\gamma + \rho + \mu)] + (\delta + \mu)\theta\gamma &> (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta \\ &+ (1 - k)\delta\theta\rho + (\delta + \mu)\theta\gamma, \end{aligned}$$

sumando el término $(\delta + \mu)\theta\mu$ del lado izquierdo de la desigualdad anterior se conserva el orden, esto es:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)\eta + \theta\rho + \mu(\gamma + \rho + \mu)] + (\delta + \mu)\theta\gamma + (\delta + \mu)\theta\mu > (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta + (1 - k)\delta\theta\rho + (\delta + \mu)\theta\gamma,$$

sumando el término $(\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)\alpha$ del lado izquierdo de la desigualdad conservamos el orden y la desigualdad quedaría escrita como:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)\eta + \theta\rho + \mu(\gamma + \rho + \mu)] + (\delta + \mu)\theta\gamma + (\delta + \mu)\theta\mu + (\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)\alpha > (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta + (1 - k)\delta\theta\rho + (\delta + \mu)\theta\gamma,$$

por último, al factorizar los términos comunes en ambos lados de la desigualdad:

$$(\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)(\mu + \theta + \alpha + \eta) > (1 - k)\delta[\theta\rho + \gamma + \rho + \mu] + (\delta + \mu)\theta\gamma,$$

Por lo tanto la desigualdad es válida y, en consecuencia, el $\mathcal{R}_0 > 0$ □

Teorema 3.2. *Dada la expresión encontrada para el \mathcal{R}_0 en (3.14). Si se cumplen que $\mu > \eta$, $\theta > \gamma$, $\eta > \rho$ y $\frac{(\delta + \mu)\mu^2(\xi_2 + \xi_1 + \mu)(\gamma + \rho + \theta + \mu)}{(\Lambda(\xi_1 + \mu) + \lambda_5\xi_1)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho)} > \beta$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es local asintóticamente estable.*

Demostración: Tenemos por hipótesis que se cumple la desigualdad:

$$\frac{(\delta + \mu)\mu^2(\xi_2 + \xi_1 + \mu)(\gamma + \rho + \theta + \mu)}{(\Lambda(\xi_1 + \mu) + \lambda_5\xi_1)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho)} > \beta$$

que es equivalente a:

$$(\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \theta + \mu) > \frac{\beta(\Lambda(\xi_1 + \mu) + \lambda_5\xi_1)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho)}{\mu(\xi_2 + \xi_1 + \mu)}.$$

Como $S^* = \frac{\Lambda(\xi_1 + \mu) + \lambda_5\xi_1}{\mu(\xi_2 + \xi_1 + \mu)}$, podemos escribir la desigualdad anterior como,

$$(\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \theta + \mu) > \beta S^*(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho). \quad (3.19)$$

Dado que μ , δ y k son parámetros positivos entonces:

$$\mu + k\delta > 0,$$

sumando el inverso aditivo del término $k\delta$ en ambos lados de la desigualdad:

$$\mu > -k\delta,$$

sumando δ en ambos lados de la desigualdad, tenemos que:

$$\delta + \mu > \delta - k\delta,$$

o bien:

$$\delta + \mu > (1 - k)\delta. \quad (3.20)$$

Utilizando la desigualdad planteada en (3.20), si multiplicamos en ambos lados de la desigualdad por el término $(\gamma + \rho + \mu)\eta$, tenemos que:

$$(\mu + \delta)(\gamma + \rho + \mu)\eta > (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta. \quad (3.21)$$

Retomando de nuevo la desigualdad (3.20) y multiplicando en ambos lados de la desigualdad por el término $\theta\rho$, se tiene que:

$$(\mu + \delta)\theta\rho > (1 - k)\delta\theta\rho. \quad (3.22)$$

De las desigualdades (3.19), (3.21) y (3.22), se tiene que,

$$\begin{aligned} &(\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \theta + \mu) + (\mu + \delta)\theta\rho + (\mu + \delta)(\gamma + \rho + \mu)\eta > \beta S^*(\gamma(\delta + \\ &\mu) + (1 - k)\delta\rho) + (1 - k)\delta\theta\rho + (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta, \end{aligned}$$

factorizando el término $\delta + \mu$ del lado izquierdo de la desigualdad y el término $(1 - k)$ del lado derecho de la desigualdad obtenemos:

$$\begin{aligned} &(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)\mu + \theta\mu + \theta\rho + (\gamma + \rho + \mu)\eta] > \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho] \\ &+ (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta], \end{aligned}$$

sumando y restando el término $(\delta + \mu)\theta\gamma$ del lado izquierdo de la desigualdad llegamos a:

$$\begin{aligned} &(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \mu) - \theta\gamma] > \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho] + (1 - k)[\delta\theta\rho \\ &+ \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta], \end{aligned}$$

sumando el término $(\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)\alpha$ del lado izquierdo de la desigualdad conservamos el orden y la desigualdad quedaría escrita como:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \mu) - \theta\gamma] + (\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)\alpha > \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho] + (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta],$$

sumando el inverso aditivo del término $(1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta]$, se tiene que:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta] > \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho],$$

de aquí,

$$1 > \frac{\beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho]}{(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta]}. \quad (3.23)$$

De esta última desigualdad podemos ver que $\mathcal{R}_0 < 1$, y por el lema (3.1), $1 > \mathcal{R}_0 > 0$ □

3.2. Modelo sin inmigración

En la sección anterior se planteaba un modelo que estudiaba la dinámica del contagio por tuberculosis junto con la demografía e inmigración; es decir, se consideraba el nacimiento y muerte de individuos, así como la inmigración de personas a los diferentes compartimentos, esto, para una modelación mas acercada a la realidad posible, a pesar de esto, ahora haremos una primera aproximación a la dinámica haciendo que todas las tasas de inmigración sean cero.

El modelo resultante de esta suposición es:

$$\frac{dS}{dt} = r - \beta SI - \xi_2 S + \xi_1 V + k\delta T - \mu S,$$

$$\frac{dL}{dt} = \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L - \mu L,$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \mu I - \alpha I,$$

$$\frac{dT}{dt} = \rho L + \eta I - \delta T - \mu T,$$

$$\frac{dV}{dt} = \xi_2 S - \xi_1 V - \mu V.$$

3.2.1. Análisis de estabilidad

Los puntos de equilibrio ahora están determinados por el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} r - \beta SI - \xi_2 S + \xi_1 V + k\delta T - \mu S &= 0, \\ \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L - \mu L &= 0, \\ \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \mu I - \alpha I &= 0, \\ \rho L + \eta I - \delta T - \mu T &= 0, \\ \xi_2 S - \xi_1 V - \mu V &= 0. \end{aligned} \tag{3.24}$$

Se encontró que este modelo también tiene 2 puntos de equilibrio similares al anterior, $E_1 = (S^*, 0, 0, 0, V^*)$, donde $S^* = \frac{\mu + \xi_1}{\mu(\xi_2 + \xi_1 + \mu)}$ y $V^* = \frac{r\xi_2}{\mu(\xi_2 + \xi_1 + \mu)}$, y $E_2 = (S^*, L^*, I^*, T^*, V^*)$, al igual que en el modelo antes presentado tenemos un punto de equilibrio libre de enfermedad y un punto endémico para el cual es complicado de estudiar analíticamente, por lo que, lo dejaremos pendiente para un trabajo a futuro.

Notemos que $S^* = \frac{\mu + \xi_1}{\mu(\xi_2 + \xi_1 + \mu)}$ es un valor que siempre es positivo, por lo que, al igual que el punto de equilibrio libre de enfermedad del modelo planteado originalmente para el estudio de la tuberculosis no nos presentará problemas para el

estudio de la estabilidad.

Para el punto E_1 la matriz jacobiana queda de la forma,

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\xi_2 - \mu & 0 & -\beta S^* & k\delta & \xi_1 \\ 0 & -(\gamma + \rho + \mu) & \beta S^* + \theta & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -(\theta + \eta + \mu + \alpha) & (1 - k)\delta & 0 \\ 0 & \rho & \eta & -(\delta + \mu) & 0 \\ \xi_2 & 0 & 0 & 0 & -(\xi_1 + \mu) \end{pmatrix}.$$

Nótese que la matriz jacobiana de este modelo es igual a la matriz jacobiana encontrada para el modelo anterior, por lo que los valores propios serán casi los mismos, el único valor que cambia es S^* , el análisis de los puntos de equilibrio será el mismo.

De aquí, podemos decir que existen dos valores propios negativos que son $\lambda_1 = -\mu - \xi_1 - \xi_2$, $\lambda_2 = -\mu$, y solo bastaría encontrar el signo de la parte real de los valores propios restantes, haciendo uso de nuevo del criterio de **Routh-Hurwitz**.

El polinomio de grado 3 es,

$$Q(\lambda) = (\gamma + \rho + \mu + \lambda)[(\theta + \eta + \mu + \alpha + \lambda)(-\delta - \mu - \lambda) + (1 - k)\delta\eta] + (\beta S^* + \theta)[\gamma(\delta + \mu + \lambda) + (1 - k)\delta\rho] = 0,$$

nótese que este polinomio también es el mismo que en el modelo anterior.

Para que $a_3 > 0$, tiene que ocurrir que, $b_1 b_2 b_3 - b_4 b_1 - b_5 b_6 b_7 - b_5 b_8 > 0$, esto es,

$$b_1 b_2 b_3 > b_4 b_1 + b_5 b_6 b_7 + b_5 b_8 \quad (3.25)$$

$$\begin{aligned} (\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) &> (1 - k)\delta\eta(\gamma + \rho + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\delta + \mu) \\ &+ (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho, \end{aligned}$$

que es equivalente a,

$$\begin{aligned} \gamma(\eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) + (\rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu) &> (1 - k)\delta\eta(\gamma + \rho + \mu) + \\ \beta S^* \gamma(\delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho. \end{aligned} \quad (3.26)$$

Para que $a_1a_2 - a_3 > 0$, tiene que ocurrir que, $a_1a_2 > a_3$, esto es,

$$(b_1 + b_2 + b_3)[b_1(b_2 + b_3) + b_2b_3 - b_4 - b_5b_6] > b_1b_2b_3 - b_4b_1 - b_5b_6b_7 - b_5b_8,$$

que es equivalente a,

$$(b_1 + b_2 + b_3)b_1(b_2 + b_3) + b_2b_3(b_1 + b_2 + b_3) + b_4b_1 + b_5b_6b_7 +$$

$$b_5b_8 > b_1b_2b_3 + b_4(b_1 + b_2 + b_3) + b_5b_6(b_1 + b_2 + b_3),$$

simplificando,

$$(b_2 + b_3)[(b_1 + b_2 + b_3)b_1 + b_2b_3] + b_5b_8 > b_4(b_2 + b_3) + b_5b_6(b_1 + b_2), \quad (3.27)$$

en términos de los parámetros esto es,

$$\begin{aligned} &(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu)[(\gamma + \rho + \eta + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu)(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu)(\delta + \mu)] + \\ &(\beta S^* + \theta)(1 - k)\delta\rho > (1 - k)\delta\eta(\theta + \eta + \alpha + \mu + \delta + \mu) + (\beta S^* + \theta)\gamma(\gamma + \rho + \mu + \theta + \eta + \alpha + \mu). \end{aligned} \quad (3.28)$$

Teorema 3.3. *Dado el sistema presentado (3.24). Si se cumple que $\mu > \eta$, $\theta > \gamma$, $\eta > \rho$ y $\frac{\eta + \alpha + \mu}{S^*} > \beta$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es local asintóticamente estable.*

Para la demostración de este resultado, debemos notar que en la demostración anterior no se sustituye el valor de S^* , por lo que la prueba de este teorema es similar a la demostración dada para el teorema de estabilidad del punto de equilibrio libre de enfermedad del modelo anterior encontrado.

