



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO

UNIDAD ACADÉMICA DE MATEMÁTICAS

**DINÁMICA DE TRANSMISIÓN DEL DENGUE
CLÁSICO: INTRODUCIENDO MOSQUITOS
GENÉTICAMENTE MODIFICADOS**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN
CIENCIAS MATEMÁTICAS

PRESENTA:

C. JAIR DE JESÚS PINEDA PINEDA

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS HERNÁNDEZ
GÓMEZ

COASESOR: DRA. MARCELA FERRARI ESCOLÁ

*Dedicado a mi Familia y Esposa que me brindaron su apoyo incondicional en
mi formación académica.*

Agradecimientos

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mi familia por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A mi abuela Ramona Morales (QEP) por haberme impulsado y apoyado en todo momento desde mi infancia, adolescencia y juventud.

Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo al Dr. Juan Carlos Hernández Gómez, por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad. A la Dra. Marcela Ferrari Escolá y el Dr. José María Sigarreta Almira que a pesar de su ajetreada vida le dedicaron parte de su tiempo a este proyecto. A mis compañeros de clase y amigos, por su apoyo y compañía en esas noches en vela para alcanzar nuestras metas, por todos los momentos que pasamos juntos, por las tareas que juntos realizamos y por todas las veces que me explicaron, gracias. Por la confianza que en mí depositaron.

A Marisol por ser una parte muy importante de mi vida por el apoyo recibido desde el día que la conocí por ser más que una amiga, novia y esposa, por ser mi cómplice y mi apoyo. Por toda la paciencia en esos momentos difíciles. Por todos los consejos y el apoyo recibido en los momentos difíciles de la vida.

Resumen

Uno de los problemas mas grandes que ha enfrentado la humanidad son las epidemias provocadas por enfermedades infecciosas, estudiaremos una de las enfermedades infecciosas transmitida por vectores que dada su denominación es un gran problema de salud pública, se propone estudiar la dinámica de transmisión del virus del dengue.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), la epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes.

La epidemiologia estudia la evolución de una epidemia a travez del tiempo, con el objetivo de predecir su comportamiento. Así, entonces se analiza la enfermedad para asi poder desarrollar acciones de prevención y erradicación.

El modelo matemático de epidemias consiste en el uso del lenguaje y herramientas matemáticas para explicar y predecir el comportamiento de agentes infecciosos y potencialmente dañinos a poblaciones humanas o animales. Los modelos matemáticos son una herramienta no tanto para resolver problemas muy complicados, pero si son una herramienta muy útil, la veracidad del modelo sera tan buena, como tan buenos y verídicos sean los datos a utilizar, es decir, que tan cerca de la realidad estamos. El análisis y la interpretación correcta de los resultados obtenidos del modelo lo harán confiable si al ser cotejado con resultados obtenidos con anterioridad las predicciones obtenidas sean similares y siga siendo válido conforme van existiendo nuevos datos.

Los modelos matemáticos pueden ayudarnos a predecir el curso de una epidemia dentro de una población, nos proporcionan herramientas para determinar valores umbrales, los cuales nos van a ayudar a determinar bajo que condiciones es latente o no, el brote de una epidemia.

Nuestro modelo a considerar es:

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu N - \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu S \\
 \dot{I} &= \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu I - kI \\
 \dot{R} &= kI - \mu R \\
 \dot{M}_S &= \alpha(1 - \xi)M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I \\
 \dot{M}_I &= \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I
 \end{aligned}$$

para describir la dinámica del mosquito transmisor del Dengue Clásico.

Se realiza el estudio analítico del modelo planteado linealizando alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad, con la ayuda la matriz de la siguiente generación se calcula el numero reproductivo básico R_0 , que se define como el número promedio de infecciones causadas por individuo infeccioso cuando éste es introducido en una población totalmente susceptible.

Con la definición anterior, no es difícil ver que si $R_0 > 1$ los individuos infecciosos al inicio de la enfermedad incrementarán el número de nuevas infecciones, es decir, se producirá un brote epidémico, y en el caso contrario $R_0 < 1$ los individuos enfermos serán, como población, poco eficientes como transmisores y la enfermedad acabará por desaparecer. Si $R_0 = 1$ cada individuo infeccioso simplemente se reemplazará a sí mismo y no se producirá un brote epidémico

Índice general

Agradecimientos	II
Resumen	III
Lista de figuras	VII
1. Introducción	1
1.1. Dengue	2
1.1.1. Estadísticas Actuales	3
1.1.2. Transmisión	5
1.1.3. Características	5
1.1.4. Tratamiento	6
1.1.5. Inmunización	6
1.1.6. Dengue en México	7
1.2. Epidemiología Matemática	8
1.2.1. Kermack-McKendrick (1927)	9
2. Planteamiento del Modelo	13
2.1. Crecimiento Poblacional	13
2.2. Población de vectores y vectores genéticamente modificados (VGM)	14
2.3. Planteando el Modelo	15
2.4. Análisis del Sistema	20
3. Análisis de los puntos de equilibrio	22
3.1. Análisis de estabilidad del punto de equilibrio libre de enfermedad	24
3.1.1. Matriz de la siguiente generación.	25
4. Simulaciones	28
4.1. Estimación de Tasas	28
4.2. Simulaciones	30
5. Conclusiones	39

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	VI
6. Apéndice A	43
6.1. Sistemas Dinámicos	43
6.1.1. Espacio de estados	43
6.1.2. Tiempo	43
6.1.3. Operador de Evolución	44
6.1.4. Definición de un sistema dinámico	44
6.1.5. Órbitas y retrato fase	44
6.2. Ecuaciones diferenciales y sistemas dinámicos	45
Bibliografía	47

Índice de figuras

1.1. Ciclo de vida del <i>Aedes aegypti</i>	3
1.2. Áreas de riesgo de transmisión del dengue 2006	4
2.1. Representación de la ecuación 2.2 para diferentes valores de k	14
4.1. Huéspedes y vectores con $I(t), M_I(t) = 0$	30
4.2. Huéspedes.	31
4.3. Vectores	31
4.4. Huéspedes	32
4.5. Vectores	32
4.6. Huéspedes	33
4.7. Vectores	33
4.8. Huéspedes con tasa de infección chica	34
4.9. Vectores con tasa de infección chica	34
4.10. Huéspedes	35
4.11. Vectores	35
4.12. Huéspedes	36
4.13. Vectores	36
4.14. Huéspedes	37
4.15. Vectores	38

Capítulo 1

Introducción

En el transcurso de la historia de la humanidad las enfermedades infecciosas han sido un problema de salud pública que afectan no sólo a quienes las padecen, sino a la sociedad en su conjunto y a los gobiernos de ésta. Muchas de estas enfermedades pueden desencadenar brotes epidémicos; una epidemia es una enfermedad que se propaga durante un cierto periodo de tiempo en una zona geográfica determinada y que afecta de manera simultánea a un gran número de personas y llegan de poner en riesgo la estabilidad social, económica y de gobierno. En otras palabras, se considera que una enfermedad es epidémica cuando el número de infectados es creciente.

En ocasiones las enfermedades infecciosas son endémicas, es decir, siempre están presentes afectando a un número reducido de individuos en una región determinada.

Si la epidemia se esparce por más países se le denomina pandemia y, como lo hemos mencionado, cuando la epidemia se mantiene en una misma zona durante un periodo de tiempo prolongado se convierte en endemia. Este es el caso de la malaria o paludismo en varios países africanos. El paludismo es causado por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmiten a las personas por la picadura de un vector infectado, el mosquito *Anopheles* (en epidemiología y ecología se llama vector a un mecanismo, generalmente un organismo, que transmite un agente infeccioso o infestante desde los individuos afectados a otros que aún no portan ese agente). De las cinco especies de parásitos que provocan el paludismo en el ser humano, la más mortífera es *Plasmodium falciparum*

El paludismo es causado por el protozoo del género *Plasmodium*, del cual se han identificado alrededor de 150 especies, pero solo cuatro tienen relevancia epidemiológica para el humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*. Se estima que existen zonas de riesgo de transmisión de paludismo en más de 107 países y aproximadamente 3.3 millones de personas habitan en zonas de riesgo de transmisión; asimismo, se considera que hay entre 350 y 500 millones

de episodios de paludismo clínico por año, la mayoría causados por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*; y 2.2 millones de muertes por año. *Plasmodium falciparum* es la causa de más de un millón de defunciones anuales, siendo una gran cantidad de ellas niños menores de cinco años.

El trabajo de Sir Ronald Ross sobre la malaria ha sido de gran importancia, tan es así que en 1902 obtuvo el Premio Nobel en medicina por descubrir que la malaria se transmite a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. Además, Ross planteó un modelo para demostrar que los brotes de malaria pueden ser evitados si la población de mosquitos se reduce por debajo de un nivel crítico. Estudios de campo comprobaron sus conclusiones, las cuales fueron usadas para el control de la malaria en varias regiones. Modelos matemáticos posteriores al de Ross se han utilizado exitosamente para explicar la evolución (o dinámica) de algunas epidemias, así como para diseñar estrategias de control de enfermedades.

En “*Ross’s A Priori Pathometry and Mathematical Epidemiology*” Sir Ross establece las bases para el estudio de la dinámica de las enfermedades infecciosas. Cabe mencionar que el estudio de las enfermedades infecciosas data de 1766, fecha en la que Daniel Bernoulli publica “*Essai d’une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole*”, que probablemente es el primer documento relacionado con la epidemiología matemática. En él Bernoulli desarrolló un modelo sobre la dinámica de transmisión y control de la viruela, Ross define el termino Pathometry: Determinación del número proporcional de individuos afectados con una determinada enfermedad en un momento dado, y de las condiciones que conducen a un aumento o disminución en este número.

1.1. Dengue

El *Aedes aegypti* es un mosquito de origen africano, fue introducido al continente Americano durante la colonización mediante el transporte en sus etapas adultas, huevos, larvas o pupas. El desarrollo completo de las larvas se produce de 5 a 7 días en condiciones óptimas de temperatura, 25°C . Se alimentan de zooplancton y fitoplancton de los recipientes en que habitan, pueden resistir temperaturas inferiores a 10°C y superiores a 46°C . Si la temperatura es inferior a 13°C , por varios días la pupa no pasará a su etapa adulta en el tiempo normal (1 a 3 días), la pupa no requiere alimentación y completa su desarrollo a temperatura de 28°C a 32°C , en un periodo de uno a tres días, de esta forma variaciones extremas de temperatura pueden prolongar este periodo. El ciclo completo de *Aedes aegypti* (huevo- adulto) se completa en 10 días en óptimas condiciones de temperatura.

Las hembras son las que se alimentan de sangre (hematófagas) ya que necesitan la proteína de la hemoglobina para la oviposición, se desarrollan con mucha frecuencia en los hogares y sus alrededores en un perimetro no mayor a cien metros.

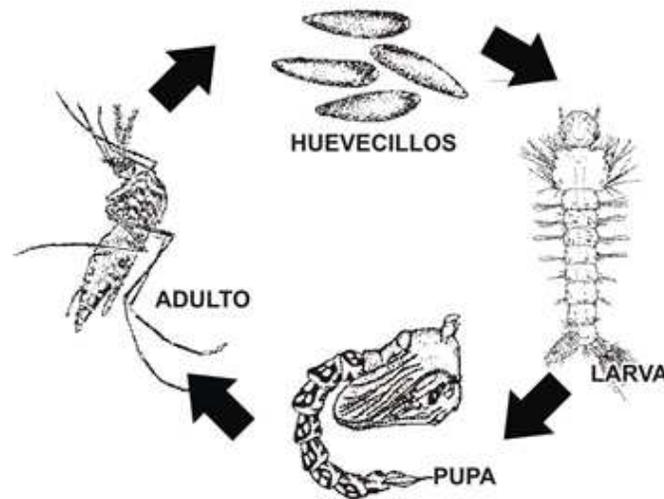


Figura 1.1: Ciclo de vida del *Aedes aegypti*

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda de etiología viral, transmitida por mosquitos del Género *Aedes*, se conocen cuatro serotipos distintos del virus estrechamente emparentados identificados como DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Cuando una persona se recupera de la infección adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo que la infectó. Además se presenta inmunidad cruzada a los otros serotipos de manera parcial y temporal. Reinfecciones posteriores causadas por otro serotipo aumentan el riesgo de padecer dengue grave.

El dengue es una infección transmitida por mosquitos que se presenta en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. En años recientes, la transmisión ha aumentado de manera predominante en zonas urbanas y semi-urbanas y se ha convertido en un gran problema de salud pública.

