

**MODELACIÓN MATEMÁTICA EN EPIDEMIOLOGÍA DE LA
NEUMONÍA EN LA PRIMERA INFANCIA**

**ENITH AMANDA GÓMEZ HERNÁNDEZ
ELISA CAROLINA GONZÁLEZ SANTACRUZ**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA
UNIVERSIDAD DE NARIÑO
SAN JUAN DE PASTO**

2014

**MODELACIÓN MATEMÁTICA EN EPIDEMIOLOGÍA DE LA
NEUMONÍA EN LA PRIMERA INFANCIA**

**ENITH AMANDA GÓMEZ HERNÁNDEZ
ELISA CAROLINA GONZÁLEZ SANTACRUZ**

**Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de
Licenciado en Matemáticas**

**Asesores
Eduardo Ibargüen Mondragon
Doctor en Matemáticas
Lilia Mercedes Ladino
Doctora en Matemáticas**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA
UNIVERSIDAD DE NARIÑO
SAN JUAN DE PASTO**

2014

Nota de Responsabilidad

“Las ideas y conclusiones aportadas en el trabajo son responsabilidad exclusiva de sus autores”
Artículo 1° de acuerdo 324 de octubre 11 de 1966 emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

San Juan de Pasto, Agosto 27 de 2014

Nota de Aceptación

Eduardo Ibargüen Mondragon
Presidente de Tesis

Lilia Mercedes Ladino
Presidente de Tesis

Saulo Mosquera López
Jurado

Hernan Escobar Jiménez
Jurado

Agradecimientos

Agradecemos a Dios por todo lo que nos ha dado. En especial agradecemos a nuestros padres por su apoyo incondicional para la culminación de nuestras metas.

Con aprecio agradecemos al Dr. Eduardo Ibargüen Mondragón y Dra. Lilia Mercedes Ladino por su asesoría en la realización de este trabajo y sobre todo por su dedicación, apoyo y respeto.

Agradecemos a todas las personas que de manera directa o indirecta tuvieron parte en la realización de este trabajo y a nuestros compañeros de estudio.

Agradecemos al Instituto Departamental de Salud del Meta y al Instituto Departamental de Salud de Nariño, por sus valiosos aportes en el desarrollo de este trabajo.

Por su apoyo económico agradecemos al Sistema de Investigaciones Universidad de Nariño por la financiación de este proyecto.

Atentamente,

Enith Amanda Gómez Hernández
Elisa Carolina González Santacruz
Universidad de Nariño

Julio 2014

Este trabajo está dedicado a:

A mi hijo Carlos Andrés

A mi madre Miryam Hernández

A mi padre Carlos Gómez.

Amanda

Este trabajo está dedicado a:
A la memoria de mi madre Nancy Santacruz
A mi padre Jairo González
A mi hermano Andres González.
Elisa

Resumen

La modelación matemática de enfermedades infecciosas ha ganado importancia entre la comunidad científica y profesionales de la salud debido a la morbilidad y mortalidad que éstas causan en diferentes poblaciones a nivel global. La neumonía es una de las enfermedades infecciosas que afecta en gran medida a la primera infancia alrededor del mundo [47]. En particular, la ciudad de San Juan de Pasto, en Colombia, presenta uno de los niveles per cápita de morbilidad más altos debido a la neumonía en primera infancia.

En este proyecto, se formula y analiza un modelo matemático para comprender la dinámica de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto. El modelo considera la población dividida en cuatro clases, a saber: susceptibles (S), infectados (I), portadores (C) y recuperados (R).

Como una novedad en el estudio matemático de enfermedades infecciosas, el modelo propuesto incluye parámetros asociados a cambios climáticos, desnutrición y hacinamiento que son relevantes en la dinámica de la neumonía. A partir del análisis cualitativo y numérico, se muestra que la dinámica del sistema esta determinada por el numero reproductivo básico R_0 .