3.2.2. El número reproductivo básico

Notemos que para el estudio de los casos secundarios provocados por una persona infecciosa que es introducida a la población, solo se necesita estudiar a los compartimentos de personas latentes, infecciosas y en tratamiento escritos en este modelo, por lo que, el número reproductivo básico, se obtendrá de estas tres ecuaciones.

$$\frac{dL}{dt} = \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L - \mu L,$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \mu I - \alpha I,$$

$$\frac{dT}{dt} = \rho L + \eta I - \delta T - \mu T.$$

Sabemos que \mathcal{V}^- es la tasa de transferencia de personas fuera del compartimento, de donde, el vector \mathcal{V}^- es igual a,

$$\mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} (\gamma + \rho + \mu)L \\ (\theta + \eta + \mu + \alpha)I \\ (\delta + \mu)T \end{pmatrix}.$$

Similarmente, \mathcal{V}^+ es la tasa de transferencia de personas dentro del compartimento, de donde el vector \mathcal{V}^+ es igual a,

$$\mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \theta I \\ \gamma L + (1 - k)\delta T \\ \eta I + \rho L \end{pmatrix}.$$

De lo anterior, se tiene el vector $\mathcal{V} = \mathcal{V}^- - \mathcal{V}^+$, o,

$$\mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\gamma + \rho + \mu)L - \theta I \\ (\theta + \eta + \mu + \alpha)I - \gamma L - (1 - k)\delta T \\ (\delta + \mu)T - \eta I - \rho L \end{pmatrix}.$$

Ahora, calculemos \mathcal{F} , que es por la definición dada en el capítulo 1, como la tasa de aparición de nuevas infecciones en los compartimentos, esto es,

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta SI \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Por otro lado, se ha definido que $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]$ y $W = \left[\frac{\partial \mathcal{Y}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]$, donde x_0 es el

punto de equilibrio libre de enfermedades, de donde,

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta S^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$W = \begin{pmatrix} \gamma + \rho + \mu & -\theta & 0 \\ -\gamma & \theta + \eta + \alpha + \mu & -(1-k)\delta \\ -\rho & -\eta & \delta + \mu \end{pmatrix}.$$

Dado que el número reproductivo básico, se define como el radio espectral de la multiplicación de F y W^{-1} , necesitamos calcular la inversa de la matriz W , y lo haremos por el método de las adjuntas, esto es,

$$W^{-1} = \frac{adj(W)}{det(W)} = \frac{1}{det(W)} \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{pmatrix}^t,$$

donde las A_{ij} son determinantes de submatrices de 2×2 que resultan de eliminar la fila i y la columna j de la matriz original W , es decir,

$$A_{11} = \begin{vmatrix} \theta + \eta + \alpha + \mu & -(1-k)\delta \\ -\eta & \delta + \mu \end{vmatrix}, A_{12} = - \begin{vmatrix} -\gamma & -(1-k)\delta \\ -\rho & \delta + \mu \end{vmatrix},$$

$$A_{13} = \begin{vmatrix} -\gamma & \theta + \alpha + \eta + \mu \\ -\rho & -\eta \end{vmatrix}, A_{21} = - \begin{vmatrix} -\theta & 0 \\ -\eta & \delta + \mu \end{vmatrix}, A_{22} = \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & 0 \\ -\rho & \delta + \mu \end{vmatrix},$$

$$A_{23} = - \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & -\theta \\ -\rho & -\eta \end{vmatrix}, A_{31} = \begin{vmatrix} -\theta & 0 \\ \theta + \eta + \alpha + \mu & -(1-k)\delta \end{vmatrix},$$

$$A_{32} = - \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & 0 \\ -\gamma & -(1-k)\delta \end{vmatrix}, A_{33} = \begin{vmatrix} \gamma + \rho + \mu & -\theta \\ -\gamma & \theta + \eta + \alpha + \mu \end{vmatrix}.$$

Notemos que en este caso tenemos las mismas matrices que en el modelo anterior, pues aún no se ha sustituido el valor de S^* , por lo que, el procedimiento ocupado en el ejercicio anterior también sera el mismo para este, y el valor de \mathcal{R}_0 es el mismo sin evaluar a S^* , de donde,

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= r \left(\frac{1}{\det(W)} \begin{pmatrix} \beta S^* A_{12} & \beta S^* A_{22} & \beta S^* A_{32} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \right) = \frac{\beta S^* A_{12}}{\det(W)} \\ &= \frac{-\beta S^* [(\delta + \mu)(-\gamma) - (1 - k)\delta\rho]}{(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)\delta[\eta(\gamma + \rho + \mu) + \theta\rho]} \\ &= \frac{\beta S^* [\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho]}{(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)\delta[\eta(\gamma + \rho + \mu) + \theta\rho]}. \end{aligned} \quad (3.29)$$

Lema 3.2. *El \mathcal{R}_0 definido por la ecuación (3.29) es siempre mayor que cero.*

La demostración de este lema se hace de manera similar al lema que se refiere a la positividad del número reproductivo básico encontrado para el modelo anterior.

Teorema 3.4. *Dada la expresión encontrada para el \mathcal{R}_0 (3.29). Si se cumplen que $\mu > \eta$, $\theta > \gamma$, $\eta > \rho$ y $\frac{(\delta + \mu)\mu^2(\xi_2 + \xi_1 + \mu)(\gamma + \rho + \theta + \mu)}{(\xi_1 + \mu)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho)} > \beta$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es local asintóticamente estable.*

Demostración: Queremos demostrar que se cumple la siguiente desigualdad:

$$\frac{\beta S^* [\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho]}{(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)\delta[\eta(\gamma + \rho + \mu) + \theta\rho]} < 1.$$

Dado que se cumple por hipótesis que:

$$\frac{(\delta + \mu)\mu^2(\xi_2 + \xi_1 + \mu)(\gamma + \rho + \theta + \mu)}{(\xi_1 + \mu)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho)} > \beta$$

esto es equivalente a:

$$(\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \theta + \mu) > \frac{\beta(\xi_1 + \mu)(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho)}{\mu(\xi_2 + \xi_1 + \mu)}.$$

Como $S = \frac{\xi_1 + \mu}{\mu(\xi_2 + \xi_1) + \mu^2}$, podemos escribir la desigualdad anterior como,

$$(\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \theta + \mu) > \beta S^*(\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho). \quad (3.30)$$

Dado que μ , δ y k son parámetros positivos entonces:

$$\mu + k\delta > 0,$$

sumando el inverso aditivo del término $k\delta$ en ambos lados de la desigualdad:

$$\mu > -k\delta,$$

sumando δ en ambos lados de la desigualdad tenemos que:

$$\delta + \mu > \delta - k\delta,$$

o bien:

$$\delta + \mu > (1 - k)\delta. \quad (3.31)$$

De acuerdo a la desigualdad anterior (3.31), multiplicando por el término $(\gamma + \rho + \mu)\eta$ en ambos lados de la desigualdad tenemos que:

$$(\mu + \delta)(\gamma + \rho + \mu)\eta > (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta \quad (3.32)$$

Similarmente, retomando la desigualdad (3.31) y multiplicándola por el término $\theta\rho$ se tiene que:

$$(\mu + \delta)\theta\rho > (1 - k)\delta\theta\rho \quad (3.33)$$

Sumando las desigualdades encontradas en (3.30), (3.32) y (3.33) se obtiene:

$$\begin{aligned} (\delta + \mu)\mu(\gamma + \rho + \theta + \mu) + (\mu + \delta)\theta\rho + (\mu + \delta)(\gamma + \rho + \mu)\eta &> \beta S^*(\gamma(\delta + \mu) + \\ (1 - k)\delta\rho) + (1 - k)\delta\theta\rho + (1 - k)\delta(\gamma + \rho + \mu)\eta, \end{aligned}$$

factorizando el término $\delta + \mu$ del lado izquierdo de la desigualdad y el término $(1 - k)$ del lado derecho de la desigualdad obtenemos:

$$\begin{aligned} (\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)\mu + \theta\mu + \theta\rho + (\gamma + \rho + \mu)\eta] &> \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho] \\ + (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta], \end{aligned}$$

sumando y restando el término $(\delta + \mu)\theta\gamma$ del lado izquierdo de la desigualdad llegamos a:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \mu) - \theta\gamma] > \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho] + (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta],$$

sumando el término $(\delta + \mu)(\gamma + \rho + \mu)\alpha$ del lado izquierdo de la desigualdad conservamos el orden y la desigualdad quedaría escrita como:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] > \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho] + (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta],$$

sumando el inverso aditivo del término $(1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta]$ se tiene que:

$$(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta] > \beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho],$$

de aquí,

$$1 > \frac{\beta S^*[\gamma(\delta + \mu) + (1 - k)\delta\rho]}{(\delta + \mu)[(\gamma + \rho + \mu)(\theta + \eta + \alpha + \mu) - \theta\gamma] - (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho + \mu)\eta]}. \quad (3.34)$$

De esta última desigualdad podemos ver que $\mathcal{R}_0 < 1$, y por el lema (3.2), $1 > \mathcal{R}_0 > 0$ □

3.3. Modelo sin demografía e inmigración

Ahora consideremos el modelo inicial, y queremos ver que pasa si quitamos la demografía e inmigración, el modelo resultante es,

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI - \xi_2 S + \xi_1 V + k\delta T,$$

$$\frac{dL}{dt} = \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L,$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \alpha I,$$

$$\frac{dT}{dt} = \rho L + \eta I - \delta T,$$

$$\frac{dV}{dt} = \xi_2 S - \xi_1 V.$$

3.3.1. Análisis de estabilidad

Este modelo tiene un punto de equilibrio trivial $E_0 = (0, 0, 0, 0, 0)$ e infinitos puntos de equilibrio de la forma $E = (S^*, 0, 0, 0, \frac{\xi_2 S^*}{\xi_1})$, esto es resultado de igualar las ecuaciones a cero, nos queda un sistema de 2×2 tal que una ecuación es múltiplo de la otra, lo que nos llevaría a un sistema con infinitas soluciones.

La matriz jacobiana para este sistema es,

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\beta I^* - \xi_2 & 0 & -\beta S^* & k\delta & \xi_1 \\ \beta I^* & -(\gamma + \rho) & \beta S^* + \theta & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) & (1 - k)\delta & 0 \\ 0 & \rho & \eta & -\delta & 0 \\ \xi_2 & 0 & 0 & 0 & -\xi_1 \end{pmatrix}.$$

Veamos la estabilidad para el primer punto de equilibrio, a partir de lo siguiente,

$$P(\lambda) = \det(J(E_0) - \lambda Id) =$$

$$\begin{aligned}
& \begin{vmatrix} -\xi_2 - \lambda & 0 & -\beta S^* & k\delta & \xi_1 \\ 0 & -(\gamma + \rho) - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) - \lambda & (1 - k)\delta & 0 \\ 0 & \rho & \eta & -\delta - \lambda & 0 \\ \xi_2 & 0 & 0 & 0 & -\xi_1 - \lambda \end{vmatrix} = \\
& \xi_2 \begin{vmatrix} 0 & -\beta S^* & k\delta & \xi_1 \\ -(\gamma + \rho) - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 & 0 \\ \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) - \lambda & (1 - k)\delta & 0 \\ \rho & \eta & -\delta - \lambda & 0 \end{vmatrix} + (-\xi_1 - \lambda) \begin{vmatrix} -\xi_2 - \lambda & 0 & -\beta S^* & k\delta \\ 0 & -(\gamma + \rho) - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ 0 & \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) - \lambda & (1 - k)\delta \\ 0 & \rho & \eta & -\delta - \lambda \end{vmatrix} = \\
& -\xi_2 \xi_1 \begin{vmatrix} -(\gamma + \rho) - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) - \lambda & (1 - k)\delta \\ \rho & \eta & -\delta - \lambda \end{vmatrix} + (-\xi_1 - \lambda)(-\xi_2 - \lambda) \begin{vmatrix} -(\gamma + \rho) - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) - \lambda & (1 - k)\delta \\ \rho & \eta & -\delta - \lambda \end{vmatrix} = \\
& -\xi_2 \xi_1 + (\xi_1 + \lambda)(\xi_2 + \lambda) \begin{vmatrix} -(\gamma + \rho) - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) - \lambda & (1 - k)\delta \\ \rho & \eta & -\delta - \lambda \end{vmatrix} = \\
& \lambda(\xi_1 + \xi_2 + \lambda) \begin{vmatrix} -(\gamma + \rho) - \lambda & \beta S^* + \theta & 0 \\ \gamma & -(\theta + \eta + \alpha) - \lambda & (1 - k)\delta \\ \rho & \eta & -\delta - \lambda \end{vmatrix}
\end{aligned}$$

De lo anterior, podemos apreciar que un valor propio va a ser $\lambda = 0$, por lo que, aún no podemos determinar una estabilidad, una forma de encontrar la estabilidad de este modelo es con la ayuda de la teoría de Lyapunov, sin embargo, este tema no se abordara en esta tesis dada la complejidad que esto trae consigo, por lo que quedara pendiente para trabajos a futuro.