El dengue grave (conocido anteriormente como dengue hemorrágico) fue identificado por vez primera en los años cincuenta del siglo pasado durante una epidemia de la enfermedad en Filipinas y Tailandia. Hoy en día, afecta a la mayor parte de los países de Asia y América Latina, y se ha convertido en una de las causas principales de hospitalización y muerte en niños de dichas regiones.

1.1.1. Estadísticas Actuales

En las últimas décadas ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo. Más de 2500 millones de personas (que representa más del 40 %

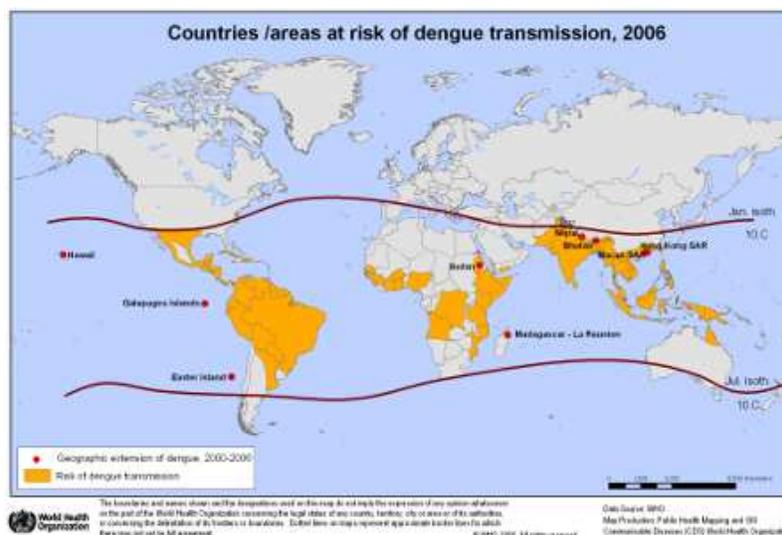


Figura 1.2: Áreas de riesgo de transmisión del dengue 2006

de la población mundial) están en riesgo de contraer el dengue. La OMS calcula que cada año se producen entre 50 y 100 millones de infecciones por el virus del dengue en el mundo.

Antes de 1970, sólo nueve países habían sufrido epidemias de dengue grave. Sin embargo, ahora la enfermedad es endémica en más de 100 países de las regiones de África, América, Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. Las regiones más gravemente afectadas son Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental.

En 2008, en algunas regiones de América, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental se registraron en conjunto más de 1,2 millones de casos, y en 2010, más de 2,2 millones (según datos oficiales presentados por los países miembros a la OMS). En fecha reciente el número de casos notificados ha seguido aumentando. En 2010, se notificaron 1,6 millones de casos tan solo en América; 49 000 de ellos fueron de dengue grave.

Además de que el número de casos aumenta a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas, se están produciendo brotes epidémicos de carácter explosivo. Europa ya se enfrenta con la posibilidad de brotes de dengue y la transmisión local de la enfermedad se notificó por vez primera en Francia y Croacia en 2010, y se detectaron casos importados en otros tres países europeos.

Cada año, unas 500 000 personas que padecen dengue grave (niños en una gran proporción) necesitan hospitalización. Aproximadamente un 2,5 fallecen.

1.1.2. Transmisión

Como ya lo hemos mencionado el principal vector de transmisión del dengue es el mosquito *Aedes aegypti*. El virus se transmite a los seres humanos por la picadura de mosquitos hembra infectadas. Tras un periodo de incubación del virus que dura de 4 a 10 días; un mosquito infectado puede transmitir el agente patógeno durante toda su vida, es decir presentan infectividad permanente.

Las personas infectadas infectan a mosquitos hembras susceptibles durante el tiempo que son infecciosos cuando son picados por estas. Tras la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas con el virus pueden transmitir la infección en un periodo que va de 4 a 5 días y teniendo 12 días como máximo.

El mosquito *Aedes aegypti* vive en hábitats urbanos y se reproduce principalmente en recipientes artificiales que alojan agua limpia. A diferencia de otros mosquitos, este se alimenta durante el día; los periodos en que se intensifican las picaduras son el principio de la mañana y el atardecer, antes de que oscurezca. En cada periodo de alimentación, el mosquito hembra pica a muchas personas.

Aedes albopictus, vector secundario del dengue en Asia, se ha propagado a Canadá, Estados Unidos y Europa debido al comercio internacional de neumáticos usados (que proporcionan criaderos al mosquito) y el movimiento de mercancías (por ejemplo, el bambú de la suerte). El *Aedes albopictus* tiene una gran capacidad de adaptación y gracias a ello puede sobrevivir en las temperaturas más frías de Europa. Su tolerancia a las temperaturas bajo cero, su capacidad de hibernación y su habilidad para refugiarse en microhábitats son factores que propician su propagación.

1.1.3. Características

El dengue es una enfermedad de tipo gripal que afecta a bebés, niños pequeños y adultos, pero raras veces resulta mortal, se debe sospechar que una persona padece dengue cuando una fiebre elevada (40°C) se acompaña de dos de los síntomas siguientes: dolor de cabeza muy intenso, dolor detrás de los globos oculares, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de ganglios linfáticos o salpullido. Los síntomas se presentan al cabo de un periodo de incubación de 4 a 10 días después de la picadura de un mosquito infectado y por lo común duran entre 2 y 7 días.

El dengue grave (dengue hemorrágico) es una complicación potencialmente mortal porque cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. Los signos que advierten de esta complicación se presentan entre 3 y 7 días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso de la temperatura corporal (menos de 38°C) y son los siguientes: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, respiración

acelerada, hemorragias de las encías, fatiga, inquietud y presencia de sangre en el vómito. Las siguientes 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales; hay que brindar atención médica para evitar otras complicaciones y disminuir el riesgo de muerte.

1.1.4. Tratamiento

No hay tratamiento específico para el dengue, normalmente los médicos generales recetan paracetamol, para mitigar el dolor provocado por el dengue.

En caso de dengue grave, la asistencia prestada por médicos y enfermeras que tienen experiencia con los efectos y la evolución de la enfermedad puede salvar vidas y reducir las tasas de mortalidad de más del 20 % a menos del 1 %, en esta etapa es decisivo mantenerse bien hidratado.

1.1.5. Inmunización

No hay vacuna que proteja contra el dengue, pero en fecha reciente se han logrado algunos adelantos. La OMS brinda asistencia técnica y orientación a los países y asociados privados para apoyar las investigaciones y evaluaciones en torno a una vacuna. Varias vacunas candidatas se encuentran en ensayos de diversas fases.

Los tres elementos necesarios para que se desarrolle una enfermedad son:

- El vector.
- El agente infeccioso.
- El huésped.

Estos tres elementos por si solos no causan un problema. Es la concurrencia de los tres, en tiempo y espacio, lo que da como resultado una enfermedad, cuando se conoce la causa o causas de una enfermedad, facilita la investigación de un tratamiento específico, o en su defecto un tratamiento para mejorar la calidad de vida de quien lo padece.

La prevención o reducción de la transmisión del virus del dengue depende enteramente del control de los vectores o la interrupción del contacto humano-vector. Las actividades para controlar la transmisión deben estar dirigidas al *Ae. aegypti* en los hábitats en sus etapas inmaduras y adultas, en las viviendas y alrededores, así como en otros lugares donde se presenta el contacto humano-vector (por ejemplo, escuelas, hospitales y lugares de trabajo), a menos que exista sólida evidencia de que *Ae. albopictus* u otras especies de mosquito sean los vectores locales del dengue.

1.1.6. Dengue en México

Una de las enfermedades transmitidas por vectores que representa un importante problema de salud pública en México es el Dengue, debido a ello el gobierno mediante la Secretaria de Salud (SSA) implementa medidas de prevención y control del Dengue. Dentro de las medidas de prevención podemos encontrar campañas de radio, donde promueven el uso de pabellones, repelentes de mosquitos, etc.

Las medidas de Control se clasifican en:

1. Físico: Personal de Vectores visita los hogares con la finalidad de voltear, tapar y vaciar aquellos recipientes en donde se pueda almacenar agua, tales como; macetas, floreros, recipientes pequeños, etc.
2. Biológico: Aquí se usan peces o tortugas, ya que son buenos depredadores naturales de larvas,
3. Químico: Nebulizaciones y fumigación intradomiciliaria, estas se usan para erradicar el mosquito en su etapa adulta, la segunda opción normalmente se da cuando se han detectado casos de dengue hemorrágico, colocación de abate (arena con insecticida) y tabletas solubles (Spinosad) en recipientes donde se almacena agua frecuentemente, como tinacos, tambos grandes, piletas y albercas, el abate elimina las larvas pero no la pupa, esa es la función de las pastillas que sí eliminan la pupa del *Aedes Aegyptis*.

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SiNaVE) a través del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CoNaVE) informa sobre incremento de casos de dengue en el país. Al introducirse en 1995 el DEN-3, el patrón de transmisión de dengue que cambiaba cada par de años (presentaba incrementos) se ha modificado, ya que a partir del año 2003 se ha observado un incremento significativo de casos de dengue que en años anteriores. El actual comportamiento del dengue puede explicarse en gran parte por la circulación de los cuatro serotipos de dengue y el acortamiento en sus tiempos de alternancia, ya que cada uno de ellos circula de manera predominante por periodos de 4 a 5 años, al término de los cuales inicia, de acuerdo a la susceptibilidad de la población, casi de manera simultánea la circulación de otro serotipo.

Mediante dicho patrón de transmisión, la población susceptible, los movimientos poblacionales, así como de los índices vectoriales, ha sido posible alertar, desde años atrás, a las entidades con riesgo de brotes de dengue, como es el caso de la región sur y centro del país donde se pronosticó desde el año 2011 el potencial incremento de casos atribuible a DEN-2 o DEN-3, los cuales solo habían circulado en baja y mediana proporción en los últimos 10 años.

1.2. Epidemiología Matemática

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), la epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes.

La epidemiología estudia la evolución de una epidemia a través del tiempo, con el objetivo de predecir su comportamiento. Así, entonces se analiza la enfermedad para así poder desarrollar acciones de prevención y erradicación.

El modelo matemático de epidemias consiste en el uso del lenguaje y herramientas matemáticas para explicar y predecir el comportamiento de agentes infecciosos y potencialmente dañinos a poblaciones humanas o animales. Los modelos matemáticos son una herramienta no tanto para resolver problemas muy complicados, pero si son una herramienta muy útil, la veracidad del modelo será tan buena, como tan buenos y verídicos sean los datos a utilizar, es decir, que tan cerca de la realidad estamos. El análisis y la interpretación correcta de los resultados obtenidos del modelo lo harán confiable si al ser cotejado con resultados obtenidos con anterioridad las predicciones obtenidas sean similares y siga siendo válido conforme van existiendo nuevos datos.

Supongamos que una pequeña parte de una población que tiene una enfermedad infecciosa es introducida en una población más grande, la cual está condicionada a adquirir dicha enfermedad. Nos planteamos las siguientes preguntas:

1. ¿ Qué pasa conforme transcurre el tiempo ?.
2. ¿ Cuántas personas se enfermarán conforme pasa el tiempo ?.
3. ¿ Desaparecerá la enfermedad o se presentará una epidemia ?

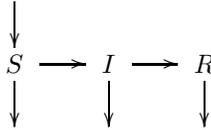
Los modelos matemáticos pueden ayudarnos a predecir el curso de una epidemia dentro de una población, nos proporcionan herramientas para determinar valores umbrales, los cuales nos van a ayudar a determinar bajo que condiciones es latente o no, el brote de una epidemia. Cuando se trata de enfermedades endémicas, los modelos matemáticos nos brindan información sobre como podemos controlar el desarrollo de dicha enfermedad, dado que los factores de la endemia son locales, las autoridades sanitarias pueden determinar los factores a tomar en cuenta y que estén relacionados con ella, que pueden ser manipulados para evitar dicho brote. Un caso particular de endemia es el dengue, y dado que no existe vacuna para esta enfermedad es potencialmente peligrosa.