Abstract

Mathematical modeling of infectious diseases has gained importance in the scientific community and health professionals because they cause a high rate to morbidity and mortality in different populations worldwide. Pneumonia is an infectious disease that affects childhood around the world [47]. In particular, the San Juan de Pasto' city, in Colombia, has one of the highest levels of morbidity and mortality due to pneumonia in childhood.

In this project, is formulated and analyzed a mathematical model to understand dynamics of pneumonia in childhood in San Juan de Pasto. The model considers the population divided into four classes: Susceptible (S), infected (I), carrier (C) and recovered (R).

As a novelty in the mathematical study of infectious diseases, the proposed model includes parameters related to climate change, malnutrition and overcrowding that are relevant to the pneumonia's dynamics. From the qualitative and numerical analysis, we show that the dynamics of the system is determined by the basic reproductive number R_0 .

Índice general

Introducción	15
1. Marco Teórico	19
1.1. Conceptos básicos	19
1.2. Linealización	21
1.2.1. Criterio de linealización	21
1.3. Estabilidad	22
1.3.1. Criterio de Routh-Hurwitz	23
1.4. La regla de signos de Descartes	24
1.5. Número reproductivo básico	24
1.6. Modelos epidemiológicos	26
2. Estado del arte de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto	29
2.1. Epidemiología de la neumonía en la primera infancia	30
2.2. Factores que promueven la propagación de la neumonía	31
2.3. Clasificación de la Neumonía	33
2.4. Tipos de Neumonía	33
2.4.1. Neumonías virales	33
2.4.2. Neumonías atípicas	34
2.4.3. Neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i> (neumococo)	34
2.5. Etiología	35
2.6. Síntomas	35
2.7. Tratamiento	36

ÍNDICE GENERAL

3. Formulación del modelo	38
4. Análisis cualitativo	45
4.1. Soluciones de equilibrio	45
4.2. Cálculo del número reproductivo básico R_0	48
4.3. Estabilidad del punto de equilibrio libre de infección	49
5. Simulaciones Numéricas	51
5.1. Escenario 1: extinción de la enfermedad	52
5.2. Escenario 2: brote epidémico	53
Conclusiones y futuras líneas de investigación	63
Anexos	66
Bibliografía	80

Índice de figuras

1.1. Estabilidad de los puntos de equilibrio.	23
3.1. Diagrama que describe el modelo	40
5.1. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0238$ y $\beta = 0,1156$. En este caso, se tiene: $R_0 = 0,34067625$, $R_0^* = 3,41645965$ y $R_1 = 0,00405352$	55
5.2. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 50$, $I(0) = 40$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 1$ en un tiempo $t = 1000$	55
5.3. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 15$, $I(0) = 100$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 10$ en un tiempo $t = 1000$	56
5.4. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,01096$, $\eta = 0,0476$ y $\beta = 0,1100$. En este caso se tiene: $R_0 = 0,32637724$, $R_0^* = 4,56488072$ y $R_1 = 0,0072892$	56
5.5. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$: $\pi = 0,01$, $\eta = 0,0376$ y $\beta = 0,12$. En este caso se tiene: $R_0 = 0,18719037$, $R_0^* = 2,59121951$ y $R_1 = 0,00651693$	57
5.6. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,01096$, $\eta = 0,00238$ y $\beta = 0,0656$. En este caso se tiene: $R_0 = 0,16006487$, $R_0^* = 0,08062527$ y $R_1 = 0,00029933$	57
5.7. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales: $S(0) = 40$, $I(0) = 10$, $C(0) = 5$ y $R(0) = 20$ en un tiempo $t = 30000$	58
5.8. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 70$, $I(0) = 20$, $C(0) = 80$ y $R(0) = 30$ en un tiempo $t = 10000$	58
5.9. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0476$ y $\beta = 0,115$. En este caso se tiene: $R_0 = 12,8381665$, $R_0^* = 10,4020883$ y $R_1 = 0,00709548$	59