3.3.2. El número reproductivo básico

Como hemos visto en el capítulo 1, el número reproductivo básico es una herramienta muy útil para el entendimiento de una enfermedad y aunque en este modelo no fue posible determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio dada la complejidad que presentaban, sí es posible analizar su número reproductivo básico, para ello, de nuevo nos concentraremos en las ecuaciones diferenciales que modelan la dinámica de las personas latentes, infectadas y de tratamiento, esto

es:

$$\frac{dL}{dt} = \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L,$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \alpha I,$$

$$\frac{dT}{dt} = \rho L + \eta I - \delta T,$$

Sabemos que \mathcal{V}^- es la tasa de transferencia de personas fuera del compartimento, de donde, el vector \mathcal{V}^- es igual a,

$$\mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} (\gamma + \rho)L \\ (\theta + \eta + \alpha)I \\ \delta T \end{pmatrix}.$$

Similarmente, \mathcal{V}^+ es la tasa de transferencia de personas dentro del compartimento, de donde el vector \mathcal{V}^+ es igual a,

$$\mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \theta I \\ \gamma L + (1 - k)\delta T \\ \eta I + \rho L \end{pmatrix}.$$

De lo anterior, se tiene el vector $\mathcal{V} = \mathcal{V}^- - \mathcal{V}^+$, o,

$$\mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\gamma + \rho)L - \theta I \\ (\theta + \eta + \alpha)I - \gamma L - (1 - k)\delta T \\ \delta T - \eta I - \rho L \end{pmatrix}.$$

Ahora, calculemos \mathcal{F} , que es por la definición dada en el capítulo 1, como la tasa de aparición de nuevas infecciones en los compartimentos, esto es,

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta SI \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Por otro lado, se ha definido que $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]$ y $W = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right]$, donde x_0

es el punto de equilibrio libre de enfermedades, de donde,

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta S^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$W = \begin{pmatrix} \gamma + \rho & -\theta & 0 \\ -\gamma & \theta + \eta + \alpha & -(1-k)\delta \\ -\rho & -\eta & \delta \end{pmatrix}.$$

Dado que el número reproductivo básico, se define como el radio espectral de la multiplicación de F y W^{-1} , necesitamos calcular la inversa de la matriz W , y lo haremos por el método de las adjuntas, esto es,

$$W^{-1} = \frac{\text{adj}(W)}{\det(W)} = \frac{1}{\det(W)} \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{pmatrix}^t,$$

donde las A_{ij} son determinantes de submatrices de 2×2 que resultan de eliminar la fila i y la columna j de la matriz original W , es decir,

$$A_{11} = \begin{vmatrix} \theta + \eta + \alpha & -(1-k)\delta \\ -\eta & \delta \end{vmatrix}, A_{12} = - \begin{vmatrix} -\gamma & -(1-k)\delta \\ -\rho & \delta \end{vmatrix},$$

$$A_{13} = \begin{vmatrix} -\gamma & \theta + \eta + \alpha \\ -\rho & -\eta \end{vmatrix}, A_{21} = - \begin{vmatrix} -\theta & 0 \\ -\eta & \delta \end{vmatrix}, A_{22} = \begin{vmatrix} \gamma + \rho & 0 \\ -\rho & \delta \end{vmatrix},$$

$$A_{23} = - \begin{vmatrix} \gamma + \rho & -\theta \\ -\rho & -\eta \end{vmatrix}, A_{31} = \begin{vmatrix} -\theta & 0 \\ \theta + \eta + \alpha & -(1-k)\delta \end{vmatrix},$$

$$A_{32} = - \begin{vmatrix} \gamma + \rho & 0 \\ -\gamma & -(1-k)\delta \end{vmatrix}, A_{33} = \begin{vmatrix} \gamma + \rho & -\theta \\ -\gamma & \theta + \eta + \alpha \end{vmatrix}.$$

Con estas matrices es sencillo ver que el número reproductivo básico para este modelo es:

$$\begin{aligned}
 \mathcal{R}_0 &= r \left(\frac{1}{\det(W)} \begin{pmatrix} \beta S^* A_{12} & \beta S^* A_{22} & \beta S^* A_{32} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \right) = \frac{\beta S^* A_{12}}{\det(W)} \\
 &= \frac{-\beta S^*[(\delta)(-\gamma) - (1-k)\delta\rho]}{\delta[(\gamma + \rho)(\theta + \eta + \alpha) - \theta\gamma] - (1-k)\delta[\eta(\gamma + \rho) + \theta\rho]} \\
 &= \frac{\beta S^*[\gamma\delta + (1-k)\delta\rho]}{\delta[(\gamma + \rho)(\theta + \eta + \alpha) - \theta\gamma] - (1-k)\delta[\eta(\gamma + \rho) + \theta\rho]} \tag{3.35}
 \end{aligned}$$

Lema 3.3. *El \mathcal{R}_0 dado en (3.35), es siempre mayor que cero.*

Nótese que para que $\mathcal{R}_0 > 0$, basta probar la siguiente desigualdad:

$$\delta(\gamma + \rho)(\theta + \eta + \alpha) > (1 - k)\delta[(\theta\rho + (\gamma + \rho)\eta) + \theta\gamma].$$

Dado que δ y k son parámetros positivos entonces:

$$k\delta > 0,$$

sumando el inverso aditivo del término $k\delta$ en ambos lados de la desigualdad:

$$0 > -k\delta,$$

sumando δ en ambos lados de la desigualdad tenemos que:

$$\delta > \delta - k\delta,$$

o bien:

$$\delta > (1 - k)\delta. \tag{3.36}$$

De la desigualdad (3.36) podemos multiplicar el término $(\gamma + \rho)\eta$ a ambos lados de la desigualdad, esto es:

$$\delta(\gamma + \rho)\eta > (1 - k)\delta(\gamma + \rho)\eta. \tag{3.37}$$

Similarmente, tomando la desigualdad (3.36) y multiplicando a ambos lados de la desigualdad por $\theta\rho$, tendremos:

$$\delta\theta\rho > (1 - k)\delta\theta\rho. \tag{3.38}$$

Sumando las desigualdades encontradas en (3.37) y (3.38):

$$\delta(\gamma + \rho)\eta + \delta\theta\rho > (1 - k)\delta(\gamma + \rho)\eta + (1 - k)\delta\theta\rho,$$

factorizando el término δ del lado izquierdo de la desigualdad:

$$\delta[(\gamma + \rho)\eta + \theta\rho] > (1 - k)\delta(\gamma + \rho)\eta + (1 - k)\delta\theta\rho,$$

sumando $\delta\theta\gamma$ a ambos lados de la desigualdad se tiene que:

$$\delta[(\gamma + \rho)\eta + \theta\rho + \delta\theta\gamma] > (1 - k)\delta(\gamma + \rho)\eta + (1 - k)\delta\theta\rho + \delta\theta\gamma,$$

sumando el término $\delta(\gamma + \rho)\alpha$ del lado izquierdo de la desigualdad conservamos el orden y la desigualdad quedaría escrita como:

$$\delta[(\gamma + \rho)\eta + \theta\rho] + \delta\theta\gamma + \delta(\gamma + \rho)\alpha > (1 - k)\delta(\gamma + \rho)\eta + (1 - k)\delta\theta\rho + \delta\theta\gamma,$$

por último, al factorizar los términos comunes en ambos lados de la desigualdad:

$$\delta(\gamma + \rho)(\theta + \alpha + \eta) > (1 - k)\delta[\theta\rho + (\gamma + \rho)\eta] + \delta\theta\gamma,$$

Por lo tanto, la desigualdad es válida y causa que $\mathcal{R}_0 > 0$.

Teorema 3.5. *Dada la expresión encontrada para el \mathcal{R}_0 (3.35). Si se cumple que $\frac{(\gamma + \rho)\alpha}{S^*(\gamma + (1 - k)\rho)} > \beta$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es local asintóticamente estable.*

Demostración: Queremos demostrar que se cumple la siguiente desigualdad:

$$\frac{\beta S^*[\gamma\delta + (1 - k)\delta\rho]}{\delta[(\gamma + \rho)(\theta + \eta + \alpha) - \theta\gamma] - (1 - k)\delta[\eta(\gamma + \rho) + \theta\rho]} < 1.$$

Dado que se cumple por hipótesis que:

$$\frac{(\gamma + \rho)\alpha}{S^*(\gamma + (1 - k)\rho)} > \beta,$$

esto es equivalente a:

$$\delta(\gamma + \rho)\alpha > S^*(\gamma\delta + (1 - k)\delta\rho). \quad (3.39)$$

Dado que δ y k son parámetros positivos entonces:

$$k\delta > 0,$$

sumando el inverso aditivo del término $k\delta$ en ambos lados de la desigualdad:

$$0 > -k\delta,$$

sumando δ en ambos lados de la desigualdad tenemos que:

$$\delta > \delta - k\delta,$$

o bien:

$$\delta > (1 - k)\delta. \quad (3.40)$$

De acuerdo a la desigualdad anterior (3.40), multiplicando por el término $(\gamma + \rho)\eta$ en ambos lados de la desigualdad tenemos que:

$$\delta(\gamma + \rho)\eta > (1 - k)\delta(\gamma + \rho)\eta \quad (3.41)$$

Similarmente, retomando la desigualdad (3.40) y multiplicándola por el término $\theta\rho$ se tiene que:

$$\delta\theta\rho > (1 - k)\delta\theta\rho \quad (3.42)$$

Sumando las desigualdades encontradas en (3.39), (3.41) y (3.42) se obtiene:

$$\delta(\gamma + \rho)\alpha + \delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho)\eta > \beta S^*(\gamma\delta + (1 - k)\delta\rho) + (1 - k)\delta\theta\rho + (1 - k)\delta(\gamma + \rho)\eta,$$

factorizando el término δ del lado izquierdo de la desigualdad y el término $(1 - k)$ del lado derecho de la desigualdad obtenemos:

$$\delta[(\gamma + \rho)\alpha + \theta\rho + (\gamma + \rho)\eta] > \beta S^*[\gamma\delta + (1 - k)\delta\rho] + (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho)\eta],$$

sumando y restando el término $\delta\theta\gamma$ del lado izquierdo de la desigualdad llegamos a:

$$\delta[(\gamma + \rho)(\theta + \eta) - \theta\gamma] > \beta S^*[\gamma\delta + (1 - k)\delta\rho] + (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho)\eta],$$

sumando el inverso aditivo del término $(1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho)\eta]$ se tiene que:

$$\delta[(\gamma + \rho)(\theta + \eta) - \theta\gamma] - (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho)\eta] > \beta S^*[\gamma(\delta) + (1 - k)\delta\rho],$$

de aquí,

$$1 > \frac{\beta S^*[\gamma\delta + (1 - k)\delta\rho]}{\delta[(\gamma + \rho)(\theta + \eta) - \theta\gamma] - (1 - k)[\delta\theta\rho + \delta(\gamma + \rho)\eta]}. \quad (3.43)$$

De esta última desigualdad podemos ver que $\mathcal{R}_0 < 1$, y por el lema (3.3), $1 > \mathcal{R}_0 > 0$ □

Capítulo 4

Aplicación del modelo a la región Mixteca Oaxaqueña

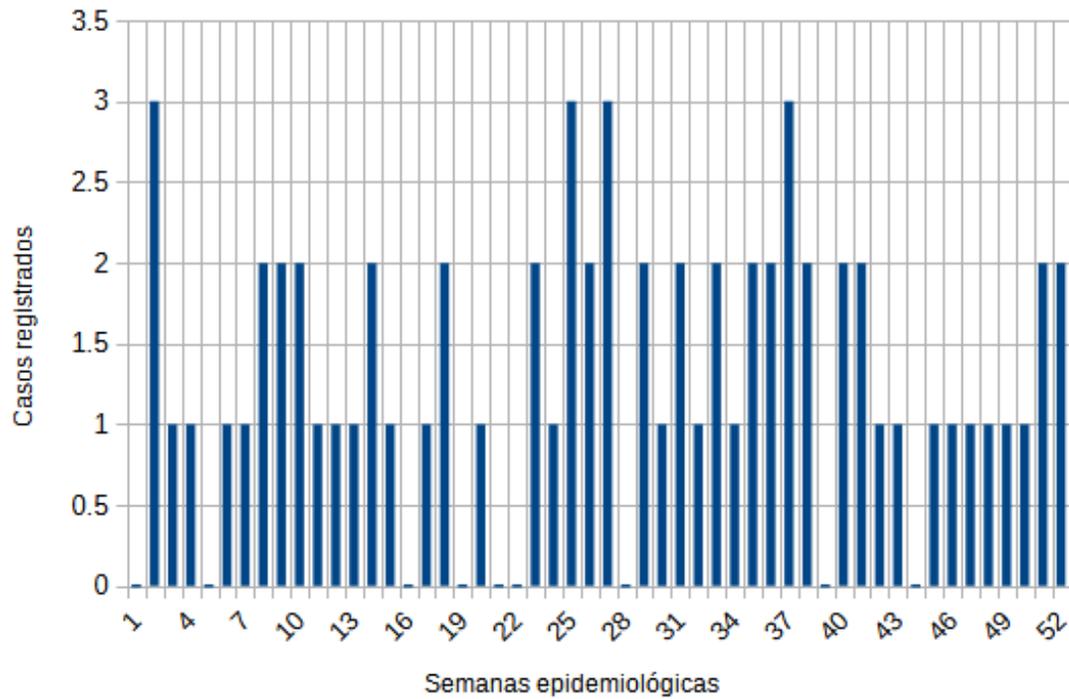
Cuando una persona que quiere hacer modelación de algún fenómeno le interesa validar el modelo creado, así como las características encontradas a partir de este mismo, necesita datos confiables de los cuales ayudarse para estimar los parámetros necesarios para el correcto funcionamiento del modelo.

En nuestro caso, los datos fueron facilitados por la **Jurisdicción Sanitaria No. 5** con sede en la Ciudad de Huajuapán de León, se nos pidió guardar confidencialidad por la sensibilidad que tiene la información, por lo que se hizo una nueva base de datos que solo contiene la información necesaria para este proceso y que no afectan a la privacidad de las personas, nos limitaremos a describir que componentes tiene esta base de datos.

Esta base de datos contiene algunas columnas de gran interés, por ejemplo:

- Estatus,
- fecha de diagnóstico,
- semana epidemiológica,
- fecha de inicio de tratamiento,
- fecha de término de tratamiento,
- tipo de paciente,
- estado actual.