1.2.1. Kermack-McKendrick (1927)

Dada una enfermedad particular llamaremos susceptibles a aquellos individuos que pueden contagiarse de la enfermedad y padecerla y los denotaremos por la letra S ; llamaremos expuestos a los individuos que han sido contagiados pero todavía no son infecciosos y los denotaremos con la letra E ; llamaremos infecciosos a aquellos que han sido contagiados y son capaces, además de transmitir la enfermedad a otro individuo y los denotaremos con la letra I , finalmente, llamaremos individuos inmunes a aquellos individuos que se han recuperado de la enfermedad y además han adquirido inmunidad (permanente o temporal) a la enfermedad y los denotaremos por la letra R . Los diversos tipos de enfermedades también pueden representarse graficamente, por ejemplo, una enfermedad tipo SIS (catarro común o gonorrea) se representa,

$$S \rightleftharpoons I$$

indicando con esto que los individuos susceptibles, inmediatamente son infecciosos al enfermarse y cuando sanan vuelven a ser susceptibles. Una enfermedad SIR con el siguiente grafo



indica que los individuos evolucionan en las etapas SIR pero, además se toman en cuenta efectos demográficos: nacimientos (todos los recién nacidos son susceptibles) como entradas y mortalidad (en los tres compartimientos) como salidas.

Si S es el número total de individuos susceptibles e I es el número de individuos infecciosos, entonces el número total de contactos infecciosos es proporcional a SI . Sea β una constante de proporcionalidad; esta constante se puede descomponer en dos factores

$$\beta = c\phi$$

con c el número de contactos por individuo por unidad de tiempo y ϕ la probabilidad de que un contacto transmita exitosamente la infección. Luego, el número de contactos infecciosos por unidad de tiempo es

$$\beta SI.$$

Consideremos, para fijar ideas, una enfermedad de tipo SIR . Las tasas de cambio del número de individuos en la clase epidemiológica u tiene la forma

$$\frac{d}{dt}u(t) = \text{entradas} - \text{salidas}$$

donde las entradas representan nacimientos, inmigración o entrada de individuos de un estadio de salud previo a u . Las salidas representan muerte, emigración o salida de individuos del estado de salud u .

En 1927, W. O. Kermack y A. G. McKendrick crearon el modelo SIR que considera una enfermedad que se desarrolla a lo largo del tiempo y únicamente tres clases de individuos y sin tomar en cuenta los eventos demográficos:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

en donde γ es la tasa de curación.

El modelo de Kermack-MacKendrick no incorpora procesos demográficos como nacimientos y muertes. Ahora consideremos que la población de susceptibles se renueva por nacimientos. Supondremos que la tasa de nacimiento es μ y que ésta es igual a la tasa de mortalidad. No hay, en este modelo, mortalidad asociada a la enfermedad, el modelo es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}$$

de donde γ es la tasa de curación y $N = S + I + R$.

En los modelos anteriores, un término fundamental es la tasa de contacto $C(S, I)$ que describe el número promedio de contactos entre individuos infecciosos y sanos por unidad de tiempo. La ley de acción de masas establece que

$$C(S, I) = \beta SI,$$

es decir, la tasa de contactos es proporcional al producto del número de infecciosos y sanos (es la constante de proporcionalidad). La tasa de mezclado proporcional

$$C(S, I) = \beta \frac{SI}{N}$$

dice que la tasa de contactos es proporcional al producto del número de susceptibles y la proporción de la población infectada (N es la población total).

Una de las primeras complicaciones manejables desde la perspectiva matemática es el periodo de latencia de la enfermedad que definimos de manera operativa como el tiempo que tarda la enfermedad en ser transmisible en un individuo dado. Si denotamos por E al compartimiento de los individuos en este estado latente y por η a la tasa de paso a la etapa infecciosa, el modelo es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta \frac{SI}{N} - \mu S \\ \frac{dE}{dt} &= \beta \frac{SI}{N} - \eta E \\ \frac{dI}{dt} &= \eta E - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}$$

como hemos observado en los modelos antes planteados, la complejidad de los mismos se da conforme vamos integrando nuevas variables a nuestro modelo de estudio, pero en ello radica el hecho de que esté más apegado a la realidad.

En los modelos de enfermedades transmitidas por vectores, implican que el ciclo de transmisión es el producto de los contactos entre los dos hospederos del agente infeccioso. En el caso del dengue, las nuevas infecciones en el mosquito se producen cuando entran en contacto un mosquito susceptible y un humano infectado (tasa α .) Las nuevas infecciones en el humano se producen cuando un ser humano susceptible es picado por un mosquito infectado (tasa β .) Las ecuaciones entonces pueden escribirse como:

$$\begin{aligned}v' &= g(v, i) = \alpha(1 - v)i - \delta v \\ i' &= h(v, i) = \alpha(1 - i)v - \gamma i\end{aligned}$$

donde δ y γ son las tasas de curación de mosquitos y humanos respectivamente, con las condiciones iniciales $v(0) = v_0$, $i(0) = i_0$, en donde la solución del sistema de ecuaciones diferenciales se dará en la intersección de las curvas de g y h .

Los modelos antes descritos nos permitirán encontrar el número reproductivo básico que es, posiblemente, el concepto central de la epidemiología matemática, que por definición es, es el número de infecciones secundarias promedio de un infeccioso en una población totalmente susceptible, que se denota R_0 ; por consiguiente si R_0 es mayor que uno, un brote epidémico puede ocurrir (cada caso da lugar a más de un caso). Esta propiedad convierte al número reproductivo en un indicador de la invasibilidad de una población hospedera y de la severidad de la epidemia.

Nótese que aquí abordamos solo algunos ejemplos de cómo se elaboran los modelos matemáticos, para hacer notar la diferencia en la complejidad de cada uno de ellos, los Sistemas Dinámicos aportan las herramientas necesarias para

poder resolverlos y en caso de no encontrar una solución explícita, nos brindarán las herramientas para su estudio analítico y también para poder interpretar el comportamiento de las soluciones (puntos de equilibrio) de nuestro sistema de ecuaciones diferenciales, entre otros.

Capítulo 2

Planteamiento del Modelo

Para responder a las preguntas antes planteadas, se deducirá un sistema de ecuaciones diferenciales que describe la propagación o diseminación de una enfermedad infecciosa dentro de una población, se analizará el comportamiento de algunas de sus soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales homogéneo o puntos de equilibrio de nuestro interés. Una vez obtenidos estos resultados, ellos nos ayudarán a predecir el comportamiento de dicha enfermedad infecciosa.

Una de las medidas que los gobiernos como Brasil, Malasia etc., están tomando para erradicar al *Ae. aegypti*, es introducir en la población de mosquitos silvestres, vectores genéticamente modificados (VGM), lo que ocasionará una disminución importante en la población de moscos silvestres, la idea de manipular genéticamente dichos moscos es para que su descendencia muera antes de llegar a su etapa adulta, esta medida de control va a ser considerada como parametro para regular la población de vectores en nuestro modelo de estudio.

2.1. Crecimiento Poblacional

A lo largo de la historia el ser humano ha tenido la necesidad de predecir el crecimiento o descenso de la población de una especie dada, P.F. Verhulst matemático Belga, introdujo en 1838 la ecuación logística

$$\dot{x} = x(a - bx) \tag{2.1}$$

como modelo para el crecimiento de la población humana, pero para ese entonces Verhulst no pudo comprobar la exactitud de su modelo debido a que no usó los datos adecuados de censo, más sin embargo en 1930 R. Pearl demostró que existía una concordancia razonable con los datos experimentales para las poblaciones de mosca de la fruta.

En la ecuación (2.1) a representa la tasa de reproducción, b es la tasa de competencia intraespecie, frecuentemente es conveniente escribir la ecuación (2.1) en su forma equivalente

$$\dot{x} = x(1 - kx) \quad \text{con} \quad k = \frac{a}{b}, \quad b \neq 0. \quad (2.2)$$

donde k se denomina razón de crecimiento intrínseco, es decir, la razón de crecimiento en ausencia de todo factor limitante, la solución a dicha ecuación está dada por

$$x(t) = \frac{ax_0}{bx_0 + (a - bx_0)e^{-at}}$$

con $x(0) = x_0$.

Observese que conforme pasa el tiempo, el

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = k,$$

luego k es el nivel de saturación, dado que las soluciones tienden asintóticamente a k ya sea por arriba o por debajo.

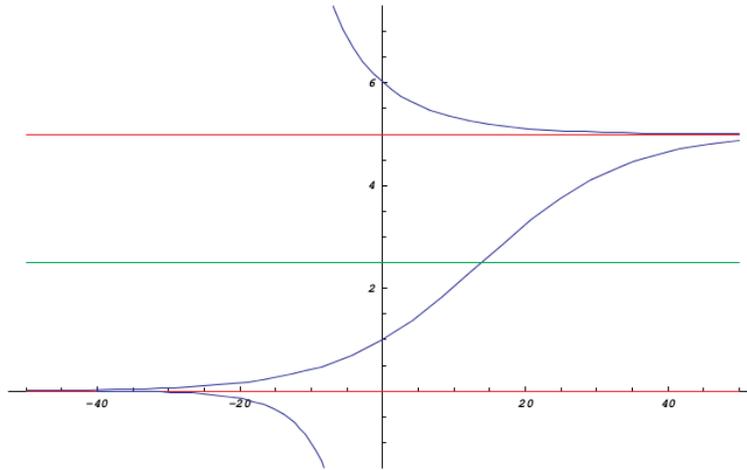


Figura 2.1: Representación de la ecuación 2.2 para diferentes valores de k .

2.2. Población de vectores y vectores genéticamente modificados (VGM)

En la actualidad los métodos de control son insuficientes, un reto clave en el control de *Ae. aegypti* es encontrar y tratar a cada uno de los lugares de

reproducción del mosquito, que oviposita en diversos recipientes naturales y artificiales. El control químico es cada vez más restringido debido a la alta toxicidad para el ser humano, la mortalidad de otros organismos, la resistencia a los insecticidas, y otros impactos ambientales.

La liberación de los insectos que portan un sistema dominante letal (RIDL Release of Insects carrying a Dominant Lethal genetic system, [2], [11]) es una estrategia de control genético derivado de la técnica clásica del insecto estéril (TIE), que proporciona una nueva solución a los desafíos que enfrentan los esfuerzos actuales de control.

El objetivo de dicha práctica es que los mosquitos transgénicos se crucen con las hembras silvestres y produzcan descendencia y que esta descendencia muera en su fase larvaria. Por lo tanto se espera que la liberación de un gran número de VGM (mayor a la población actual de mosquitos silvestres) con el tiempo reduzca la población total de mosquitos adultos, ya que muchas de las crías no alcanzarán su etapa adulta, [2]. Estos mosquitos (machos) estériles al aparearse con los insectos silvestres, reduce enormemente la reproducción de dicha especie y, si un número suficiente de machos sexualmente competitivos son liberados, podrán lograr el control local o incluso su eliminación.

Como medida de control se están introduciendo al medio ambiente mosquitos genéticamente modificados (VGM), es decir, son irradiados con la finalidad; de que al aparearse su producto no alcance la edad adulta, esta medida a llegado a ser muy efectiva en las pruebas de laboratorio a grado tal que algunos lo consideran genocidio genético.

2.3. Planteando el Modelo

Para empezar consideremos que la población de huéspedes se divide en susceptibles $S(t)$ (clase de susceptibles), infecciosos $I(t)$, (clase de infecciosos) y recuperados $R(t)$ (clase de recuperados), ahora supongamos que una vez adquirida la enfermedad, ésta dota de inmunidad permanente a cualquier individuo que se haya recuperado por completo, y que su periodo de incubación es muy breve. Éste último supuesto implica que el individuo que contrae la enfermedad se convierte en agente de contagio, y siendo $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ el total de nacimientos en la población de huéspedes, para mayor comodidad solo los llamaremos N, S, I y R .

El estado susceptible S está formado por los individuos que no son agentes de infección pero que están en condiciones de adquirir la enfermedad y volverse infecciosos, los individuos de la clase S se infectarán al tener contacto con la proporción de vectores infectados $\frac{M_I}{M}$, con una tasa de infección huesped-vector σ , es decir, saldrán de la clase S para pasar a ser parte de la clase I . A la clase

de recuperados la conforman los huéspedes que se han recuperado, con un tasa de recuperación k y que adquirieron inmunidad permanente.

Si $S = S(t)$, $I = I(t)$ y $R = R(T)$ representan la población susceptible, infecciosos y recuperados respectivamente para la población de huéspedes y $M_S = M_S(t)$ la clase de vectores susceptibles, $M_I = M_I(t)$ la clase de vectores infecciosos y $M = M_S + M_I$ el total de nacimientos de vectores, siendo los primeros susceptibles al virus y que se infectarán al tener contacto con la proporción huéspedes infectados $\frac{I}{N}$, con una tasa de infección vector-huésped λ , los segundos infecciosos (portadores del virus).