ÍNDICE DE FIGURAS

5.10. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 50$, $I(0) = 1$, $C(0) = 1$ y $R(0) = 4$ en un tiempo $t = 30000$	59
5.11. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 5$, $I(0) = 50$, $C(0) = 50$ y $R(0) = 30$ en un tiempo $t = 20000$	60
5.12. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\varepsilon_h = 0,8$, $\varepsilon_c = 0,6$, $\rho = 0,085$, $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0238$ y $\beta = 0,115$. En este caso se tiene: $R_0 = 6,89214687$, $R_0^* = 3,66954272$ y $R_1 = 0,00403301$	60
5.13. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\varepsilon_h = 0,8$, $\varepsilon_c = 0,6$, $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0238$ y $\beta = 0,1156$. En este caso se tiene: $R_0 = 12,3763707$, $R_0^* = 6,64907106$ y $R_1 =$ $0,00405352$	61
5.14. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0476$, $\beta = 0,115$ y $\varepsilon_h =$ $0,25$. En este caso se tiene: $R_0 = 3,08115995$, $R_0^* = 10,4020883$ y $R_1 = 0,00709548$	61
5.15. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con l condiciones iniciales $S(0) = 60$, $I(0) = 20$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 15$ en un tiempo $t = 80000$	62
5.16. Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 100$, $I(0) = 70$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 200$ en un tiempo $t = 80000$	62

Índice de cuadros

2.1. Reporte de muertes en la región Andina 2010, DANE	30
2.2. Reporte de muerte en el Departamento de Nariño, DANE.	31
2.3. Protocolo del tratamiento de las neumonías en la infancia, Sociedad Española de neumología pediátrica, Liñán Córtes.	35
2.4. Datos obtenidos del Boletín en la Internet de Sarasqueta P. Atención primaria de la salud.	37

Introducción

La comunidad científica desde siempre ha estado interesada en dar explicación a fenómenos en medicina, biología, fisiología, bioquímica, epidemiología, entre otras áreas de conocimiento. Hoy en día la implementación de modelos matemáticos para el estudio de dichos fenómenos es cada vez más frecuente, dado que estos permiten representar mediante ecuaciones, las características básicas del sistema estudiado y usar el modelo para predecir las consecuencias de introducir cambios específicos. La importancia de los modelos matemáticos radica en que estos pueden revelar relaciones que no son tan obvias a primera vista, además, es posible obtener relaciones entre los elementos que influyen significativamente en la dinámica del sistema modelado. De igual manera, la formulación de modelos permite encontrar soluciones cuantitativas y cualitativas para hacer deducciones lógicas en la construcción y prueba de teorías del problema estudiado.

Los modelos matemáticos para enfermedades infecciosas se conocen como modelos epidemiológicos, los cuales son una representación matemática de la dinámica de transmisión de enfermedades con los factores, variables y parámetros que están asociados a estas. La formulación de dichos modelos tiene como objetivos principales mejorar la comprensión de las enfermedades para prevenir futuros brotes epidémicos, determinar la prevalencia e incidencia de las enfermedades, aportar en decisiones objetivas para controlarlas o erradicarlas mediante el estudio de diferentes escenarios en situaciones hipotéticas, y realizar la evaluación de riesgos para identificar las variables y parámetros que influyen significativamente en su transmisión y propagación. En los modelos epidemiológicos se parte del supuesto de que la población se divide en diferentes categorías según el estado en que se encuentran: individuos susceptibles (S), infectados (I) o removidos (R). Los tres tipos de modelos básicos en epidemiología son: SI, SIS y SIR, los cuales pueden modelarse en forma determinística o estocástica y en todos ellos se asume que la interacción entre los individuos es aleatoria [7].