Dado que existen muchas personas que su estatus es descartado y posible, nos concentramos solo en los que si fueron positivos para poder generar el siguiente gráfico correspondiente al 2023 de los individuos infectados:



4.1. Un modelo particular para los datos disponibles

A partir de los datos recibidos, pudimos generar un modelo matemático específico para estos datos, el cual queda de la siguiente manera:

$$\frac{dS}{dt} = r - \beta SI + k\delta T - \mu S,$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI + (1 - k)\delta T - \eta I - \mu I,$$

$$\frac{dT}{dt} = \eta I - \delta T - \mu T.$$

4.1.1. Análisis de estabilidad

Para este modelo si fue posible determinar todos los puntos de equilibrio de manera analítica, encontrando dos puntos de equilibrio, un punto de equilibrio libre de enfermedad, y otro punto de equilibrio endémico, el punto de equilibrio libre de enfermedad es:

$$E_1 = \left(\frac{r}{\mu}, 0, 0\right),$$

mientras que el punto endémico queda de la siguiente manera,

$$E_2 = (S, I, T),$$

$$\text{donde } S = \frac{(\eta+\mu)(\delta+\mu)-(1-k)\delta\eta}{\beta(\delta+\mu)}, I = \frac{(\delta+\mu)T}{\eta} \text{ y } T = \frac{\mu\eta S - \eta r}{-(\delta+\mu)\beta S + k\delta\eta}.$$

Determinemos la estabilidad del equilibrio libre de enfermedades.

Para el sistema, la matriz jacobiana queda de la siguiente manera,

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\beta I^* - \mu & -\beta S^* & k\delta \\ \beta I^* & \beta S^* - \eta - \mu & (1-k)\delta \\ 0 & \eta & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Sustituyendo el punto E_1 ,

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta S^* & k\delta \\ 0 & \beta S^* - \eta - \mu & (1-k)\delta \\ 0 & \eta & -\delta - \mu \end{pmatrix}.$$

Podemos determinar el polinomio característico como,

$$P(\lambda) = \det(J(E_0) - \lambda Id) =$$

$$\begin{vmatrix} -\mu - \lambda & -\beta S^* & k\delta \\ 0 & \beta S^* - (\eta + \mu) - \lambda & (1-k)\delta \\ 0 & \eta & -\delta - \mu - \lambda \end{vmatrix} =$$

$$(-\mu - \lambda) [(\beta S^* - (\eta + \mu) - \lambda)(-\delta - \mu - \lambda) - (1-k)\delta\eta]$$

De lo anterior se puede notar que el primer valor propio es $\lambda = -\mu$, y restaría

determinar la positividad o negatividad de los otros dos valores propios.

Aplicaremos una técnica similar al primer modelo creado en el capítulo 3, supondremos que el polinomio de segundo grado que nos queda puede escribirse de la siguiente manera:

$$Q(\lambda) = (-a_1 - \lambda)(-a_2 - \lambda) - a_3,$$

donde $a_1 = \eta + \mu - \beta S^*$, $a_2 = \delta + \mu$ y $a_3 = (1 - k)\delta\eta$.

De lo anterior,

$$Q(\lambda) = \lambda^2 + (a_1 + a_2)\lambda + a_1a_2 - a_3,$$

resolviendo esta ecuación cuadrática,

$$\begin{aligned} \lambda &= \frac{-(a_1+a_2) \pm \sqrt{(a_1+a_2)^2 - 4(a_1a_2 - a_3)}}{2} = \frac{-a_1 - a_2 \pm \sqrt{a_1^2 + 2a_1a_2 + a_2^2 - 4a_1a_2 + 4a_3}}{2} \\ &= \frac{-a_1 - a_2 \pm \sqrt{a_1^2 + a_2^2 - 2a_1a_2 + 4a_3}}{2} = \frac{-a_1 - a_2 \pm \sqrt{(a_1 - a_2)^2 + 4a_3}}{2}, \end{aligned}$$

de aquí, podemos ver que el término $(a_1 - a_2)^2 + 4a_3$ es siempre mayor o igual que cero, por lo que bastaría probar que,

$$a_1 + a_2 \geq \sqrt{(a_1 - a_2)^2 + 4a_3},$$

pues de esta manera, el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable, en caso contrario el punto de equilibrio de enfermedad es un punto silla.

4.1.2. Número reproductivo básico

Siguiendo la misma idea de la matriz de siguiente generación, se pueden obtener los vectores \mathcal{V}^+ , \mathcal{V}^- y \mathcal{F} , que nos ayudarán a obtener \mathcal{R}_0 , usaremos las siguientes ecuaciones,

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI + (1 - k)\delta T - \eta I - \mu I,$$

$$\frac{dT}{dt} = \eta I - \delta T - \mu T,$$

luego,

$$\mathcal{W}^- = \begin{pmatrix} \eta I + \mu I \\ \delta T + \mu T \end{pmatrix}, \quad \mathcal{W}^+ = \begin{pmatrix} (1-k)\delta T \\ \eta I \end{pmatrix}, \quad \mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta S I \\ 0 \end{pmatrix},$$

de lo anterior tenemos que,

$$\mathcal{V} = \mathcal{W}^- - \mathcal{W}^+ = \begin{pmatrix} \eta I + \mu I - (1-k)\delta T \\ \delta T + \mu T - \eta I \end{pmatrix}.$$

En consecuencia,

$$F = \begin{pmatrix} \beta S^* & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad W = \begin{pmatrix} \eta + \mu & -(1-k)\delta \\ -\eta & \delta + \mu \end{pmatrix}.$$

Encontrando a la inversa de la matriz W ,

$$W^{-1} = \frac{1}{(\eta + \mu)(\delta + \mu) - (1-k)\delta\eta} \begin{pmatrix} \delta + \mu & (1-k)\delta \\ \eta & \eta + \mu \end{pmatrix},$$

luego,

$$FW^{-1} = \frac{1}{(\eta + \mu)(\delta + \mu) - (1-k)\delta\eta} \begin{pmatrix} \beta S^* & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta + \mu & (1-k)\delta \\ \eta & \eta + \mu \end{pmatrix},$$

evaluando el punto de equilibrio libre de enfermedad,

$$FW^{-1} = \frac{1}{(\eta + \mu)(\delta + \mu) - (1-k)\delta\eta} \begin{pmatrix} \beta \frac{r}{\mu} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta + \mu & (1-k)\delta \\ \eta & \eta + \mu \end{pmatrix},$$

podemos concluir que,

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FW^{-1}) = \frac{\beta r(\delta + \mu)}{\mu((\eta + \mu)(\delta + \mu) - (1 - k)\delta\eta)}. \quad (4.1)$$

Observando la expresión encontrada para el \mathcal{R}_0 se pueden enunciar los siguientes teoremas:

Teorema 4.1. *El \mathcal{R}_0 descrito en la ecuación (4.1), siempre es positivo.*

Demostración: Notemos que el \mathcal{R}_0 es positivo si y solo si el denominador de la expresión encontrada es positivo, esto es:

$$\mu((\eta + \mu)(\delta + \mu) - (1 - k)\delta\eta) > 0.$$

Dado que los parámetros son definidos positivos, entonces es cierto que:

$$k\delta > 0,$$

o bien:

$$0 > -k\delta,$$

sumando δ en ambos lados de la desigualdad:

$$\delta > \delta - k\delta,$$

multiplicando por η a ambos lados de la desigualdad:

$$\delta\eta > (1 - k)\delta\eta,$$

sumando el término $\eta\mu + \mu(\delta + \mu)$ del lado izquierdo de la desigualdad seguimos conservando el orden, esto es:

$$\delta\eta + \eta\mu + \mu(\delta + \mu) > (1 - k)\delta\eta,$$

factorizando el término $\delta + \mu$ del lado izquierdo de la desigualdad tenemos que:

$$(\eta + \mu)(\delta + \mu) > (1 - k)\delta\eta,$$

la desigualdad anterior es equivalente a:

$$(\eta + \mu)(\delta + \mu) - (1 - k)\delta\eta > 0,$$

multiplicando por μ , se tiene que:

$$\mu[(\eta + \mu)(\delta + \mu) - (1 - k)\delta\eta] > 0.$$

Lo que implica que \mathcal{R}_0 es positivo. \square

Teorema 4.2. *Dada la expresión encontrada para el \mathcal{R}_0 en (4.1), si se cumple que $\frac{\mu(\mu\delta + \eta\mu + \mu^2 + k\delta\eta)}{r(\delta + \mu)} > \beta$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es local asintóticamente estable.*

Demostración: Supongamos que se cumple la expresión:

$$\frac{\mu(\mu\delta + \eta\mu + \mu^2 + k\delta\eta)}{r(\delta + \mu)} > \beta,$$

esta es equivalente a:

$$\beta < \frac{\mu(\mu\delta + \eta\mu + \mu^2 + k\delta\eta)}{r(\delta + \mu)},$$

multiplicando por el inverso multiplicativo de $\frac{1}{r(\delta + \mu)}$ a ambos lados de la desigualdad:

$$\beta r(\delta + \mu) < \mu(\mu\delta + \eta\mu + \mu^2 + k\delta\eta),$$

esto es:

$$\frac{\beta r(\delta + \mu)}{\mu[\mu\delta + \eta\mu + \mu^2 + \delta\eta - \delta\eta + k\delta\eta]} < 1.$$

En consecuencia, $\mathcal{R}_0 < 1$ y por tanto el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable. \square

4.1.3. Determinación de parámetros

En esta sección determinaremos algunos parámetros que en la medida de lo posible se puedan determinar a partir de los datos proporcionados y algunos otros obtenidos a través de datos publicados por INEGI, es el caso de la tasa de mortalidad y tasa de natalidad, ya que estos parámetros no se pueden determinar

debido a los datos proporcionados por Jurisdicción Sanitaria.

Para nuestro caso, las autoridades de la Jurisdicción Sanitaria No. 5 nos hicieron entrega de dos bases de datos, una del año del 2023 y otra del año en curso, por lo que usaremos la base del año 2023 para estimar los parámetros y los datos del 2024 serán para validar el modelo propuesto.

Primero, tenemos que determinar la población en la Mixteca, en este caso, según datos del INEGI ([10]), la población de la Mixteca en el año 2022 fue de 484216, este dato es obtenido sumando la población de los 150 municipios que hay en la Mixteca. Esta información se obtuvo del último censo de población y vivienda del año 2020, y se utiliza como aproximación para el año 2022 pues no hay existencia de un censo en específico para el año 2022.

La tasa de natalidad es obtenida de la base de datos de natalidad ([12]), esta base de datos contempla todos los nacimientos que hubo en el año 2022 en todo el país, por lo que tuvimos que aplicar diferentes filtros a la base de datos, primero solo filtrando los nacimientos que hubo en el 2022 en el estado de Oaxaca, para después filtrar utilizando las claves establecidas por el INEGI para los 150 municipios que hay en la Mixteca, dándonos un total de 7533 nacimientos a lo largo del año, a esto, todavía tenemos que calcular el número promedio de nacimientos por semana, con esto podemos decir que la tasa de natalidad se puede encontrar de la siguiente manera:

$$r = \frac{\text{nacimientos por semana}}{\text{población total}} = \frac{\frac{7533}{52}}{484216} = \frac{7533}{25179232}.$$

De manera similar, podemos determinar la tasa de mortalidad de la población de la Mixteca, para esto, descargamos la base de datos de la defunciones registradas a lo largo del 2022 para todo el país ([11]), de nuevo usamos filtros para solo reducir la base de datos a la información correspondiente a la población de la Mixteca, encontrando un total de 3934 personas muertas, de donde, la tasa de mortalidad podemos aproximarla como:

$$\mu = \frac{\text{defunciones por semana}}{\text{población total}} = \frac{\frac{3934}{52}}{484216} = \frac{3934}{25179232},$$

tanto la base de datos de natalidad como la de mortalidad son del año 2022 debido

a que al momento de la escritura de esta tesis aún no se publicaban las correspondientes al año 2023.

Tanto la tasa de mortalidad como la tasa de natalidad son dos parámetros que no son posibles determinar a través de los datos que nos fueron proporcionados para el estudio de la tuberculosis, se optó por este camino al ser más viable debido a la confianza que brinda el INEGI en su información publicada.