Se supone que la diseminación de la enfermedad se rige por las siguientes reglas:

- i) En el intervalo de tiempo considerado, el total de nacimientos para la población de huéspedes permanece constante (N), es decir, nacen tantos como mueren por causas ajenas a la enfermedad, a una tasa nacimiento-muerte μ .
- ii) \dot{S} es la rapidez con la que varía la población susceptible con respecto a el tiempo y ésta es igual a μN , donde μ es considerado la tasa de nacimiento, menos la proporción del número de miembros S y de la proporción de vectores infectados $\frac{M_I}{M}$, en este caso se considera a $\sigma S \frac{M_I}{M}$ como la tasa de contactos es proporcional al producto del número de huéspedes infectados y la proporción de vectores infectados a una tasa de infección vector-huésped σ , menos la cantidad de muertes de susceptibles ajenas a la enfermedad, denominada por μS .
- iii) La velocidad de cambio de la clase de seres vivos infectados \dot{I} , es $\sigma S \frac{M_I}{M}$ menos la cantidad de seres vivos infectados que se mueren por causas ajenas a la enfermedad μI y la diferencia de los huéspedes que se recuperaron de la enfermedad kI , adquiriendo inmunidad permanente.
- iv) Para la clase de seres vivos recuperados, sea \dot{R} igual a kI menos la cantidad de seres vivos que se murieron por causas ajenas a la enfermedad μR que pertenecían a dicha clase.
- v) Para la rapidez con la que varía la población de mosquitos sanos con respecto al tiempo, consideramos $\dot{M}_S = \alpha(1-\xi)M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I$, definiendo a $\alpha(1-\xi)M$ como la cantidad nacimientos en la población de moscos la cual consideramos variable ya que la cantidad de moscos varía según la época del año en la cual nos encontremos y ésta también depende de la cantidad de mosquitos genéticamente modificados que serán liberados en el medio ambiente, ξ , βM_S^2 representa la competencia entre de vectores susceptibles, $\lambda \frac{I}{N} M_S$ es la la cantidad de mosquitos infectados al tener contacto con la proporción de seres vivos infectados $\frac{I}{N}$ y $\beta M_S M_I$ representa la tasa de competencia entre vectores susceptibles e infectados.

vi) Y para la rapidez con la que cambia la población de vectores infectados con respecto al tiempo, tenemos que $\dot{M}_I = \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I$, de donde βM_I^2 es la tasa de competencia entre vectores infectados.

Dado que factores como el clima, la zona geográfica, las estaciones del año, influyen en la reproducción del Aedes, consideraremos que dicha población se rige por la ecuación (2.1), así entonces

$$\begin{aligned}\dot{M} &= \alpha M - \beta M^2 \\ &= \alpha M - \beta (M_S + M_I)^2 \\ &= \alpha M - \beta M_S^2 - 2\beta M_S M_I - \beta M_I^2\end{aligned}$$

y para describir como cambia la población de mosquitos susceptibles e infectados con respecto un tiempo dado t , tenemos que

$$\begin{aligned}\dot{M}_S &= \alpha M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I \\ \dot{M}_I &= \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I\end{aligned}$$

esto implica que

$$\dot{M}_S + \dot{M}_I = \dot{M},$$

luego la población de vectores es variable.

Considerando que αM es el total de nacimientos en la población de vectores, en nuestro modelo se introducirá un factor que actuará como medida de control y afecta directamente la población de mosquitos silvestres, sea εM la cantidad de mosquitos transgénicos o VGM que serán liberados en la naturaleza, entonces la proporción de VGM en el total de nacimientos de vectores transgénicos en nuestra población de mosquitos será $\alpha \varepsilon M$, así entonces

$$\alpha M - \alpha \varepsilon M = \alpha(1 - \varepsilon)M$$

con $0 \leq \varepsilon < 1$, ya que si $\varepsilon = 1$ tendríamos que

$$\alpha(1 - \varepsilon)M = 0$$

con lo cual tendríamos ausencia de nacimientos de vectores susceptibles en nuestro modelo, es decir, todos son genéticamente modificados, en el caso contrario cuando $\varepsilon = 0$ tenemos que

$$\alpha(1 - \varepsilon)M = \alpha M,$$

es decir, todos son susceptibles y no hay presencia de moscos transgénicos, luego el modelo planteado para la población de mosquitos será:

$$\begin{aligned}\dot{M}_S &= \alpha(1 - \varepsilon)M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I \\ \dot{M}_I &= \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I.\end{aligned}$$

conservando así nuestra población de vectores variable.

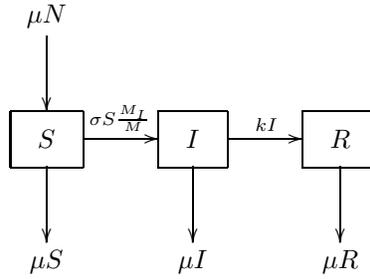
Nuestro modelo a considerar es:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu N - \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu S \\ \dot{I} &= \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu I - kI \\ \dot{R} &= kI - \mu R\end{aligned}$$

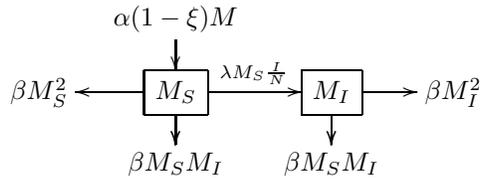
para la población de huéspedes, y

$$\begin{aligned}\dot{M}_S &= \alpha(1 - \xi)M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I \\ \dot{M}_I &= \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I\end{aligned}$$

para describir la dinámica del mosquito transmisor del Dengue Clásico. Y queda representado en el siguiente diagrama de flujo para la población de huéspedes



y para describir los cambios de estado para la población de vectores



Sea $N = S + I + R > 0$, al derivar N obtenemos que $\dot{N} = \dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0$ por lo tanto la población total de seres vivos es constante. Dado que $\dot{N} = 0$ y expresando $R = N - S - I$ podemos eliminar \dot{R} del sistema anterior, con lo que el sistema se reduce a un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales y acoplado en dos sistemas, es decir, el sistema de ecuaciones para los seres vivos

y de mosquitos comparten variables, por tanto tenemos que

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu N - \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu S \\ \dot{I} &= \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu I - kI \\ \dot{M}_S &= \alpha(1 - \xi)M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I \\ \dot{M}_I &= \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I\end{aligned}$$

es nuestro modelo de estudio.

2.4. Análisis del Sistema

Para encontrar los puntos de equilibrio tenemos que resolver el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales homogéneo, resultante de igualar a cero las derivadas de nuestro modelo planteado;

$$0 = \mu N - \sigma S \frac{M_I}{M_S + M_I} - \mu S \quad (2.3)$$

$$0 = \sigma S \frac{M_I}{M_S + M_I} - \mu I - kI \quad (2.4)$$

$$0 = \alpha(1 - \xi)(M_S + M_I) - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I \quad (2.5)$$

$$0 = \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I \quad (2.6)$$

De 2.3 y 2.4 obtenemos que

$$S = \frac{n\mu(M_S + M_I)}{\mu M_S + M_I(\mu + \sigma)} \quad (2.7)$$

$$I = \frac{n\mu\alpha M_I}{(k + \mu)(\mu M_S + M_I(\mu + \sigma))} \quad (2.8)$$

nótese que S e I aún están en función de M_S y M_I , es decir, $S = S(M_S, M_I)$ e $I = I(M_S, M_I)$.

Al resolver 2.6 con respecto a M_I , se sigue que;

$$\begin{aligned} M_{I1} &= \frac{\sqrt{M_S}(\sqrt{\sigma}\sqrt{\beta\sigma M_S(k+\mu)+4\lambda\mu(\mu+\sigma)} - \sqrt{\beta}\sqrt{M_S}\sqrt{k+\mu}(\beta\sigma M_S + 2\alpha(\mu+\sigma)))}{2\sqrt{\beta}\sqrt{k+\mu}(\mu+\sigma)}, \\ M_{I2} &= -\frac{\sqrt{M_S}(\sqrt{\sigma}\sqrt{\beta\sigma M_S(k+\mu)+4\lambda\mu(\mu+\sigma)} + \sqrt{\beta}\sqrt{M_S}\sqrt{k+\mu}(\beta\sigma M_S + 2\alpha(\mu+\sigma)))}{2\sqrt{\beta}\sqrt{k+\mu}(\mu+\sigma)}, \\ M_{I3} &= 0. \end{aligned}$$

Una vez obtenido las expresiones para las raíces de 2.6 sustituimos cada una en 2.5 y resolvemos para M_S .

Así, para M_{I1} tenemos que

$$M_{S1} = -\frac{\alpha^2(k+\mu)(\mu+\sigma)(\varepsilon-1)^2}{\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\varepsilon-1) - \lambda))} \quad \vee \quad M_{S2} = 0$$

a M_{I2} le asociamos;

$$\begin{aligned} M_{S3} = M_{S1} &= -\frac{\alpha^2(k+\mu)(\mu+\sigma)(\varepsilon-1)^2}{\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\varepsilon-1) - \lambda))} \\ \vee \quad M_{S4} &= M_{S2} = 0, \end{aligned}$$

y para M_{I3}

$$M_{S5} = \frac{\alpha(1-\varepsilon)}{\beta} \quad \vee \quad M_{S6} = M_{S4} = M_{S2} = 0.$$

Dado que las expresiones para las raíces de 2.6 aún dependen de los valores obtenidos en las soluciones de 2.5, sustituyendo los valores de éstas tenemos que,

$$M_{I1} = \frac{\alpha\mu(\varepsilon-1)(k\alpha(\varepsilon-1) + \alpha\mu(\varepsilon-1) + \lambda\sigma)}{\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\varepsilon-1) - \lambda))} \quad \vee \quad M_{I2} = 0$$

$$M_{I3} = \frac{\alpha(\varepsilon-1)(k\alpha(\mu+\sigma)(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\mu+\sigma)(\varepsilon-1) - \lambda\sigma))}{\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\varepsilon-1) - \sigma))}$$

$$\vee \quad M_{I4} = M_{I2} = 0$$

y

$$M_{I5} = 0 \quad \vee \quad M_{I6} = M_{I4} = M_{I2} = 0.$$

Una vez encontrado las expresiones para las raíces de M_S y M_I , los puntos de equilibrio serán:

$$E_i = (S_i, I_i, M_{S_i}, M_{I_i}) \quad \text{con} \quad i = 1, \dots, 6$$

de donde

$$S_i = S(M_{S_i}, M_{I_i}) \quad \text{e} \quad I_i = I(M_{S_i}, M_{I_i}) \quad \text{con} \quad i = 1, \dots, 6.$$

Observese que la expresión 2.3 no permite que E_4, E_5, E_6 sean posibles cuando $M_S + M_I = 0$, así sólo nos queda por analizar los puntos de equilibrio E_1, E_2 y E_3 .

Capítulo 3

Análisis de los puntos de equilibrio

Sean $\Gamma = \{(S, I, M_S, M_I) : S, I, M_I, M_S \geq 0\}$ y $\Omega = \{(\mu, \sigma, k, \alpha, \varepsilon, \beta, \lambda) : \mu, \sigma, k, \alpha, \beta, \lambda > 0, 0 \leq \varepsilon < 1\}$ las regiones de nuestro interés, es decir, donde los puntos de equilibrio tienen sentido biológico.

Para que los puntos de equilibrio obtenidos con anterioridad tengan sentido cada valor (parámetro) de las expresiones obtenidas para las raíces deberán estar contenidas en nuestra región de interés, Ω .

Ya que $M_{S1} = M_{S3}$, analizando tenemos que

$$M_{S1} = -\frac{\alpha^2(k + \mu)(\mu + \sigma)(\varepsilon - 1)^2}{\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon - 1) + \mu(\alpha(\varepsilon - 1) - \lambda))} > 0 \quad \text{y} \quad M_{S5} = \frac{\alpha(1 - \varepsilon)}{\beta} > 0.$$

con $\mu, \sigma, k, \alpha, \varepsilon, \beta, \lambda \in \Omega$, luego M_{S1}, M_{S3} y M_{S5} pertenecen a Γ .