La aplicación de las matemáticas en el estudio de enfermedades infecciosas fue iniciada por Daniel Bernoulli en 1760, quien presentó un análisis matemático acerca de los riesgos y beneficios de la vacunación de la viruela. No fue sino hasta 1906 que las ideas conceptuales se empezaron a considerar como la base de la epidemiología matemática moderna. En ese momento, W. Hammer postula que el curso de una epidemia depende de la tasa de contacto entre individuos susceptibles

e infecciosos; hoy en día, esta noción se conoce como el principio de acción de masas. De igual manera, en 1927, W. Kermack y A. McKendrick, comenzaron a ofrecer un marco teórico firme para la investigación de los patrones observados en el curso de una epidemia; ellos plantearon el modelo básico SIR para el estudio de enfermedades infecciosas. Los estudios mencionados anteriormente sirvieron como base para la realización de diversos trabajos como los de Bartlett en 1956; Kendall en 1956; Macdonald en 1957, Bailey en 1975; Anderson y May en 1991 en diferentes áreas de conocimiento, que hicieron que las matemáticas aplicadas florecieran en la solución de problemas. Cabe mencionar trabajos un poco más actuales realizados por: Rogers [56], Velasco-Hernández y Ying-Hen [66], Esteva y Vargas [18], Ibargüen-Mondragon y Esteva [25], Castillo-Chavez y Brauer [7], Ongala, Mugisha y Odiambo [47], Ongala, Mugisha y Oleche [48], en enfermedades como dengue, malaria, tuberculosis y neumonía.

Una de las enfermedades infecciosas más relevantes en la primera infancia, es la neumonía, dado que se presentan alrededor de 156 millones de nuevos episodios cada año en todo el mundo, de los cuales 151 millones se encuentran en los países en desarrollo [57]; en Colombia, esta infección es considerada como la segunda causa de muerte asociada al cambio climático; según el DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística) en el departamento de Nariño ocurrieron 163 muertes en 2010 por neumonía y el municipio que presenta mayor tasa de mortalidad en este departamento es San Juan de Pasto [12]. Además, las muertes por esta enfermedad pueden ocurrir dentro de los tres días de su aparición y el retraso de un tratamiento adecuado hace que no se pueda salvar la vida de la persona. De ahí, la importancia de realizar una investigación que permita deducir estrategias de control para la dinámica de transmisión de la neumonía.

En este sentido, diferentes modelos epidemiológicos han sido aplicados para comprender la dinámica de transmisión de la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* en niños. En el año 2000, los investigadores Kevin Doura, Julio D. Melendez-Morales, Gigi G. Meyer y Luis E. Perez [15] desarrollaron un modelo matemático para la dinámica de una epidemia en una población infectada por *Streptococcus*. Este modelo representa un sistema no lineal de tres ecuaciones, el cual describe la propagación de la enfermedad en una población dividida en tres clases: susceptibles (S), infectados (I) y portadores (C), se centra en el impacto que las poblaciones de infectados y portadores tienen en los susceptibles, y la velocidad a la que los grupos se mueven dentro y fuera del estado infeccioso. Por último, se estudia la dinámica a largo plazo de la enfermedad en la población.

En el año 2012, los investigadores Ong'ala Jacob Otieno, Mugisha Joseph y Odhiambo John [47] desarrollaron un modelo matemático para la neumonía en los niños menores de 5 años de edad. El modelo se analizó utilizando la teoría ordinaria de ecuaciones diferenciales y sistemas dinámicos, describiendo la propagación de la enfermedad en una población con cuatro clases: susceptibles (S), infectados (I), portadores (C) y recuperados (R). En este modelo se determinó el número de repro-

ductivo básico R_0 y se analizó la estabilidad de los puntos de equilibrio. En 2014 Ong'ala Jacob Otieno, Mugisha Joseph y Oleche Paul [48] desarrollan un modelo similar al realizado en el artículo [47], incluyendo en éste caso el efecto que tiene la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* en la dinámica de transmisión de la neumonía y un análisis cuantitativo de dicho modelo.