La base de datos referente a la tuberculosis contiene información de las personas de las que se sospechó tenía el contagio de la bacteria y después se descartó la infección, en nuestro caso el modelo no necesita esta información para su funcionamiento, por lo que necesitamos aplicar un filtro que descarte esta información, en consecuencia, nos quedamos con un total de 68 casos reportados de tuberculosis en toda la Mixteca. Con esta información aproximaremos algunos otros parámetros, por ejemplo, descubrimos que de los 68 casos registrados solo 60 adquirieron algún tratamiento a lo largo del 2023, por lo que, η nuestro parámetro de eficacia de adquisición de un tratamiento se calcularía como:

$$\eta = \frac{\frac{60}{52}}{68} = \frac{60}{3536},$$

de la misma forma podemos obtener a k que es la constante de eficacia del tratamiento. De los datos solo 56 son personas que no reingresaron a un tratamiento, por lo que esta constante sería:

$$k = \frac{56}{68},$$

por último δ la tasa de salida de los individuos tratados tiene que ser la diferencia entre la tasa de entrada η y la tasa de mortalidad μ , pues la cantidad de individuos tratados siempre es menor que la cantidad de individuos infectados. Luego se obtiene como:

$$\delta = \eta - \mu = \frac{60}{3536} - \frac{3934}{25179232} = 0.0168383086$$

Una vez hallados estos parámetros es importante que notemos que el único parámetro que no se puede obtener sencillamente de los datos es la tasa de contagio de los individuos susceptibles por contacto con las personas infectadas β , este parámetro se obtendrá a través de la paquetería *scipy.optimize*, en específico de la

función *minimize*, el cual implementará el método *Nelder-Mead* para ajustar este parámetro de forma que la curva generada se ajuste bien a los datos observados. El código esta en el anexo 1, por si quisiera revisarse.

Nuestro parámetro β entonces es:

$$\beta = 0.000000516298511.$$

Al mismo tiempo el código también genera una gráfica de predicción en los próximos 2 años del comportamiento de la enfermedad según el modelo:

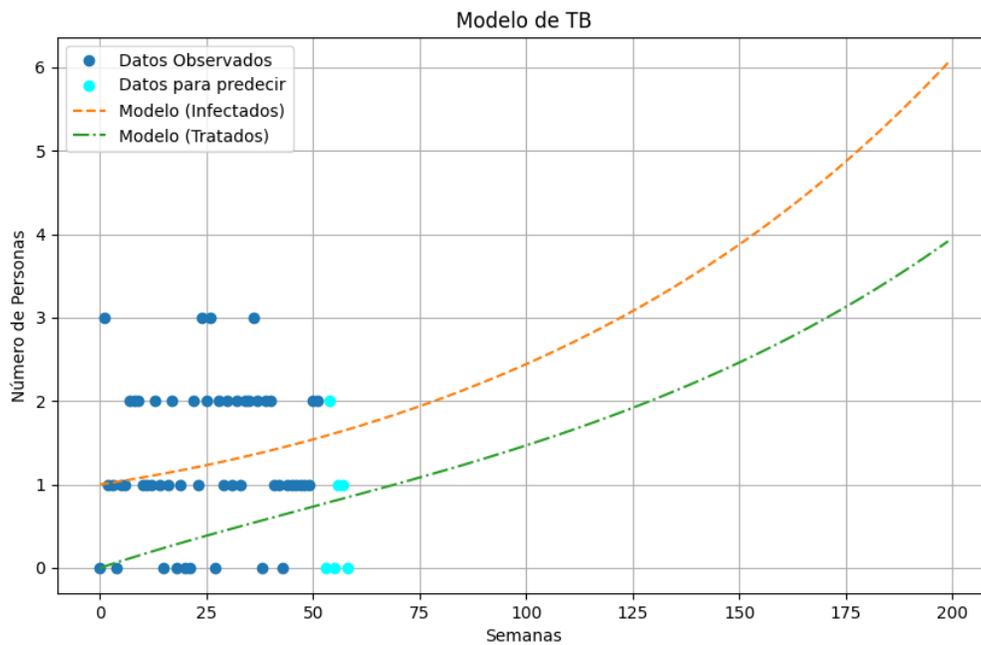


Figura 4.1: Gráfica del comportamiento del modelo frente a los datos observados y estimación a 200 semanas.

En la imagen anterior podemos observar puntos de distintos colores y curvas de diferentes colores, los puntos de color azul marino son los datos de casos confirmados del año 2023, mientras que los puntos color azul cian puro son los datos correspondientes a los casos confirmados en las primeras 6 semanas epidemiológicas reportadas en el año 2024, mientras que la curva de color naranja se refiere a

los casos esperados de personas infecciosas con tuberculosis a través del tiempo y la curva en color verde las personas en tratamiento a través del tiempo, notemos que el modelo predice que como máximo tendremos 6 casos en los próximos 2 años, un número bastante bajo para la población de estudio, sin embargo esto no quiere decir que el riesgo sea inexistente, por el contrario, recordemos que la tuberculosis tiene distintas etapas de contagio, y el verdadero problema se encuentra en las personas latentes, variable que en este modelo no es tomada en cuenta, dada la forma en como se encontraron los datos.

Para la sexta semana epidemiológica del año 2024 el modelo predice que tendremos entre 1 a 2 casos confirmados, y según los datos proporcionados para el año 2024, se tenía que la sospecha de una persona infectada, por lo que el modelo estaría prediciendo bastante bien a lo que sucede en la realidad.

Tomando la expresión encontrada para el \mathcal{R}_0 si sustituimos los parámetros calculados tenemos que $\mathcal{R}_0 = 0.000006982$, lo que quiere decir que en promedio una persona infecciosa contagia 7 personas en una población completamente susceptible de un millón de personas.

Por supuesto, este modelo es muy simple y aunque aproxima muy bien a los datos proporcionados por Jurisdicción Sanitaria no se apega del todo a la vida real, pues recordemos que existen más estados de infección, por lo que ahora aproximaremos los parámetros del modelo general propuesto en el capítulo 3 con datos publicados en la red para tratar de aproximar las distintas poblaciones del modelo y con esto darnos una idea de la situación actual de la dinámica de la infección en la Mixteca.

4.2. Simulaciones numéricas para el modelo general

Anteriormente encontramos resultados importantes con el modelo propuesto exclusivamente para los datos, sin embargo, ese modelo no representa en su totalidad la dinámica de contagio de la tuberculosis, puesto que, como hemos mencionado, deja fuera un compartimento importante, el cual nos dice la cantidad

de personas latentes a través del tiempo, pues son las personas que en el futuro desarrollarán esta enfermedad y se convertirán en infecciosos.

Dado que no podemos con los datos aproximar algunos parámetros importantes del modelo general, tendremos que recurrir a información publicada por otros investigadores que nos ayuden a aproximar de mejor manera estos parámetros, sin embargo, al hacer esto queremos recalcar que los resultados obtenidos tampoco reflejan exactamente la situación actual, solo es una aproximación a la situación de la Mixteca Oaxaqueña.

Recordemos pues el modelo general propuesto en el capítulo 3, que es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \beta SI - \xi_2 S + \xi_1 V + k\delta T - \mu S, \\
 \frac{dL}{dt} &= \beta IS + \theta I - \gamma L - \rho L - \mu L + \lambda_2, \\
 \frac{dI}{dt} &= \gamma L + (1 - k)\delta T - \theta I - \eta I - \mu I - \alpha I + \lambda_3, \\
 \frac{dT}{dt} &= \rho L + \eta I - \delta T - \mu T + \lambda_4, \\
 \frac{dV}{dt} &= \xi_2 S - \xi_1 V - \mu V + \lambda_5.
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

Con $\Lambda = r + \lambda_1$.

De los resultados anteriores sabemos que,

- $r = \frac{7533}{25179232}$,
- $\mu = \frac{3934}{25179232}$,
- $\eta = \frac{60}{3536}$,
- $k = \frac{56}{68}$,
- $\delta = \frac{3934}{25179232}$,
- $\beta = 0.000000516298511$.

Por lo que restaría encontrar aún a los parámetros $\xi_1, \xi_2, \lambda_1, \theta, \gamma, \rho, \lambda_2, \alpha, \lambda_3, \lambda_4$ y λ_5 .

Sin embargo, de los mismos datos podemos afirmar que $\alpha = 0$, pues no hay evidencia de muertes en el 2023 en la Mixteca Oaxaqueña, también se puede afirmar que $\rho = 0$ pues tampoco hay evidencia de que a los latentes se les aplique algún tratamiento. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2022 ([17]) la cobertura de vacunación en todo el país de la vacuna BCG era de un 78.5% de lo cuál podemos decir que el parámetro $\xi_2 = 0.785$, para el parámetro ξ_1 se encontró que la vacuna tarda 15 años en perder una gran efectividad contra la tuberculosis ([15]), por lo que nuestra tasa quedaría dada por $\xi_1 = \frac{1}{15}$ de acuerdo al análisis antes hecho en el capítulo 1. Los parámetros que no se encontraron se aproximarán usando los datos prestados por Jurisdicción Sanitaria, de nuevo se utilizó la paquetería *scipy.optimize*, con la función *minimize*, y el método *Nelder-Mead* para ajustarlos, de lo anterior se pudo determinar lo siguiente:

- $\theta = 1.32198156e - 01$
- $\gamma = 1.65464256e - 06$
- $\lambda_1 = 1.22302933e - 02$
- $\lambda_2 = 1.17162341e - 05$
- $\lambda_3 = 9.77573832e - 05$
- $\lambda_4 = 9.43061451e - 06$
- $\lambda_5 = 1.03643519e - 02$

Con estos parámetros calculados se gráfica el modelo y se deja correr el tiempo hasta la semana 200 para obtener una predicción de la situación en la Mixteca Oaxaqueña contemplando a las poblaciones de personas infectadas contagiosas y personas con tratamiento, lo que nos genera la siguiente gráfica:

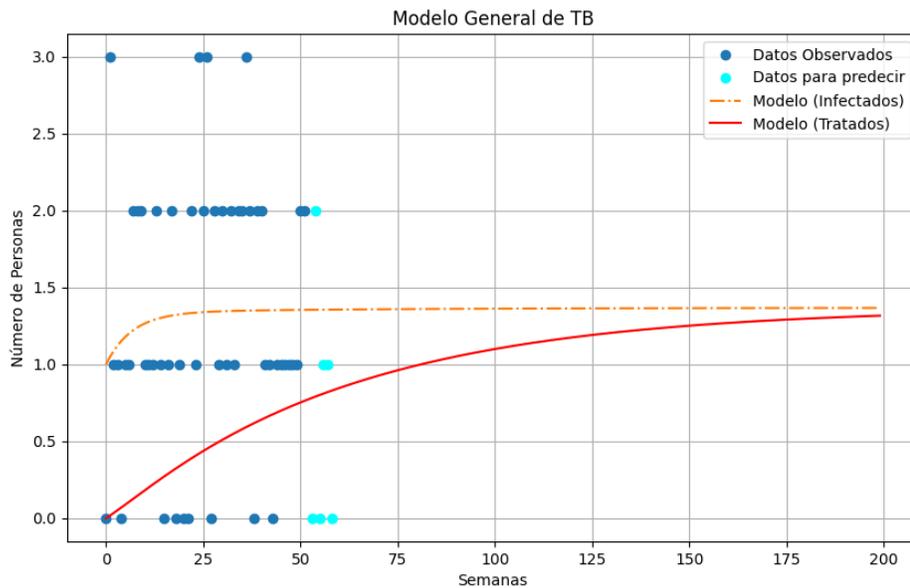


Figura 4.2: Gráfica del modelo general con los datos reales y predicción a las 200 semanas.

En la figura (4.2) podemos ver que la predicción nos dice que el número de infectados siempre estará cerca de 1, y que las personas en tratamiento de la misma manera también estarán cerca de 1, por lo que no supone un riesgo grande en los próximos años.

A comparación del modelo que se hizo exclusivo para los datos con el modelo general que se propuso al inicio del capítulo 3 podemos ver ciertas diferencias entre uno y otro, mientras que el modelo exclusivo para los datos dice que los casos de tuberculosis irán en crecimiento con el pasar de los años, el modelo general nos indica que los casos de infección se mantendrán estables y en un número pequeño, sin embargo, no quiere decir que haya una gran contradicción, puesto que ambos coinciden que los casos de infección no son motivo de preocupación pues el número es pequeño, siendo 7 el número máximo de contagios y esto en comparación con la gran cantidad de personas que habitan la región Mixteca es un número muy pequeño aún.

Lo anterior analizado no quiere decir que las personas puedan estar totalmente tranquilas, pues por las características propias de la enfermedad siempre existe la posibilidad de que empiece una pandemia en los próximos años.

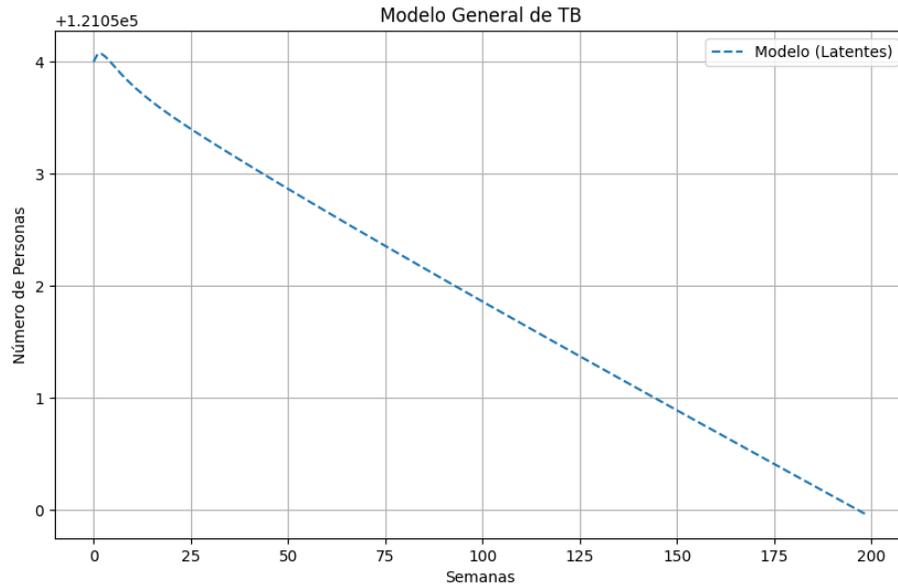


Figura 4.3: Gráfica de los latentes en el modelo general.