En

$$M_{I1} = \frac{\alpha\mu(\varepsilon - 1)(k\alpha(\varepsilon - 1) + \alpha\mu(\varepsilon - 1) + \lambda\sigma)}{\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon - 1) + \mu(\alpha(\varepsilon - 1) - \lambda))}$$

desconocemos si es positivo o negativo, observemos que el denominador

$$\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon - 1) + \mu(\alpha(\varepsilon - 1) - \lambda)) < 0$$

y el numerador

$$\alpha\mu(\varepsilon - 1)(k\alpha(\varepsilon - 1) + \alpha\mu(\varepsilon - 1) + \lambda\sigma) < 0,$$

si y solo sí

$$0 < \sigma < -\frac{\alpha(\varepsilon - 1)(k + \mu)}{\lambda} = \frac{\alpha(1 - \varepsilon)(k + \mu)}{\lambda}$$

bajo estas condiciones $M_{i1} > 0$, aquí hacemos

$$\sigma^* = \frac{\alpha(1-\varepsilon)(k+\mu)}{\lambda}.$$

Analizando M_{I2} tenemos que

$$M_{I2} = \frac{\alpha(\varepsilon-1)(k\alpha(\mu+\sigma)(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\mu+\sigma)(\varepsilon-1) - \lambda\sigma))}{\beta\sigma(k\alpha(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\varepsilon-1) - \sigma))} < 0$$

con $\mu, \sigma, k, \alpha, \varepsilon, \beta, \lambda \in \Omega$, así obtenemos que $M_{I2} \notin \Gamma$ lo cual implica que E_2 no es de nuestro interés. Se sigue de $M_{I3} = 0$ que $M_{I3} \in \Gamma$. Ahora sólo nos queda por analizar las expresiones obtenidas para S_1 e I_1 y S_3 e I_3 en E_1 y E_3 respectivamente, para determinar si dichos puntos de equilibrio son de nuestro interés.

Examinando S_1 e I_1 tenemos que

$$S_1 = -\frac{n(k\alpha(\varepsilon-1) + \mu(\alpha(\varepsilon-1) - \lambda))}{\lambda(\mu+\sigma)} > 0$$

y si $0 < \sigma^* < \sigma$

$$I_1 = \frac{n\mu(k\alpha(\varepsilon-1) + \alpha\mu(\varepsilon-1) + \lambda\sigma)}{\lambda(k+\mu)(\mu+\sigma)} > 0$$

con $\mu, \sigma, k, \alpha, \varepsilon, \beta, \lambda \in \Omega$, luego $S_1, I_1 \in \Gamma$. Notesé que si $I_3 = 0$ implica que $S_3 = N$, luego entonces $S_3, I_3 \in \Gamma$, esto nos lleva a que E_3 es el punto de equilibrio libre de enfermedad.

3.1. Análisis de estabilidad del punto de equilibrio libre de enfermedad

En esta sección analizaremos la estabilidad del punto libre de enfermedad por medio de los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en E_3 , para después con la ayuda de la matriz de la siguiente generación calcular el R_0 cuyo valor nos permitirá determinar si hay epidemia o endemia cuando $I = 0$ conforme transcurre el tiempo.

Sea $E_3 = (S_3, I_3, M_{S3}, M_{I3})$ el punto de equilibrio libre de enfermedad, es decir,

$$E_3 = (N, 0, \frac{\alpha(1-\varepsilon)}{\beta}, 0),$$

linealizamos el sistema de ecuaciones en E_3 , calculando la matriz Jacobiana evaluada en E_3 , así

$$\mathbf{J}_{E_3} = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & 0 & -\frac{\beta\sigma N}{\alpha(1-\varepsilon)} \\ 0 & -k-\mu & 0 & \frac{\beta\sigma N}{\alpha(1-\varepsilon)} \\ 0 & -\frac{\lambda\alpha(1-\varepsilon)}{\beta N} & -\alpha(1-\varepsilon) & 0 \\ 0 & \frac{\lambda\alpha(1-\varepsilon)}{\beta N} & 0 & -\alpha(1-\varepsilon) \end{pmatrix},$$

luego la ecuación característica $p_w(J_{E_3})$ asociada a la matriz Jacobiana está dada por la fórmula

$$\mathbf{p}_w(\mathbf{J}_{E_3}) = \begin{vmatrix} -\mu-w & 0 & 0 & -\frac{\beta\sigma N}{\alpha(1-\varepsilon)} \\ 0 & -k-\mu-w & 0 & \frac{\beta\sigma N}{\alpha(1-\varepsilon)} \\ 0 & -\frac{\lambda\alpha(1-\varepsilon)}{\beta N} & -\alpha(1-\varepsilon)-w & 0 \\ 0 & \frac{\lambda\alpha(1-\varepsilon)}{\beta N} & 0 & -\alpha(1-\varepsilon)-w \end{vmatrix} = 0,$$

así entonces

$$p(w) = -(w+\alpha(1-\varepsilon))(-w-\mu)(w^2+w(k+\alpha(1-\varepsilon))+\alpha(1-\varepsilon)(k+\mu)-\lambda\sigma) = 0,$$

luego tenemos que

$$w_1 = -\alpha(1-\varepsilon), \quad w_2 = -\mu,$$

para obtener w_3 y w_4 debemos de encontrar los ceros de la ecuación cuadrática siguiente

$$w^2 + w(k + \alpha(1-\varepsilon)) + \alpha(1-\varepsilon)(k + \mu) - \lambda\sigma = 0. \quad (3.1)$$

Así entonces utilizamos la fórmula general para obtener las raíces de 3.1, luego tenemos que

$$w_3 = \frac{-B^2 + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \quad (3.2)$$

$$w_4 = \frac{-B^2 - \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \quad (3.3)$$

con

$$A = 1, \quad B = k + \alpha(1 - \varepsilon) \quad \text{y} \quad C = \alpha(1 - \varepsilon)(k + \mu) - \lambda\sigma,$$

obsérvese que $A, B > 0$.

Pero para nuestros propósitos necesitamos que w_3 y w_4 sean negativas así que daremos las condiciones para que esto se satisfaga.

Se sigue de

i) Si $B^2 - 4AC \leq 0 \implies w_3$ y w_4 tienen parte real negativa.

ii) Si $B^2 - 4AC > 0$ y $C \geq 0 \implies w_4$ es real negativa.

iii) Si $B^2 - 4AC > 0$, $C \geq 0$ y además $\sqrt{B^2 - 4AC} < B^2 \implies w_3$ es real negativa,

que w_3 y w_4 tienen parte real negativa o son reales negativas y w_1 y w_2 son reales negativas, esto nos permite concluir que E_3 es globalmente estable.

3.1.1. Matriz de la siguiente generación.

Uno de los datos más importantes a conocer sobre las enfermedades infecciosas es la capacidad que tienen para invadir una población. Muchos modelos epidemiológicos presentan el punto de equilibrio libre de enfermedad, éste se da cuando nuestra población de huéspedes y vectores es totalmente susceptible.

El número de reproducción básica [13], denotado R_0 , es sin duda el valor más importante en la epidemiología de enfermedades infecciosas, ya que su cálculo nos proporciona un amplio panorama sobre las medidas de control a llevarse a cabo para controlar los efectos de algunas enfermedades infecciosas ya conocidas.

Mediante de la Matriz de la Siguiete Generación [13], calcularemos el R_0 el cual nos permitirá saber cuando se podría un brote epidemiológico, analizar el punto de equilibrio libre de enfermedad, en nuestro modelo de estudio podemos asociar la población de individuos que están en un estado en particular en un momento dado. La dinámica se genera por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que describe el cambio con el tiempo para todos

los tamaños de subpoblaciones. Para el cálculo del R_0 , sólo consideramos los estados que se aplican a las personas infectadas, para obtener la matriz de la siguiente generación primero reordenamos nuestro sistema de ecuaciones diferenciales iniciando en los estados infecciosos de modo tal que el sistema antes planteado queda de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \dot{I} &= \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu I - kI \\ \dot{M}_I &= \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I \\ \dot{S} &= \mu N - \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu S \\ \dot{M}_S &= \alpha(1 - \xi)M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I. \end{aligned}$$

Reescribimos el sistema de ODEs en la forma

$$\frac{dx}{dt} = \mathfrak{F} - \mathfrak{V}$$

donde el vector \mathfrak{F} contiene todos los terminos que corresponden a las nuevas infecciones que llegan a una clase infectada, y \mathfrak{V} contiene todo lo demás, luego

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \sigma S \frac{M_I}{M} \\ \lambda M_S \frac{I}{N} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

y

$$\mathfrak{V} = \begin{pmatrix} (\mu + k)I \\ \beta M_I^2 + \beta M_S M_I \\ \sigma S \frac{M_I}{M} + \mu S - \mu N \\ \beta M_S^2 + \lambda M_S \frac{I}{N} + \beta M_S M_I - \alpha(1 - \xi)M \end{pmatrix},$$

calculamos la matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio libre de enfermedad y así obtenemos que

$$\begin{aligned} D_x \mathfrak{F} &= \begin{pmatrix} \mathbf{F} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \\ D_x \mathfrak{V} &= \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_2 & J_3 \end{pmatrix}, \end{aligned}$$

de donde

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \sigma N}{\alpha(1 - \varepsilon)} \\ \frac{\lambda \alpha(1 - \varepsilon)}{\beta N} & 0 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad \mathbf{V} = \begin{pmatrix} \mu + k & 0 \\ 0 & \alpha(1 - \varepsilon) \end{pmatrix}.$$

La matriz de la siguiente generación es:

$$\mathbf{FV}^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta\sigma N}{(\mu+k)(\alpha(1-\varepsilon))} \\ \frac{\lambda(\alpha(1-\varepsilon))^2}{\beta N} & 0 \end{pmatrix}$$

de la cual obtenemos que

$$p(w^*) = (w^*)^2 - \frac{\lambda\sigma\alpha(1-\varepsilon)}{\mu+k} = 0 \quad \text{esto implica que} \quad w_{1,2}^* = \pm\sqrt{\frac{\lambda\sigma\alpha(1-\varepsilon)}{\mu+k}}$$

luego el R_0 , que se define como el número promedio de infecciones causadas por individuo infeccioso cuando éste es introducido en una población totalmente susceptible es

$$R_0 = \sqrt{\frac{\lambda\sigma\alpha(1-\varepsilon)}{\mu+k}},$$

que es el valor propio dominante de la matriz FV^{-1} .

La importancia de dicho parámetro radica en que si $R_0 < 1$ la enfermedad tiende a desaparecer, si $R_0 > 1$, se puede presentar una epidemia y si $R_0 = 1$ desconocemos el comportamiento de dicha enfermedad.

Aquí cabe destacar que si

$$\lambda\sigma\alpha(1-\varepsilon) > \mu+k,$$

implica que

$$R_0 > 1,$$

así entonces obtenemos que el brote epidémico depende de la tasa de nacimiento de los moscos silvestres y transgénicos ($\alpha(1-\varepsilon)$) introducidos en nuestro modelo, para ser más específicos nótese que la tasa de infección huesped-vector (σ) y la tasa de infección vector-huesped (λ) también aparecen en la desigualdad anterior, al igual que la tasa de muerte (μ) y la tasa de recuperación (k), esto nos permite tomar las medidas pertinentes para que dicho brote epidemiológico no se presente, naturalmente las autoridades sanitarias son las encargadas del control de las tasas de infección, mortandad y de nacimiento de vectores silvestres.

Dada la definición anterior, no es difícil ver que si $R_0 > 1$ los individuos infecciosos al inicio de la enfermedad incrementarán el número de nuevas infecciones, es decir, se producirá un brote epidémico, y en el caso contrario $R_0 < 1$ los individuos enfermos serán, como población, poco eficientes como transmisores y la enfermedad acabará por desaparecer. Si $R_0 = 1$ cada individuo infeccioso simplemente se reemplazará a sí mismo y no se producirá un brote epidémico

Capítulo 4

Simulaciones

Uno de los mayores problemas que nos hemos encontrado al buscar datos oficiales del panorama epidemiológico sobre la fiebre del dengue, es que las autoridades sanitarias son muy celosas al momento de proporcionar dichos datos, por tal motivo en este apartado abordaremos datos obtenidos del INEGI y otras instituciones encargadas de la vigilancia epidemiológica del país y mediante simulación por computadora observaremos el comportamiento del modelo planteado.

La Tasa de Incidencia de Dengue (TID) es el número de casos nuevos de dengue reportados por la autoridad sanitaria nacional para un año dado, en un determinado país, territorio o área geográfica, por cada 100,000 habitantes, en nuestro caso para efecto de las simulaciones lo tomaremos per cápita.

$$TID = \frac{\text{Total de casos Dengue Clásico}}{\text{Total de población} * 100,000}.$$

Supondremos que el total de nuestra población en el Estado de Guerrero es de 3,388,768 habitantes en el año 2010, observando estadísticas sobre casos de dengue a nivel nacional en este mismo año en el Estado de Guerrero se registraron 3,721 casos de dengue clásico, uno de los datos más complicados de obtener es la cantidad de *Aedes Aegyptis* existentes en el medio ambiente, al igual que las tasas de infección humano-vector y vector-humano por unidad de tiempo, así que estimaremos los diferentes valores de las tasas para observar el comportamiento de nuestro modelo en diferentes situaciones.