En este trabajo de investigación se abordaron algunas de las inquietudes de la comunidad científica relacionadas con la epidemiología de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto. En concreto, se intenta responder a la pregunta, ¿Cómo aportar desde la modelación matemática a la epidemiología de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto? Para este fin, se planteó un modelo que describe la dinámica de transmisión de la neumonía provocada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae* en la primera infancia en San Juan de Pasto, en donde se considera la interacción entre individuos susceptibles, infectados, portadores y recuperados. Además, se incluyen factores de hacinamiento, cambios climáticos y desnutrición, los cuales afectan y contribuyen a la propagación de la enfermedad en dicha población. Los factores de hacinamiento y cambios climáticos son determinantes para que ocurra el cambio de susceptibles a infectados por lo que fueron incluidos en la fuerza de infección; mientras que la desnutrición al debilitar el sistema inmune del individuo, hace que éste sea más propenso a adquirir la enfermedad por lo que fue incluido directamente en la dinámica del modelo.

El contenido de este trabajo está organizado de la siguiente manera: en el primer capítulo se presentan las principales definiciones y teoremas de ecuaciones diferenciales y sistemas dinámicos como el teorema de existencia y unicidad, el criterio de linealización, el teorema de Hartman-Grobman, el criterio de Routh-Hurwitz y la matriz de la siguiente generación que permite calcular el número reproductivo básico R_0 . Además, se mencionan algunos de los modelos básicos de transmisión de enfermedades infecciosas: SIR, SIRS y un modelo para la neumonía en niños, el cual fue tomado como referencia para la formulación del modelo en este trabajo.

En el segundo capítulo, se presenta un estudio sobre el estado del arte de la epidemiología de la neumonía en San Juan de Pasto, con el fin de determinar las variables y parámetros que son más relevantes en la dinámica de transmisión de esta enfermedad, los tipos de neumonía (donde se determinó que la bacteria *Streptococcus pneumoniae* es la causante de la mayoría de las neumonías en la comunidad), y los factores que promueven su propagación.

En el tercer capítulo, se formula un modelo sobre la dinámica de transmisión de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto, que considera las siguientes variables: Susceptibles, infectados sintomáticos, infectados asintomáticos (portadores) y recuperados. Además de los factores que contribuyen a su propagación en San Juan de Pasto. Para esto, se consideró el modelo formulado

por Ongala, Mugisha y Odiambo en 2012 como una base. En este capítulo, también se plantea el conjunto de interés biológico y se demuestra que dicho conjunto es invariante.

El análisis cualitativo de este modelo revela la existencia de un punto de equilibrio libre de infección, un punto de equilibrio endémico, y bajo ciertas condiciones existe otro punto de equilibrio endémico. Además, se calcula el número reproductivo básico de la enfermedad, el cual juega un papel importante para determinar la estabilidad del punto de equilibrio libre de infección. En el cuarto capítulo se realizan simulaciones a partir de referencias bibliográficas y algunos datos se consideran hipotéticos dado que no se encontraron referencias, ni datos suficientes para poder estimarlos. Dichas simulaciones permiten validar los resultados obtenidos en el capítulo de análisis cualitativo. Finalmente, en el quinto capítulo se exponen las principales conclusiones del trabajo y futuras líneas de investigación que quedan abiertas en función de los resultados que se han obtenido.

Capítulo 1

Marco Teórico

El análisis del sistema que modela la epidemiología de la neumonía en la primera infancia de San Juan de Pasto considerado en este trabajo se realiza de acuerdo con la teoría desarrollada por [49, 41, 50, 9, 11, 47], de donde se han tomado las definiciones, teoremas y apartados que sirven como soporte para cumplir los objetivos de este trabajo.

1.1. Conceptos básicos

En este trabajo se estudia el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales de la forma:

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

donde $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ y E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n . Este tipo de ecuaciones diferenciales son llamadas **autónomas** debido a que la función f no depende explícitamente de la variable independiente t .

Definición 1.1. ([49], Cáp. 2, Sec. 1).

La función $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en $x_0 \in \mathbb{R}^n$ si existe una transformación lineal $Df(x_0)$ que pertenece al espacio lineal $L(\mathbb{R}^n)$ y satisface:

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

La transformación lineal $Df(x_0)$ es llamada **la derivada de f en x_0** .

Teorema 1.1. ([49], Cáp. 2, Sec. 1).