Como se puede ver en la figura (4.3) la cantidad de individuos latentes esta por encima de los 121000, con una pequeña disminución de tan solo 4 personas, lo que nos indica que existe un gran riesgo en los próximos años.

Como hemos visto en el capítulo de los preliminares el número reproductivo básico es una medida importante para el estudio de la dinámica de una enfermedad, por lo que ya calculados todos los parámetros el número reproductivo básico de la tuberculosis en la población de la Mixteca Oaxaqueña es:

$$\mathcal{R}_0 = 1 \times 10^{-8} = \frac{1}{100000000},$$

lo que nos dice que si nosotros introdujéramos una persona infecciosa a la población completamente susceptible de 100 millones de personas solo produciría una

nueva infección, esto a su vez nos indica que la enfermedad al menos en la Mixteca Oaxaqueña es de muy lento crecimiento.

Una vez encontrado los parámetros restantes y haber mostrado visualmente el comportamiento del modelo en los próximos años, restaría ver algunas simulaciones de escenarios posibles, para dejar la interpretación y decisión a las personas expertas en el área de la tuberculosis, para esto consideremos que el número de infecciosos hasta la última semana reportada es de 33 individuos, y 17 individuos en tratamiento; tomaremos las aproximaciones a la cantidad de individuos devuelta por el modelo, con 359356 personas vacunadas, 121053 individuos latentes y 587 personas susceptibles.

Primero haremos cambios en el parámetro η , este parámetro nos dice la salida de los infectados y su incorporación a un tratamiento, por lo que primero haremos que aumente, y después veremos el caso en el que baje para ver que cambios hay, esto nos genera la siguiente gráfica:

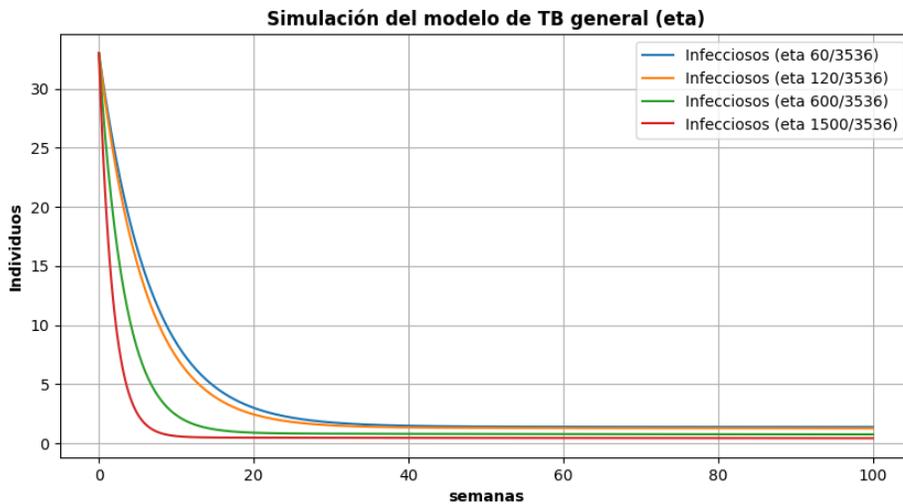


Figura 4.4: Incremento de η y visualización de los individuos infectados.

Lo que podemos ver en la imagen anterior es que entre más aumente este parámetro el promedio de personas infecciosas baja cercano al cero, el parámetro

original es $\frac{60}{3536}$, éste fue duplicado, quintuplicado y después tomamos un valor muy exagerado solo para observar su comportamiento, sin embargo, veamos que pasa con las personas en tratamiento.

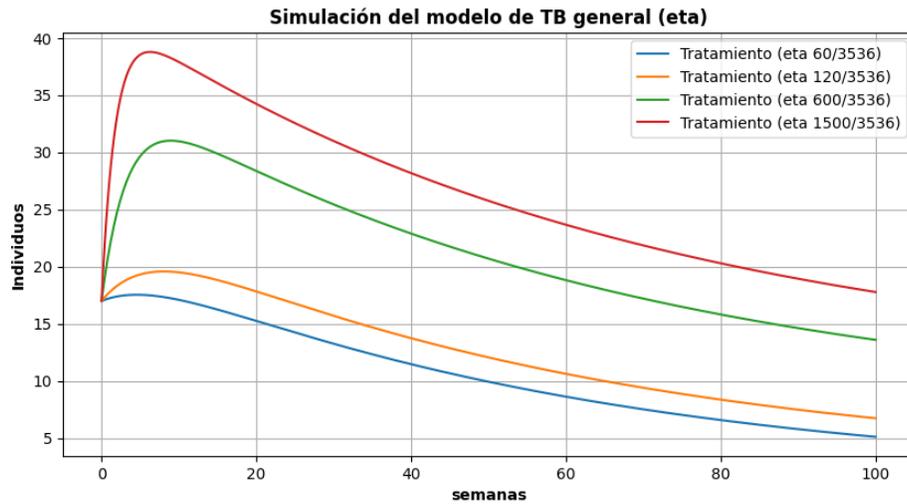


Figura 4.5: Incremento de η y visualización de los individuos en tratamiento.

La gráfica anterior nos indica que aunque la cantidad de personas infecciosas disminuye, la cantidad de personas que ingresan a tratamiento cada vez son más. Ahora probemos disminuyendo el parámetro η con respecto al encontrado en los datos, primero para las personas infecciosas, como se puede ver en la figura 4.6 al decrementar la tasa de adquisición de tratamiento de los infecciosos, los contagios en la población siguen comportándose de manera similar, incluso si le quitamos todo el tratamiento, esto puede deberse a que el número de encuentros efectivos entre susceptibles y contagiosos es muy pequeño.

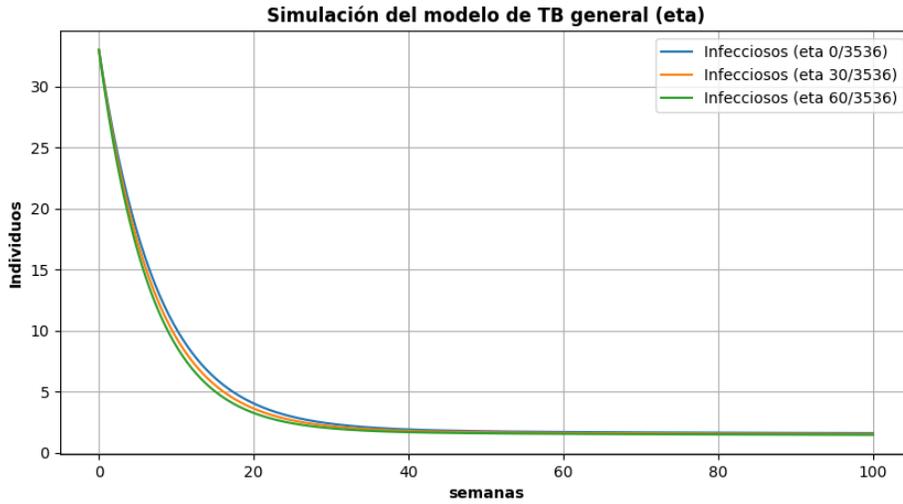


Figura 4.6: Decremento de η y visualización de los individuos infectados.

En el caso de los individuos que tienen un tratamiento estos también se comportan de manera similar, decrecen en los próximos años, como se puede ver en la Figura 4.7.

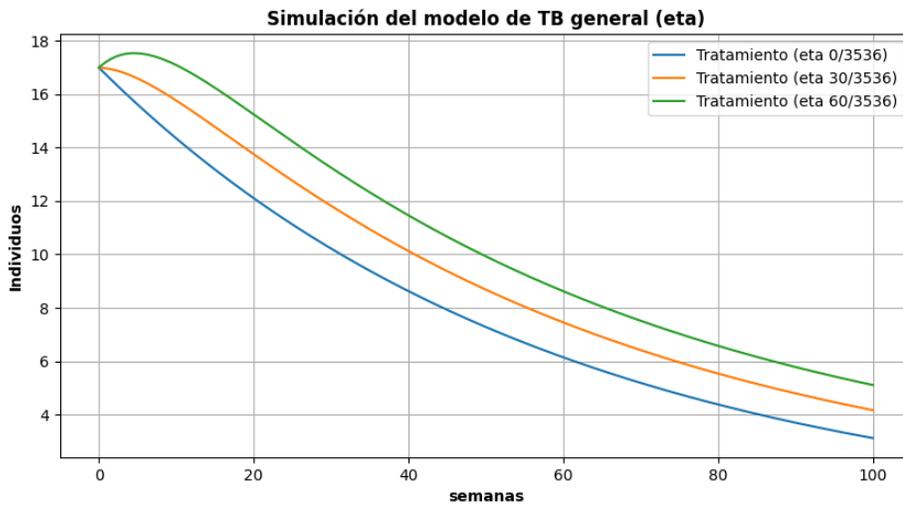


Figura 4.7: Decremento de η y visualización de los individuos en tratamiento.

Un parámetro importante en el modelo es γ nuestro parámetro que indica el tiempo promedio de una persona que esta contagiada con la bacteria y es latente antes de pasar a ser infecciosa, aunque este parámetro no es posible moverlo pues depende enteramente del crecimiento y desarrollo de la bacteria dentro del cuerpo humano es importante ver que pasa si este parámetro se mueve o se puede alterar, pues el tiempo de paso de ser latente a infeccioso depende también de el sistema inmune de las personas huéspedes de la bacteria, por lo que se puede hacer una reflexión si es posible ayudar al sistema inmune e inhibir el desarrollo de la bacteria por un tiempo mas prolongado.

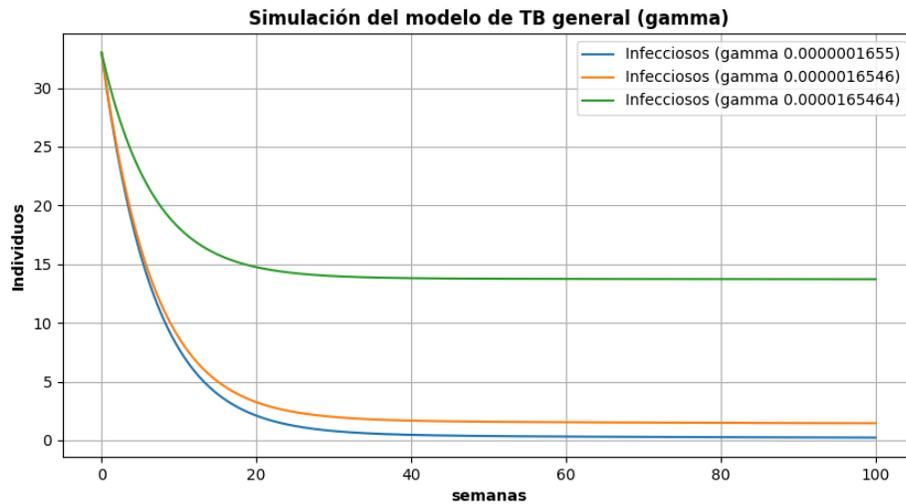


Figura 4.8: Variación del parámetro γ y curvas de simulación para los individuos infecciosos.

Con esta simulación podemos observar que mientras mas grande es este parámetro la cantidad de personas infecciosas aumenta, es decir, entre menos tiempo tenga una persona en estado latente, es mas factible que contagie a más personas, y entre mas pequeña se hace la tasa, la cantidad de personas infecciosas decrece mas rápido.

se logre una cobertura del 50 % la cantidad de individuos susceptibles aumenta por lo que una afectación en el número de infecciosos se vera reflejado con el paso de los años, contrario a que si se aumenta la cobertura de vacunación a un 80 %, como se puede apreciar en la Figura 4.10:

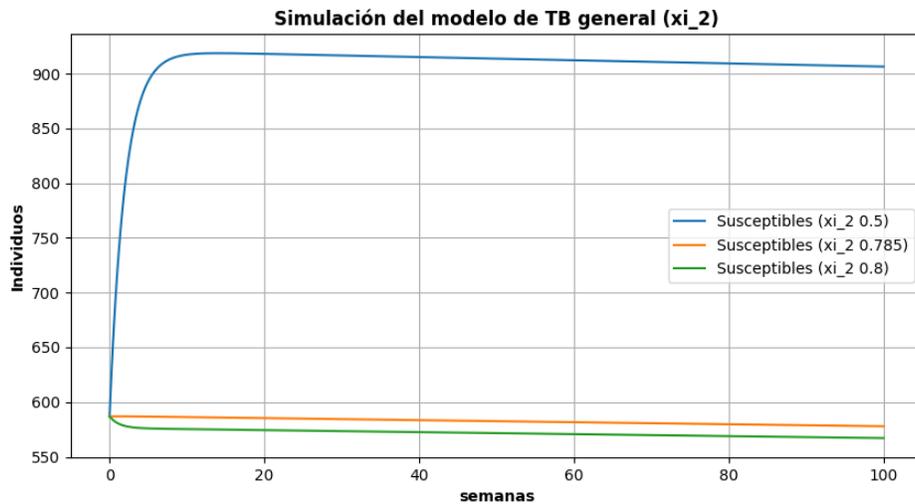


Figura 4.10: Movimiento de ξ_2 y visualización de los individuos susceptibles.