4.1. Estimación de Tasas

Acorde a los datos obtenidos en el INEGI, [20] y [15] estimaremos las tasas que a continuación se describen:

- i) La tasa de nacimiento de huéspedes.
Para un año se tiene que

$$\mu^* = \frac{\text{Total de nacimientos en un año}}{\text{Tamaño de la población en ese año}},$$

este cociente nos calcula la tasa de natalidad per cápita anual, en particular necesitamos la tasa de nacimiento por día de esta manera se tiene

$$\mu = \frac{\mu^*}{365}.$$

- ii) Tasa de infección humano-vector σ .
Siendo σ una constante de proporcionalidad; esta constante la podemos descomponer en dos factores

$$\sigma = c\psi$$

con c el número de picaduras de mosquitos por unidad de tiempo y ψ la probabilidad de que en un contacto se transmita exitosamente la infección. Para calcular c suponemos en nuestro modelo que el promedio de encuentros humano-vector es de 2 vectores por cada 1 huésped por unidad de tiempo, así $c = 2$ y $0 \leq \psi \leq 1$, luego

$$0 \leq \sigma \leq 2.$$

- iii) Tasa de recuperación Huésped k .
El período de infecciosidad del huésped es de 7 días, así la tasa de recuperación del huésped es

$$k = \frac{1}{7}.$$

- iv) Tasa de nacimiento natural vectores α .
Para estimar la tasa de nacimiento de vectores, sabemos que su promedio de vida es de 21 días y durante toda su existencia las hembras ovipositan cada 3 días, con un promedio total de 5 veces, con un aproximado de 75 huevecillos por oviposición, de los cuales estimamos que 38 son hembras y suponiendo que sólo un tercio sobrevive tenemos que

$$\alpha = \frac{64}{21} = 3,$$

así entonces $\alpha = 3$ es nuestra tasa de nacimientos de vectores por día, y para nuestros fines tomaremos

$$0 \leq \alpha \leq 3.$$

- v) Tasa de infección Vector-Huésped λ .
Para calcular dicha tasa tenemos que

$$\lambda = a\phi,$$

siendo λ una constante de proporcionalidad; con a el número de contactos vector infectado - hésped susceptible por unidad de tiempo y ϕ la probabilidad de que un contacto transmita exitosamente la infección, aquí $a = \frac{1}{2}$ y $0 \leq \phi \leq 1$, luego entonces

$$0 \leq \lambda \leq \frac{1}{2}.$$

- vi) La tasa de competencia intraespecie está dada por $0 \leq \beta \leq 1$ y para regular la población de mosquitos silvestres tenemos que $0 \leq \varepsilon < 1$.

4.2. Simulaciones

En este apartado observaremos el comportamiento analítico del modelo planteado, mediante simulaciones por computadora y con los valores obtenidos con anterioridad. Las gráficas mostrarán diferentes comportamientos de acuerdo a; tamaño de la población de hospederos N , tamaño de la población de vectores M y las tasas $\mu, \sigma, k, \alpha, \varepsilon, \beta, \lambda$.

La Figura 4.1 muestra las poblaciones de huéspedes y vectores sin ningún infectado, sin competencia intraspecie y la población de vectores es totalmente silvestre, con las condiciones iniciales siguientes;

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,768
$I(0)$	0
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,052,756
$M_I(0)$	0

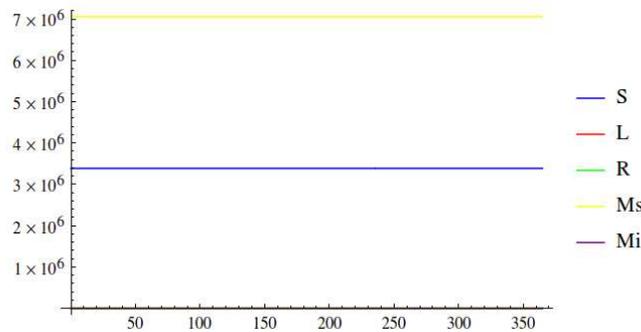


Figura 4.1: Huéspedes y vectores con $I(t), M_I(t) = 0$.

Nota: Para no causar confusión de aquí en adelante, usaremos $L = I$ para representar la población de huéspedes infectados al momento de graficar y se hace población con respecto al tiempo.

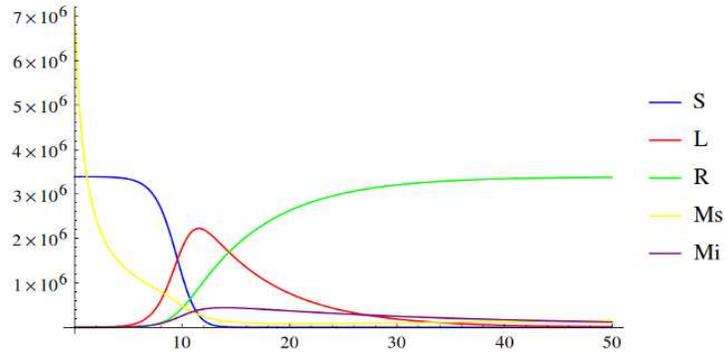


Figura 4.2: Huepedes.

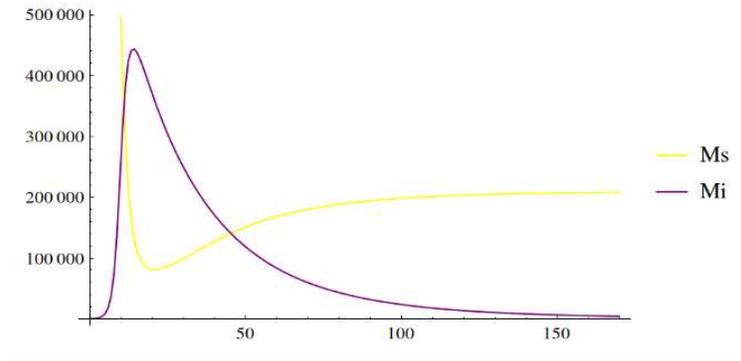


Figura 4.3: Vectores

Las figura 4.2 muestra el riesgo de infección para 2,138,000 personas alrededor del día 11 y la figura 4.3 muestra que el comportamiento de la población de vectores se estabiliza alrededor del día 150, con los siguientes parametros y condiciones iniciales para nuestro sistema de ODEs:

Parámetro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	2
k	0.142
α	3
β	$1,42 \times 10^{-7}$
λ	0.5
ε	0.99

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,758
$I(0)$	10
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,051,756
$M_I(0)$	1000

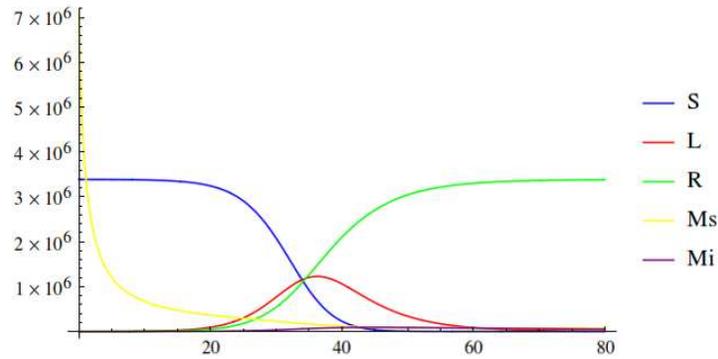


Figura 4.4: Huéspedes

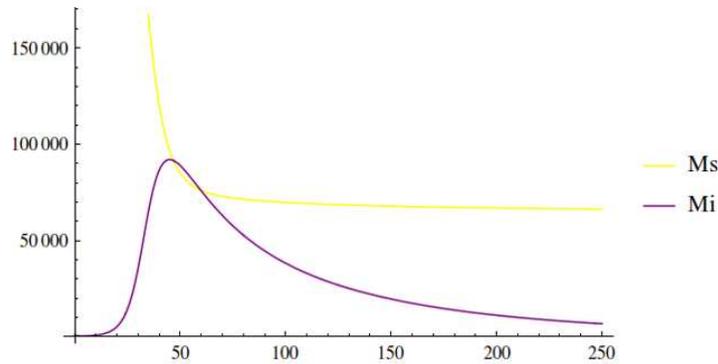


Figura 4.5: Vectores

La gráfica de la figura 4.4 muestra que alrededor de 1,174,000 de huéspedes están en riesgo de contraer la infección alrededor del día 36, alcanza a un número menor de pobladores; las figuras 4.4 y 4.5 están dadas con los parámetros y condiciones iniciales siguientes:

Parámetro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	0.79
k	0.142
α	0.94
β	$1,42 \times 10^{-7}$
λ	0.134
ε	0.99

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,758
$I(0)$	10
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,051,756
$M_I(0)$	1000

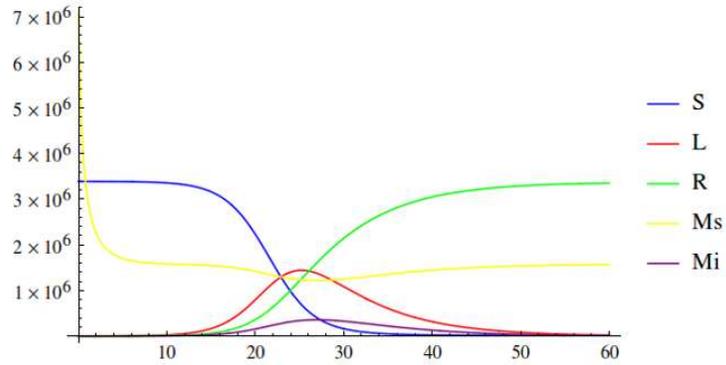


Figura 4.6: Huéspedes

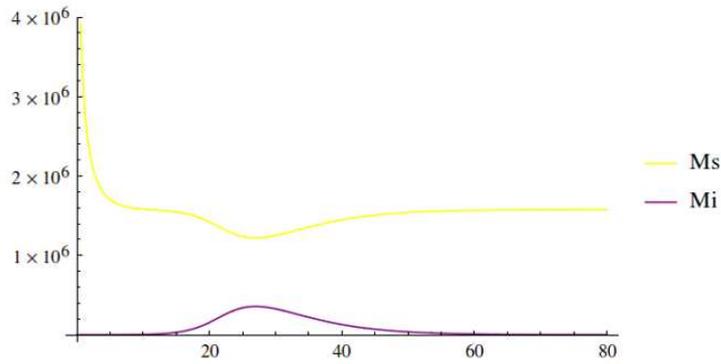


Figura 4.7: Vectores

Las figura 4.6 muestra el riesgo de infección para 1,445,000 huedpedes alrededor del día 25 y la figura 4.7 muestra que el comportamiento de la población de vectores que tiende a estabilizarse alrededor del día 60, con los parametros y condiciones iniciales siguientes:

Parámetro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	1.37
k	0.142
α	0
β	0
λ	0.339
ε	0

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,758
$I(0)$	10
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,051,756
$M_I(0)$	1000

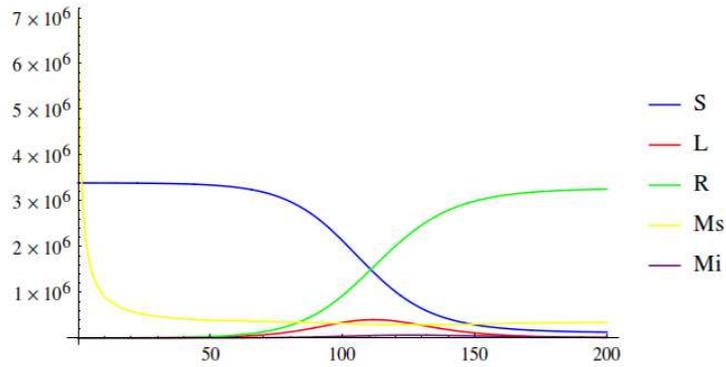


Figura 4.8: Huéspedes con tasa de infección chica

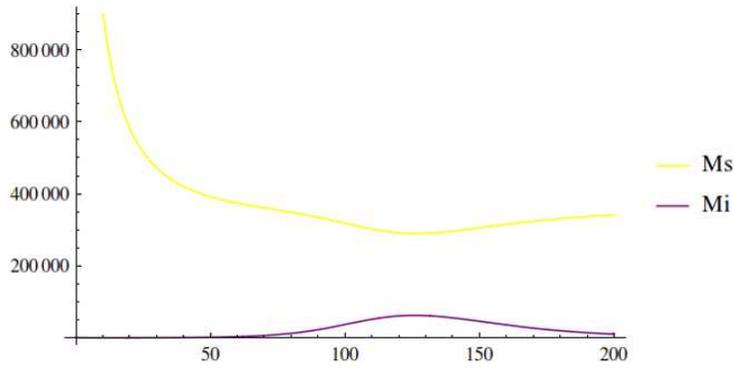


Figura 4.9: Vectores con tasa de infección chica

En las figuras 4.8 y 4.9 se muestra el comportamiento de la enfermedad infecciosa conforme pasa el tiempo con tasas de infección pequeñas, con los parámetros y condiciones iniciales siguientes:

Parámetro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	0.26
k	0.142
α	0.1
β	$1,24 * 10^{-7}$
λ	0.1
ε	0.565

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,758
$I(0)$	10
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,051,756
$M_I(0)$	1000

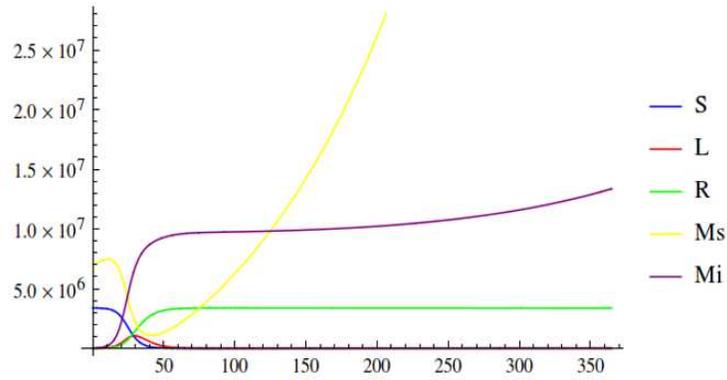


Figura 4.10: Huéspedes

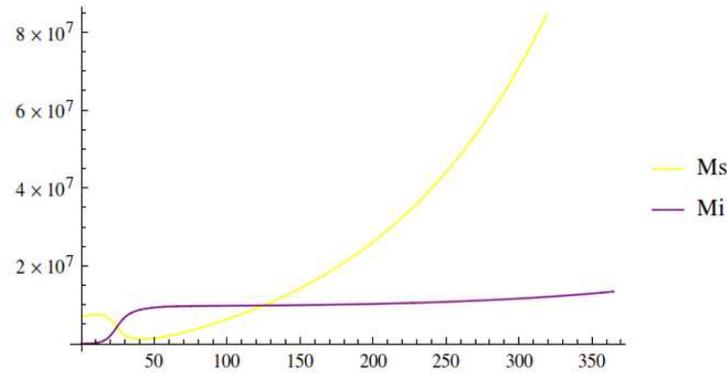


Figura 4.11: Vectores

Las gráficas de las figuras 4.10 y 4.11 muestran el comportamiento de nuestro modelo con cero huéspedes infectados, además de los siguientes parámetros y condiciones iniciales.

Parametro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	0.215
k	0.142
α	0.2
β	0
λ	0.5
ε	0.959

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,768
$I(0)$	5000
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,042,756
$M_I(0)$	10,000

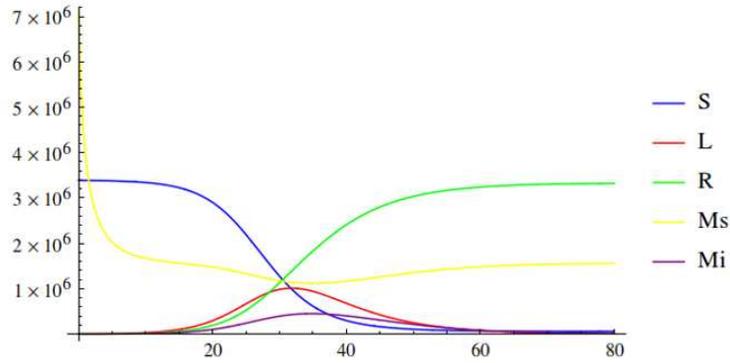


Figura 4.12: Huéspedes

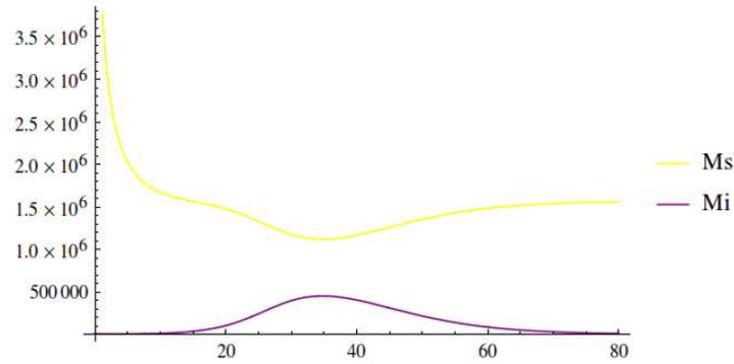


Figura 4.13: Vectores

Las gráficas de las figuras 4.12 y 4.13 muestran el comportamiento de nuestro modelo con cero huéspedes infectados, además de los siguientes parámetros y condiciones iniciales.

Parametro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	0.528
k	0.142
α	0.405
β	$1,56 * 10^{-7}$
λ	0.353
ε	0.396

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,768
$I(0)$	0
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,042,756
$M_I(0)$	10,000

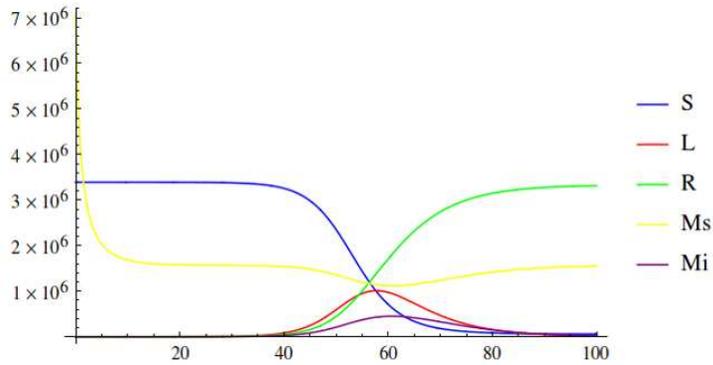


Figura 4.14: Huéspedes

Observemos que entre mas grande sea la tasa de competencia entre vectores y mayor el porcentaje de mosquitos transgenicos liberados en le medio ambiente la población de mosquitos silvestres disminuye drásticamente y ese compartimiento esta mostrados en la figura 4.13.

En las figuras 4.14 y 4.15 el comportamiento de nuestro sistema de ODEs con condiciones iniciales en cero para la población de vectores infectados, es similar al de las gráficas 4.12 y 4.13 ya que se usan las mismas tasas.

Parametro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	0.528
k	0.142
α	0.405
β	$1,56 * 10^{-7}$
λ	0.353
ε	0.396

Condiciones iniciales	
$S(0)$	3,388,758
$I(0)$	10
$R(0)$	0
$M_S(0)$	7,062,756
$M_I(0)$	0

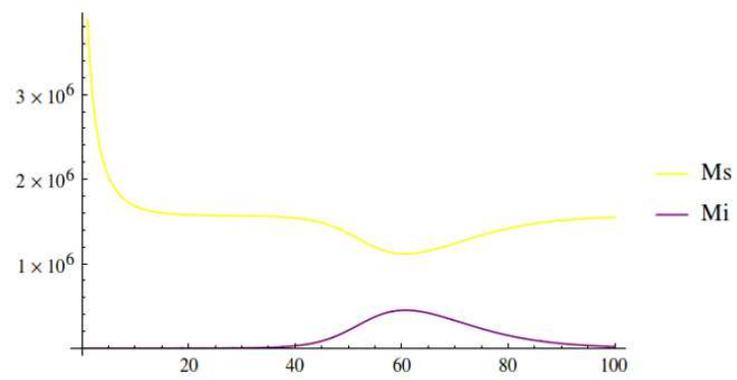


Figura 4.15: Vectores

Capítulo 5

Conclusiones

Una vez analizado el modelo planteado podemos observar que al introducir moscos transgenicos en el medio ambiente como medida de control nos brinda una herramienta muy poderosa desde el punto de vista matemático, en el análisis que hacemos no se toma en cuenta el impacto biológico que pueda llegar a causar dicha técnica ya que según estudios recientes ponen en juicio tal práctica ya que para reducir la población de mosquitos silvestres es necesario liberar mas del triple de mosquitos genéticamente modificados que el total de la población de mosquitos silvestres machos, causando con ello una sobrepoblación de dicha especie y los malestares que esto acarrea para otros seres vivos.

Dado que

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu N - \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu S \\ \dot{I} &= \sigma S \frac{M_I}{M} - \mu I - kI \\ \dot{M}_S &= \alpha(1 - \xi)M - \beta M_S^2 - \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_S M_I \\ \dot{M}_I &= \lambda \frac{I}{N} M_S - \beta M_I^2 - \beta M_S M_I\end{aligned}$$

es nuestro modelo planteado y al realizar el estudio analítico obtenemos que bajo ciertas condiciones el punto de equilibrio libre de enfermedad,

$$E_3 = (N, 0, \frac{\alpha(1 - \xi)}{\beta}, 0),$$

es globalmente estable y con la la ayuda de la matriz de la siguiente generación obtenemos el valor umbral más importante en la epidemilogía matemática; el R_0 , ya que éste es el que nos determina el número promedio de infecciones causadas por individuo infeccioso cuando éste es introducido a una población

de individuos susceptibles y está dado por

$$R_0 = \sqrt{\frac{\lambda\sigma\alpha(1-\varepsilon)}{\mu+k}},$$

destacando que si

$$\lambda\sigma\alpha(1-\varepsilon) > \mu+k,$$

tenemos que $R_0 > 1$, obteniendo así que el brote epidemiológico depende de la densidad de VGM introducidos en nuestro modelo, para ser más específicos nótese que la tasa de infección huesped-vector y la tasa de infección vector-huesped también aparecen en la desigualdad anterior, al igual que la tasa de muerte y la tasa de recuperación, esto nos permite tomar las medidas pertinentes para que dicho brote epidemiológico no se presente, naturalmente no se debe permitir que la tasa de mortalidad μ sea muy grande, pero si puede reducir las tasas de infección, con las medidas descritas anteriormente.

En el apartado de las simulaciones con ordenador observamos el comportamiento de nuestro modelo con diferentes valores para los parametros y algunas variaciones para nuestras condiciones iniciales, se plantearon diferentes situaciones en las cuales podemos observar que tan importante y funcional resultaría la liberación de VGM en el medio ambiente como medida de control, funciona mejor cuando ε se acerca bastante a la unidad, es decir, la densidad de la población de vectores es casi en su totalidad mosquitos transgénicos, y como consecuencia provoca una disminución considerable de las poblaciones de infectados, cabe destacar que esta medida es un tanto nueva y aún se discuten los efectos ecológicos-biológicos que puede llegar a causar en un ecosistema determinado.

Observando el comportamiento del modelo de estudio, tenemos que si la tasa de competencia β es muy alta la población de mosquitos se reduce drásticamente, es decir, con campañas de descacharrización y limpieza de patios. Si la tasa de nacimientos de mosquitos transgénicos ε , es muy alta, la población de mosquitos aumenta y con ella el riesgo de infección es más grande, pero dura menos tiempo de propagación de la enfermedad, caso contrario al que si la tasa ε es baja, la población de moscos silvestres es más grande y el riesgo de infección para los hospederos perdura más en el medio ambiente.

Dada la definición anterior, no es difícil ver que si $R_0 > 1$ los individuos infecciosos al inicio de la enfermedad incrementarán el número de nuevas infecciones, es decir, se producirá un brote epidémico, y en el caso contrario $R_0 < 1$ los individuos enfermos serán, como población, poco eficientes como transmisores y la enfermedad acabará por desaparecer. Si $R_0 = 1$ cada individuo infeccioso simplemente se reemplazará a sí mismo y no se producirá un brote epidémico

Pero sabemos que la transmisión del virus del dengue se manifiesta de 4 maneras diferentes o serotipos, aquí es donde nos plantemos la siguiente pro-

blemática: Si consideramos que dos serotipos del virus del dengue conviven en cierta zona en particular,

- (i) ¿ Qué pasará con la población de mosquitos silvestres y mosquitos transgénicos al ser infectados por serotipos del virus del dengue diferentes ?.
- (ii) ¿ Qué impacto ambiental provocará la existencia de VGM adultos que se hayan infectado ?.
- (iii) ¿ Se desarrollarán nuevas cepas o mutarán las actuales ?.