Esto nos hace ver que el peligro constante de que surja una pandemia es todavía más posible si la cobertura de vacunación continúa disminuyendo como se observó en lo reportado en el 2021 y 2022.

¿Qué pasa si aumentamos las tasas de adquisición de tratamiento tanto para latentes como para infecciosos? La respuesta a esta pregunta la resumimos en la Figura 4.11, donde le damos la posibilidad de tratamiento a las personas latentes, pensemos que le damos tratamiento a una persona por cada 1000 latentes que haya a la semana; es decir, $\rho = 0.00001$, en el caso de los infecciosos duplicaremos la cantidad de personas que pueden recibir un tratamiento por semana, es decir, $\eta = \frac{120}{3536}$:

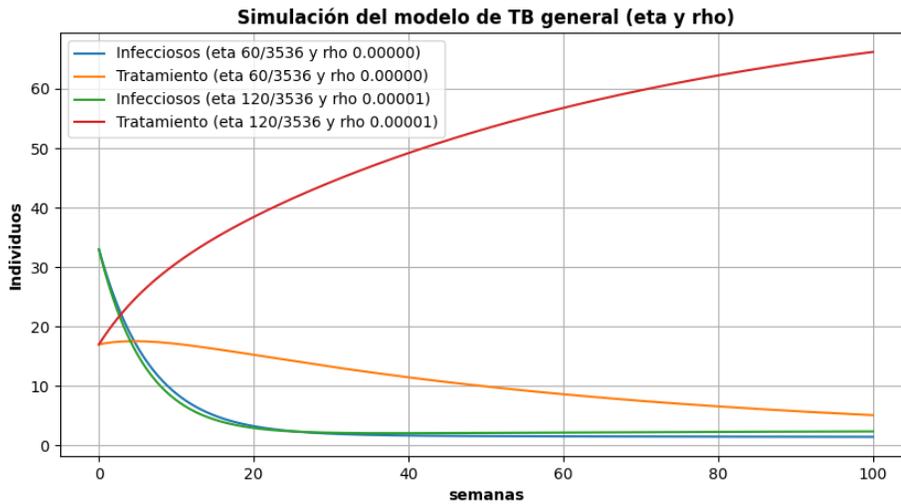


Figura 4.11: Simulación de las personas infecciosas y tratadas con la adquisición de más tratamiento para infecciosos y latentes.

Esto nos muestra que de hecho el número promedio de personas infecciosas se mantiene casi igual en ambos casos, sin embargo, también implica que más personas tienen que ingresar a tratamiento con el pasar del tiempo.

Conclusiones

Una vez terminado el análisis de los modelos y realizar las aproximaciones necesarias, pudimos encontrar los siguientes resultados importantes.

1. Los datos presentados por Jurisdicción Sanitaria aunque traen información valiosa sobre la enfermedad, no contempla características importantes para una modelación más acercada a la dinámica real de la población, queremos decir que no se considera una existencia de personas latentes en esta información lo que supone un gran reto a la hora de modelar este tipo de problemas.
2. En el modelo planteado para los datos se encontró que aunque la enfermedad va a seguir creciendo en los próximos años, esta no supone un riesgo importante a mediano plazo, pues el máximo de contagios en los próximos dos años solo será de a lo mas 7 enfermos en todo el año, que se considera relativamente bajo para una enfermedad tan peligrosa como lo es la tuberculosis.
3. En el mismo modelo planteado exclusivamente para los datos se halló que si una persona infectada con tuberculosis y que es infecciosa es introducida en una población de un millón de personas y convive con cada una de ellas, esta solo puede producir en promedio 7 nuevos infectados con tuberculosis, lo que también nos dice que el riesgo aunque es bajo, no se debe de descartar del todo que no exista una epidemia importante, pues recordemos que la dinámica del contagio de estas enfermedades sigue un comportamiento geométrico en cuanto al crecimiento se refiere.
4. El querer utilizar el modelo general planteado en el capítulo 3 presentó un gran reto, pues no existe esta información en los datos proporcionados por Jurisdicción Sanitaria que nos ayudara a encontrar algunos parámetros

importantes, por lo que se tuvo que optar por buscar información en la red que sustentara estos parámetros, pero que no representan del todo a la población de la Mixteca.

5. Con el modelo general y de nuevo utilizando los datos logramos aproximar algunos parámetros tales que no se pueden deducir de otra información, con esto se encontró que el número promedio de infecciosos a través del tiempo se mantendrá cercano a 1 todo el tiempo, por lo que tampoco supone un gran riesgo en la población.
6. Al hacer las simulaciones, encontramos que en los próximos años se mantendrán las infecciones y que no es posible llevarla a cero a menos que se ataque el problema principal como es el tiempo de paso de latentes a infecciosos, y el incremento de la tasa de adquisición de tratamiento de las personas infecciosas.
7. Considerando que en un modelo basado en un sistema de ecuaciones diferenciales promedia los encuentros efectivos y no toma en cuenta la espacialidad que este fenómeno requiere, si nos ilustra la dinámica de la infección por tuberculosis y nos sugiere los cambios a realizar para una disminución del riesgo que existe en el área estudiada, a futuro se podría optar por un modelo que este basado en otra área de las matemáticas y que considere la espacialidad, lo que nos daría mejores resultados y más información de como se contagia la población dependiendo de su lugar de residencia, cosa que se podría tratar en otro trabajo a futuro.

Bibliografía

- [1] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (USA). (2016) Tuberculosis (TB) - Español. <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/tbinfectiondisease.htm>.
- [2] Centro de Copiado JK (2016) Bacillus de Calmette y Guérin [Figura]. Recuperado de <https://centrodecopiadojk.blogspot.com/2016/04/bacillus-de-calmette-y-guerin.html>
- [3] Choisy, Marc and Guégan, Jean-François and Rohani, Pejman. (2007) Mathematical modeling of infectious diseases dynamics. *Encyclopedia of infectious diseases: modern methodologies*. 379. John Wiley and Sons Inc Hoboken
- [4] Delgado-Moya, Erick and Pietrus, Alain.(2022) Control óptimo de orden fraccionario para un modelo de eficacia del tratamiento de la tuberculosis con presencia de VIH/Sida y diabetes. *Revista de Matemática: Teoría y Aplicaciones*, 29(10): 177-223.
- [5] Diekmann, Odo and Heesterbeek, Johan Andre Peter and Metz, Johan AJ.(1990) On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*. 28:365–382. Springer.
- [6] Dylan Aragón, M.D. (2020) ¿Cómo se diagnostica la tuberculosis? [Figura]. Recuperado de <https://medicinabasica.com/como-se-diagnostica-la-tuberculosis>
- [7] Dorronsoro, I and Torroba, L. (2007) Microbiología de la tuberculosis. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 30:67–85.
- [8] Health Jade Team (2016) Bacillus de Calmette y Guérin [Figura]. Recuperado de <https://healthjade.net/tuberculosis-test/>

- [9] Instituto Nacional de Estadística y Geografía.(s.f.) Censo de Población y Vivienda 2020, <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/>. Revisado el 20 de junio de 2024.
- [10] Instituto Nacional de Estadística y Geografía.(s.f) Información de Mexico para niños, <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/oax/poblacion/>. Revisado el 20 de junio de 2024.
- [11] Instituto Nacional de Estadística y Geografía.(s.f) Mortalidad, <https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad/#tabulados>. Revisado el 20 de junio de 2024.
- [12] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (s.f) Natalidad y fecundidad, <https://www.inegi.org.mx/temas/natalidad/#tabulados>. Revisado el 20 de junio de 2024.
- [13] Juan Carlos Cartes Parra. (2013) Breve historia de la tuberculosis. *Revista médica de costa rica y centroamerica*, 70(605):145–150.
- [14] Liu, Luju and Zhao, Xiao-Qiang and Zhou, Yicang. (2010) A tuberculosis model with seasonality. *Bulletin of Mathematical Biology*, 72(4):931–952.
- [15] Martinez, Leonardo and Cords, et all. (2022) Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 10(9):e1307–e1316.
- [16] Medline Plus. Tuberculosis. (s.f.) <https://medlineplus.gov/spanish/tuberculosis.html>. 05 de noviembre de 2023.
- [17] Mongua-Rodríguez N, Delgado-Sánchez G, Ferreira-Guerrero E, Ferreyra-Reyes L, Martínez-Hernández M, Canizales-Quintero S, Téllez-Vázquez NA, García-García L. Cobertura de vacunación en niños, niñas y adolescentes en México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 15 de junio de 2023 [citado 3 de julio de 2024];65:s23-s33. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/14790>
- [18] Murray, J.D.(2002) *Mathematical biology. I. An introduction interdisciplinary applied mathematics*. Vol 17. Springer.

- [19] Oaxaca mío.(2016) Reseña histórica de Huajuapán de León, <https://www.oaxaca-mio.com/huajuapan/historia.html>. Revisado el 05 de octubre de 2023.
- [20] OMS.(2023) Tuberculosis, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
- [21] Roberto, BE. (2020) Tuberculosis. ¿ Es la pandemia ignorada. *Revista Mexicana de Patología Clínica y medicina de laboratorio*. 93–112.
- [22] Schaefer, Helmut H (1974) Banach lattices. Springer.
- [23] Secretaria de salud. Tuberculosis. (2023) <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis>.
- [24] Sepúlveda Ávila, Arlette.(2020) Estudio analítico y numérico de un modelo matemático para la tuberculosis con recaída.Repositorio Digital - Sistema de Bibliotecas Universidad del Bio-Bio (SIBUBB).
- [25] Tatiana and Arias-Castro, et all. (2023) Modelo matemático para la dinámica de la tuberculosis considerando latentes de bajo riesgo. *Revista Científica*, 47(2):138-154.
- [26] Tilahun, Getachew Teshome and Belachew, Melisew Tefera and Gebrelassie, Zinabu. (2020) Stochastic model of tuberculosis with vaccination of newborns. *Advances in Difference Equations* 2020(1):658. Springer
- [27] Van den Driessche, Pauline and Watmough, James.(2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*. 180(1-2):29–48. Elsevier.
- [28] Velasco, Anaximandro Gómez and Torres, Carmen Amelia Molina and Cabrera, Lucio Vera and Alern, Alíed Bencomo and Jiménez, Sergio G Muñoz and Pérez, Héctor Javier Sánchez and Marroquín, Cristina Gordillo and Solís, Christian D Córdova and Ríos, Natán Enríquez and Ovilla, Dorian Buridán Nuñez and others.(2023) Diversidad genética del Complejo de Mycobacterium tuberculosis: implicaciones clínicas y epidemiológicas. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 26:1–13.