Muchas de las preguntas anteriores están fuera de nuestro alcance, pero si podemos plantear un modelo matemático en el cual estén involucrados 2 diferentes serotipos del virus del dengue y lo mostramos a continuación:

$$\begin{aligned}
\dot{S} &= \mu N - \sigma S \frac{M_{I1}}{M} - \sigma S \frac{M_{I2}}{M} - \mu S \\
\dot{I}_1 &= \sigma S \frac{M_{I1}}{M} - \mu I_1 - k I_1 \\
\dot{I}_2 &= \sigma S \frac{M_{I2}}{M} - \mu I_2 - k I_2 \\
\dot{I}_{1,2} &= \sigma S \frac{M_{I2}}{M} - \mu I_{1,2} - \alpha I_{1,2} \\
\dot{I}_{2,1} &= \sigma S \frac{M_{I1}}{M} - \mu I_{2,1} - \alpha I_{2,1} \\
\dot{R}_1 &= k I_1 - \mu R_1 \frac{M_{I2}}{M} - \mu R_1 \\
\dot{R}_2 &= k I_2 - \mu R_2 \frac{M_{I1}}{M} - \mu R_2 \\
\dot{R} &= k I \alpha I_{1,2} + \alpha I_{2,1} - \mu R_1 - \mu R_2 \\
\dot{M}_S &= \alpha(1 - \xi)M - \beta \frac{M_S^2}{M} - \beta \frac{M_S}{M}(M_{I1} + M_{I2}) - \lambda \frac{I_1}{N} M_S - \lambda \frac{I_2}{N} M_S - \beta M_S M_I \\
\dot{M}_{I1} &= \lambda \frac{I_1}{N} M_S - \beta \frac{M_{I1}^2}{M} - \beta \frac{M_S M_{I1}}{M} - \beta \frac{M_{I1} M_{I2}}{M} \\
\dot{M}_{I2} &= \lambda \frac{I_2}{N} M_S - \beta \frac{M_{I2}^2}{M} - \beta \frac{M_S M_{I2}}{M} - \beta \frac{M_{I1} M_{I2}}{M}.
\end{aligned}$$

En el modelo anterior se aprecia la infección cruzada y la dinámica de 2 serotipos del virus del dengue, dejando la interpretación para un trabajo posterior, al igual que la descripción de cada variable y características del mismo.

El sistema de 11 ecuaciones diferenciales describe la dinámica de 2 serotipos del virus del dengue diferente, que supone la coexistencia de huéspedes infectados con 2 cepas del virus diferentes y abriendo la posibilidad de contraer dengue grave y al igual que en este trabajo se liberan vectores transgénicos, haría falta

un estudio mas exahustivo para poder determinar si la liberación de mosquitos genéticamente modificados ayudaría en el control y prevención de un brote epidémico.

Capítulo 6

Apéndice A

6.1. Sistemas Dinámicos

La noción de un sistema dinámico determinista, es la formalización matemática del concepto científico general de un proceso que evoluciona en el tiempo. El estado futuro de muchos sistemas físicos, químicos, biológicos, económicos, e incluso sociales, puede predecirse, con cierta certeza, conociendo su estado actual y las leyes que rigen su evolución. Siempre y cuando esas leyes no cambien con el tiempo, el comportamiento de tal sistema puede considerarse completamente definido por su estado inicial. Así, la noción de un sistema dinámico se conforma del conjunto de sus posibles estados (al cual llamaremos espacio de estados) y una ley que gobierna la evolución del estado en el tiempo. Antes de dar una definición formal, de un sistema dinámico, fijaremos algunos conceptos importantes.

6.1.1. Espacio de estados

Todos los posibles estados de un sistema son caracterizados por los puntos de algún conjunto X . Este conjunto es llamado el espacio de estados del sistema. Realmente, la especificación de un punto $x \in X$, debe ser suficiente, no sólo para describir la posición actual del sistema, si no también, para determinar su evolución futura. Frecuentemente, al espacio de estados, se le llama espacio fase.

6.1.2. Tiempo

La evolución de un sistema dinámico, significa un cambio en el estado del sistema con respecto al tiempo $t \in T$, donde T es un conjunto ordenado. Existen dos tipos de sistemas dinámicos: aquellos donde el tiempo es continuo, en este caso por ejemplo, $T = \mathbb{R}$, y aquellos donde el tiempo es discreto (es decir, t toma por ejemplo, valores enteros, en este caso $T = \mathbb{Z}$). En este trabajo, solo nos ocuparemos de sistemas dinámicos donde el tiempo es continuo.

6.1.3. Operador de Evolución

El componente principal de un sistema dinámico, es su ley de evolución, la cual determina el estado x_t del sistema al tiempo t , siempre y cuando el estado inicial x_0 , sea conocido. La forma más general de especificar la evolución, es suponiendo que para cada $t > 0$, está definido un mapeo inyectivo φ^t , en el espacio de estados X ,

$$\varphi^t : X \longrightarrow X,$$

el cual transforma un estado inicial $x_0 \in X$, en un estado $x_t \in X$, $t > 0$ $x_t = \varphi^t x_0$.

El mapeo φ^t es normalmente llamado operador de evolución del sistema dinámico; sin embargo en la mayoría de los casos, este operador es definido indirectamente y sólo puede ser calculado en forma aproximada.

El operador de evolución tiene dos propiedades naturales, las cuales reflejan el carácter determinístico del comportamiento futuro del sistema dinámico. La primera es,

$$\varphi^0 = id,$$

donde, id es el mapeo identidad en X , es decir, $id(x) = x$ para todo $x \in X$. La propiedad (1) implica que, el sistema no cambia su estado espontáneamente". La segunda propiedad del operador de evolución es,

$$\varphi^{t+s} = \varphi^t \circ \varphi^s.$$

Es decir

$$\varphi^{t+s}(x) = \varphi^t(\varphi^s(x))$$

para todo $x \in X$ y $t, s > 0$, siempre y cuando ambos lados de la última expresión estén definidos. Esencialmente, la propiedad (2) establece que, el resultado de la evolución del sistema al transcurrir $t + s$ unidades de tiempo, iniciando en el punto $x \in X$, es el mismo si el sistema primero hubiera cambiado del estado x , s unidades de tiempo y posteriormente cambiar t unidades de tiempo al estado resultante $\varphi^s(x)$. La propiedad (2) significa, que la ley que gobierna el comportamiento del sistema, no tiene cambios con el tiempo: El sistema es Autónomo.

6.1.4. Definición de un sistema dinámico

Definición 1 *Un sistema dinámico es un par $\{X, \varphi^t\}$, donde X es un espacio de estados y $\varphi^t : X \rightarrow X$ es una familia de operadores de evolución, que satisfacen las propiedades (1) y (2).*

6.1.5. Órbitas y retrato fase

En muchas ocasiones, es importante tener una visión geométrica en un sistema dinámico. Esto permite conocer sus propiedades a partir de imágenes geométricas, que facilitan el estudio del sistema. Los objetos geométricos básicos,

asociados a un sistema dinámico $\{X, \varphi^t\}$, son sus órbitas en el espacio de estados, y el retrato fase, el cual está compuesto por esas órbitas.

Definición 2 Una órbita, que inicia en x_0 , es un subconjunto ordenado del espacio de estados X ,

$$Or(x_0) = \{x \in X : x = \varphi^t(x_0), t \in T\}.$$

Las órbitas de un sistema de tiempo continuo, con un operador de evolución continuo, son curvas, en el espacio de estados X , parametrizadas por el tiempo t y orientadas hacia la dirección de incremento de t . A las órbitas frecuentemente se les llama trayectorias. Las órbitas más simples son los puntos de equilibrio.

Definición 3 Un punto $x_0 \in X$, se dice que es un punto de equilibrio (o simplemente, un equilibrio), si

$$\varphi^t(x_0) = x_0,$$

para todo $t > 0$.

Es decir, un sistema en un equilibrio permanecerá en él para siempre.

6.2. Ecuaciones diferenciales y sistemas dinámicos

Teorema 1 (Liapunov, 1982) Considere un sistema dinámico definido por

$$\dot{x} = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^n,$$

donde f es suave. Suponga que este sistema tiene un punto de equilibrio \hat{x} , es decir, $f(x^0) = 0$ y sea A la matriz Jacobiana de $f(x)$ evaluada en x^0 ,

$$A = f_x(x^0).$$

Entonces x^0 es un punto de equilibrio estable si todos los valores propios $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ de A , satisfacen que $\text{Re } \lambda < 0$.

Los valores propios de la linealización de un sistema en los puntos de equilibrio, son las raíces del polinomio característico:

$$\det(A - \lambda I),$$

donde I es la matriz identidad de $n * n$.

Glosario

Dengue: Enfermedad transmitida por mosquitos y producida por arbovirus de la familia Flaviviridae, que tiene cuatro serotipos. Su trascendencia radica en que produce brotes explosivos de formas clásicas, con brotes simultáneos de formas hemorrágicas o de choque grave en menor cantidad.

Enfermedades transmitidas por vectores: Padecimientos en cuya cadena de transmisión interviene un vector artrópodo, como elemento necesario para la transmisión del parásito, se incluyen: dengue, paludismo, etc.

Huesped: Persona o animal vivo que, en circunstancias naturales, permite la subsistencia o el alojamiento de un agente infeccioso.

Huevo larva o pupa: Estados juveniles o inmaduros de un insecto con desarrollo postembrionario de tipo holometábolo.

Ovipostura: Acción y efecto de la hembra de los insectos transmisores, al depositar sus huevecillos en el criadero.

Bibliografía

- [1] David L. Smith et al, *Ross, Macdonald, and Theory for the Dynamics and Control of Mosquito-Transmitted Pathogens*, PLoS Pathogens, Vol. 8, 2012.
- [2] GeneWacht UK Briefing, *Oxitec's Genetically Modified Mosquitoes: Ongoing Concerns*, 2012.
- [3] Helen Wallace, *Mosquitos Genéticamente Modificados: Preocupaciones Actuales*, Third World Network, 2013.
- [4] Instituto Nacional de Estadística y Geografía, *Perspectiva estadística Guerrero*, 2011.
- [5] Jaime Thiri3n Icaza, *El mosquito Aedes aegypti y el dengue en M3xico*, Bayer Environmental Science, 2003.
- [6] James Holland Jones, *Notes on R_0* , Stanford University, 2007.
- [7] Jorge X. Velasco-Hern3ndez, *Epidemiolog3a Matem3tica: Ejemplos, Datos y Modelos Asociados*, 2012.
- [8] Jorge X. Velasco-Hern3ndez, *Sobre enfermedades infecciosas*, SMM, Miscel3nea Matem3tica 29 p3gs. 51-72, 1999.
- [9] Juan Fernando Rios Cadavid, *Aspectos entomol3gicos del Dengue*, Infectio, Vol. 8-3, 231-235, 2004.
- [10] Lourdes Esteva, *Cl3sicos de la Biolog3a Matem3tica: El Modelo de Kermack y McKendrick o c3mo Predecir el Curso de una Epidemia*, Siglo XXI Editores, p3gs. 135-153, 2002.
- [11] Megan R. Wide de Valdez et. all, *Genetic elimination of dengue vector mosquitoes*, PNAS, March 22, vol. 108, 2011.
- [12] Morris W. Hirsch, Stephen Smale and Robert L. Devaney, *Dynamical Systems and An Introduction to Chaos*, Academic Press, Second Edition, 2004.
- [13] P. van den Driessche and James Watmough, *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Mathematical Biosciences, 180, p3gs. 29-48, 2002.

- [14] Secretaría de Salud, *Enfermedades Transmitidas por Vector*, 2001.
- [15] Secretaría de Salud, SiNAVE, *Perfil Epidemiológico del Dengue en México* SSA, 2012.
- [16] Serge Lang, *Linear Algebra*. Springer, 1987.
- [17] Zhilang Feng and Jorge X. Velasco-Hernández, *Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever*, *Journal of Mathematical Biology*, 35, págs. 523-544, 1997.
- [18] <http://www.oms.org>
- [19] <http://www.plospathogens.org>
- [20] <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/>