- [29] Villareal, Luis Enrique (2020) Tuberculosis, una infección a través de la historia [Figura]. Recuperado de <https://www.doctoraki.com/blog/bienestar-y-salud/dia-mundia-de-la-tuberculosis-que-es-y-como-se-trata/>
- [30] World Health Organization (2023) Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Apéndice A

Programa en Python para estimación de parámetros del modelo particular para los datos disponibles

En este apéndice se incluye el código que se utiliza para determinar los parámetros que no son posibles determinar directamente de los datos, además incluye una predicción hasta las 200 semanas.

```
1 import numpy as np
2 from scipy.integrate import odeint
3 import matplotlib.pyplot as plt
4 from scipy.optimize import minimize
5
6 # Se definen las ecuaciones diferenciales del modelo
7 def model(y, t, fixed_params, beta):
8     S, I, T = y
9     r, mu, k, eta, delta = fixed_params
10
11     dSdt = r - beta * S * I + k * delta * T - mu * S
12     dIdt = beta * S * I + (1 - k) * delta * T - (mu + eta) * I
13     dTdt = eta * I - (delta + mu) * T
```

APÉNDICE A. PROGRAMA EN PYTHON PARA ESTIMACIÓN DE
PARÁMETROS DEL MODELO PARTICULAR PARA LOS DATOS

109

DISPONIBLES

```
14     return [dSdt, dIdt, dTdt]
15
16
17 # Definimos la funcion de error cuadratico medio (MSE)
18 def mse(beta, fixed_params, y_observed, t):
19     y_predicted = odeint(model, initial_conditions, t, args=
20         (fixed_params, beta[0]))
21     errors = (y_predicted[:, 1] - y_observed) ** 2
22     return np.mean(errors)
23
24 # Valores iniciales (condiciones iniciales)
25 S0 = 484215
26 I0 = 1
27 T0 = 0
28 initial_conditions = [S0, I0, T0]
29
30 # Datos observados del 2023
31 t = np.arange(0, 52)
32 y_observed = np.array([0, 3, 1, 1, 0, 1, 1, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 2,
33 1, 0, 1, 2, 0, 1, 0, 0, 2, 1, 3, 2, 3, 0, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 2, 2,
34 3, 2, 0, 2, 2, 1, 1, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 2])
35 y_prediction = np.array([0, 2, 0, 1, 1, 0])
36 t_prediction = np.array([53, 54, 55, 56, 57, 58])
37
38 # Valores conocidos de los parametros
39 mu = (3934/52) / 484216
40 r = (7533/52) / 484216
41 k = 56 / 68
42 eta = (60/52) / 68
43 delta = eta - mu
44 fixed_params = [r, mu, k, eta, delta]
45
46 # Estimacion inicial de los valores de los parametros faltantes
47 beta = 1/484216
48 initial_variable_params = [beta]
49
```

```
50 # Realiza el ajuste de curva para encontrar
51 # los valores de los parametros faltantes
52 result = minimize(mse, initial_variable_params, args=
53 (fixed_params, y_observed, t), method='Nelder-Mead')
54 optimized_variable_params = result.x
55 print("Parametro optimizado (beta):", optimized_variable_params)
56
57 # Datos observados del 2024
58 t_extended = np.arange(0, 200)
59
60 # Soluciona el modelo con los parametros encontrados hasta 2023
61 y_fit_extended = odeint(model, initial_conditions, t_extended,
62 args=(fixed_params, optimized_variable_params[0]))
63
64 # Grafica los datos y el modelo
65 plt.figure(figsize=(10, 6))
66 plt.plot(t, y_observed, 'o', label='Datos Observados')
67 plt.plot(t_prediction, y_prediction, 'o', color='cyan',
68 label='Datos para predecir')
69 plt.plot(t_extended, y_fit_extended[:, 1], label='Modelo
70 (Infectados)', linestyle='--')
71 plt.plot(t_extended, y_fit_extended[:, 2], label='Modelo
72 (Tratados)', linestyle='-.')
73 plt.xlabel('Semanas')
74 plt.ylabel('Numero de Personas')
75 plt.legend()
76 plt.grid()
77 plt.title('Modelo de TB')
78 plt.show()
79
```


Apéndice B

Programa en Python para estimación de parámetros del modelo general para los datos disponibles

En este apéndice se incluye el código que se utiliza para determinar los parámetros que no son posibles determinar directamente de los datos para el modelo general de tuberculosis, además incluye una predicción hasta las 200 semanas.

```
1 import numpy as np
2 from scipy.integrate import odeint
3 import matplotlib.pyplot as plt
4 from scipy.optimize import minimize
5
6 # Se definen las ecuaciones diferenciales del modelo
7 def model(y, t, fixed_params, variable_params):
8     S, L, I, T, V = y
9     r, delta, mu, eta, k, beta, xi1, xi2, alpha = fixed_params
10    lambda1, lambda2, lambda3, lambda4, lambda5,
11    gamma, theta= variable_params
12
13    dSdt = r+lambda1-beta*S*I-xi2*S+xi1*V+k*delta*T-mu*S
```

APÉNDICE B. PROGRAMA EN PYTHON PARA ESTIMACIÓN DE
PARÁMETROS DEL MODELO GENERAL PARA LOS DATOS

```
106
14 dLdt = beta*S*I+theta*I-gamma*L-rho*L+lambda2
15 dIdt = gamma*L+(1 - k)*delta*T-(theta+mu+eta+alpha)*I+lambda3
16 dTdt = rho*L+eta*I-(delta + mu)*T+lambda4
17 dVdt = xi2*S-xi1*V-mu*V+lambda5
18
19 return [dSdt, dLdt, dIdt, dTdt, dVdt]
20
21 # Se define la función de error cuadrático medio (MSE)
22 def mse(variable_params, fixed_params, y_observed, t):
23     y_predicted = odeint(model, initial_conditions, t,
24     args=(fixed_params, variable_params))
25     errors = (y_predicted[:, 2] - y_observed) ** 2
26     return np.mean(errors)
27
28 # Valores iniciales (condiciones iniciales)
29 S0 = 363162
30 L0 = 121054
31 I0 = 1
32 T0 = 0
33 V0 = 0
34 initial_conditions = [S0, L0, I0, T0, V0]
35
36 # Datos observados hasta 2021
37 t = np.arange(0, 52)
38 y_observed = np.array([0, 3, 1, 1, 0, 1, 1, 2, 2, 2, 1, 1, 1,
39 2, 1, 0, 1, 2, 0, 1, 0, 0, 2, 1, 3, 2, 3, 0, 2, 1, 2, 1, 2, 1,
40 2, 2, 3, 2, 0, 2, 2, 1, 1, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 2])
41 y_prediction = np.array([0, 2, 0, 1, 1, 0])
42 t_prediction = np.array([53, 54, 55, 56, 57, 58])
43
44 # Valores conocidos de los parámetros
45 alpha = 0
46 rho = 0
47 gamma = 0.25
48 xi2 = 0.785
49 xi1 = 1/780
```

```
50 beta = 0.000000516298511
51 mu = (3934 / 52) / 484216
52 r = (7533 / 52) / 484216
53 k = 56 / 68
54 eta = (60 / 52) / 68
55 delta = eta - mu
56 # Estimacion inicial de los valores de los parametros faltantes
57 theta = 0.1
58 lambda1 = 0.01
59 lambda2 = 0.00001
60 lambda3 = 0.0001
61 lambda4 = 0.00001
62 lambda5 = 0.01
63
64 fixed_params = [r, delta, mu, eta, k, beta, xi1, xi2, alpha]
65 variable_params_initial = [lambda1, lambda2, lambda3,
66 lambda4, lambda5, gamma, theta]
67
68 # Realiza el ajuste de curva para encontrar los valores de los
69 #parámetros faltantes
70 result = minimize(mse, variable_params_initial, args=(
71 fixed_params, y_observed, t), method='Nelder-Mead')
72 optimized_variable_params = result.x
73 print("Parámetros optimizados:", optimized_variable_params)
74
75
76 # Datos observados hasta 2021 (sin incluir el dato de 2022)
77 t_extended = np.arange(0, 200)
78
79 # Soluciona el modelo con los parámetros encontrados hasta 2021
80 y_fit_extended = odeint(model, initial_conditions, t_extended,
81 args=(fixed_params, optimized_variable_params))
82
83 # Grafica los datos y el modelo
84 plt.figure(figsize=(10, 6))
85 plt.plot(t, y_observed, 'o', label='Datos Observados')
```

APÉNDICE B. PROGRAMA EN PYTHON PARA ESTIMACIÓN DE
PARÁMETROS DEL MODELO GENERAL PARA LOS DATOS

```
108
DISPONIBLES
86 plt.plot(t_prediction, y_prediction, 'o', color='cyan',
87 label='Datos para predecir')
88 #plt.plot(t_extended, y_fit_extended[:, 1], label=
89 #'Modelo (Latentes)', linestyle='--')
90 plt.plot(t_extended, y_fit_extended[:, 2],
91 label='Modelo (Infectados)', linestyle='-.')
92 plt.plot(t_extended, y_fit_extended[:, 3], color='red' ,
93 label='Modelo (Tratados)', linestyle='-')
94 plt.xlabel('Semanas')
95 plt.ylabel('Número de Personas')
96 plt.legend()
97 plt.grid()
98 plt.title('Modelo General de TB')
99 plt.show()
100 print('Numero final de Susceptibles', y_fit_extended[57, 0])
101 print('Numero final de Latentes', y_fit_extended[57, 1])
102 print('Numero final de Infecciosos', y_fit_extended[57, 2])
103 print('Numero final de Tratados', y_fit_extended[57, 3])
104 print('Numero final de Vacunados', y_fit_extended[57, 4])
105
```

Apéndice C

Código para obtener las simulaciones del modelo general para los datos disponibles

En este apéndice agregamos el código en Python que se encargó de mostrarnos las simulaciones de los distintos escenarios que se ilustraron en el capítulo 4.

```
1 import matplotlib.pyplot as plt
2 import numpy as np
3 from scipy.integrate import odeint
4 alpha = 0
5 rho = 0 #0
6 gamma = 1.65464256e-06 #1.65464256e-06
7 xi2 = 0.785 #0.785
8 xi1 = 1/780 #1/780
9 beta = 0.000000516298511 #0.000000516298511
10 mu = (3934 / 52) / 484216
11 r = (7533 / 52) / 484216
12 k = 56 / 68 ##56 / 68
13 eta = (60/ 52) / 68 #(60/52)/68
14 delta = eta - mu
15 theta = 1.32198156e-01
16 lambda1 = 1.22302933e-02
17 lambda2 = 1.17162341e-05
```

APÉNDICE C. CÓDIGO PARA OBTENER LAS SIMULACIONES DEL
110 MODELO GENERAL PARA LOS DATOS DISPONIBLES

```
18 lambda3 = 9.77573832e-05
19 lambda4 = 9.43061451e-06
20 lambda5 = 1.03643519e-02
21 S0 = 586.925959326813
22 L0 = 121052.72305533514
23 I0 = 33
24 T0 = 17
25 V0 = 359356.6212199194
26 TF=100
27
28 # Definir el modelo
29 def SLITV(X, t=0):
30     S=X[0]
31     L=X[1]
32     I=X[2]
33     T=X[3]
34     V=X[4]
35     dSdt = r+lambda1-beta*S*I-xi2*S+xi1*V+k*delta*T-mu*S
36     dLdt = beta*S*I+theta*I-gamma*L-rho*L+lambda2
37     dIdt = gamma*L+(1-k)*delta*T-(theta+mu+eta+alpha)*I+lambda3
38     dTdt = rho*L+eta*I-(delta+mu)*T+lambda4
39     dVdt = xi2*S-xi1*V-mu*V+lambda5
40     return [dSdt, dLdt, dIdt, dTdt, dVdt]
41 t = np.linspace(0,TF,500)
42 X0 = [S0,L0,I0, T0, V0]
43 #SOL = odeint(SLITV,X0,t) # RESUELVE EL SISTEMA DE EDO
44 # PLOTEAR
45 #plt.figure(figsize=(10,5))
46 #S = SOL[:,0]
47 #L= SOL[:,1]
48 #I = SOL[:,2]
49 #T = SOL[:,3]
50 #V = SOL[:,4]
51 #plt.plot(t,S,color="blue", label="Susceptibles")
52 #plt.plot(t,L,color="red", label="Latentes")
53 #plt.plot(t,I,color="green", label="Infecciosos (eta 60/3536)")
```

```

54 #plt.plot(t,T,color="orange", label="Tratamiento (eta 60/3536)")
55 #plt.plot(t,V,color="cyan", label="Vacunados")
56
57
58 # Crea un figure y ejes
59 fig, ax = plt.subplots(figsize=(10, 5))
60
61 # Lista de valores de los parametros
62 eta_values = [60/3536, 120/3536]
63 #gamma_values=[1.65464256e-07, 1.65464256e-06, 1.65464256e-05]
64 rho_values=[0, 0.00001]
65 #xi2_values=[0.5, 0.785, 0.8]
66 i=0
67
68 #Aqui hay que cambiar la variable de dominio y el conjunto de la
69 #variable
70 # Iterar sobre los valores de eta y graficar
71 for rho in rho_values:
72     eta=eta_values[i]
73     t = np.linspace(0, TF, 500)
74     SOL = odeint(SLITV, X0, t)
75
76     # Extrae los datos
77     I = SOL[:, 2]
78     T = SOL[:, 3]
79     S = SOL[:, 0]
80     # Grafica con etiquetas adecuadas
81     ax.plot(t, I, label=f"Infeciosos (eta {eta*3536:.0f}/3536
82     y rho {rho:.5f})")
83     ax.plot(t, T, label=f"Tratamiento (eta {eta*3536:.0f}/3536
84     y rho {rho:.5f})")
85     #ax.plot(t, I, label=f"Infeciosos (gamma {gamma:.10f})")
86     #ax.plot(t, T, label=f"Tratamiento (eta {eta*3536:.0f}/3536)")
87     #ax.plot(t, I, label=f"Infeciosos (rho {rho:.6f})")
88     #ax.plot(t, T, label=f"Tratamiento (rho {rho:.6f})")
89     #ax.plot(t, S, label=f"Susceptibles (xi_2 {xi2})")

```

112 APÉNDICE C. CÓDIGO PARA OBTENER LAS SIMULACIONES DEL
MODELO GENERAL PARA LOS DATOS DISPONIBLES

```
90     i=i+1
91     # Personaliza el gráfico
92     #Si es necesario cambia las etiquetas con el nombre de la
93     #variable de interes.
94     ax.set_title("Simulación del modelo de TB general (eta y rho)",
95     fontweight="bold")
96     ax.set_xlabel("semanas", fontweight="bold")
97     ax.set_ylabel("Individuos", fontweight="bold")
98     ax.legend()
99     ax.grid(True)
100
101     plt.show()
102
103
```