Si $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en x_0 , entonces 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 tanto, si f es una función diferenciable, la derivada Df está dada por la matriz jacobiana $n \times n$:

$$Df = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right].$$

Definición 1.2. ([49], Pág. 2, Sec. 2).

Sea $f \in C(E)$ donde E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n , entonces $x(t)$ es una solución de la ecuación diferencial (1.1) sobre un intervalo I , si $x(t)$ es diferenciable en I y satisface dicha ecuación, es decir

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

para todo $t \in I$.

Teorema 1.2 (Existencia- Unicidad). ([49], Pág. 2, Sec. 2).

Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n , x_0 un punto en E y $f \in C^1(E)$, entonces existe un $a > 0$ tal que el problema de valor inicial

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) \\ x(0) &= x_0, \end{aligned} \tag{1.2}$$

tiene una única solución $x(t)$ en el intervalo $[-a, a]$.

Definición 1.3. ([49], Pág. 2, Sec. 5).

Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y $f \in C^1(E)$. Sea $\Phi(t, x_0)$ una solución del problema de valor inicial (1.2) definido sobre el intervalo maximal de existencia $I(x_0)$, para $x_0 \in E$. Entonces para $t \in I(x_0)$, el conjunto de funciones ϕ_t , definido por

$$\phi_t(x_0) = \phi(t, x_0),$$

es llamado **el flujo** de la ecuación diferencial (1.1).

Definición 1.4. ([49], Pág. 2, Sec. 5).

Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n , $f \in C^1(E)$, y $\phi_t : E \rightarrow E$ el flujo de la ecuación diferencial (1.1) definida para todo $t \in \mathbb{R}$. Entonces el conjunto $S \subset E$ se conoce como el **conjunto invariante** con respecto al flujo ϕ_t , si $\phi_t(S) \subset S$ para todo $t \in \mathbb{R}$.

1.2. Linealización

Para analizar el sistema no lineal (1.1) se puede linealizar el sistema alrededor de sus equilibrios y estudiar el comportamiento asintótico de las soluciones cerca de estos equilibrios. A continuación se dan a conocer definiciones y teoremas relevantes en este tema.

Definición 1.5. ([49], Pág. 2, Sec. 6).

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

Un punto de equilibrio x_0 es **hiperbólico** de (1.1) si ninguno de los valores propios de la matriz $Df(x_0)$ tiene parte real cero. Si algún valor propio de $Df(x_0)$ tiene parte real cero, el punto de equilibrio es **no hiperbólico**.

Definición 1.6. ([49], Pág. 2, Sec. 6).

Sea x_0 un punto de equilibrio hiperbólico del sistema (1.1).

- x_0 es un **sumidero** si todos los valores propios de la matriz $Df(x_0)$ tienen parte real negativa.
- x_0 es una **fuentes** si todos los valores propios de $Df(x_0)$ tienen la parte real positiva.
- x_0 es una **silla** si $Df(x_0)$ tiene al menos un valor propio con parte real positiva y al menos uno con parte real negativa.

1.2.1. Criterio de linealización

Se considera el sistema no lineal y autónomo

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

con $f(x_0) = 0$, $f \in C^1(E)$ cerca al origen. Se pretende analizar el comportamiento de las soluciones cercanas a x_0 , para ello se considera el cambio de variable

$$x = x_0 + y,$$

y al reemplazar f en serie de Taylor alrededor de x_0 , se obtiene

$$\dot{x} = f(x_0 + y) = f(x_0) + Df(x_0)y + N(x_0, y),$$

donde $D(f(x_0))$ es la derivada de f en x_0 y $N(x_0, y)$ es una función lineal tal que

$$\lim_{\|y\| \rightarrow 0} \frac{N(x_0, y)}{\|y\|} = 0.$$

Bajo ciertas condiciones la estabilidad del punto de equilibrio x_0 del sistema no lineal

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

se puede determinar a través del estudio de la estabilidad en el punto $y = 0$ del sistema lineal

$$\dot{y} = Df(x_0)y,$$

el cual es llamado la linealización de f en x_0 .

Teorema 1.3 (Teorema de Hartman-Grobman). ([49], Cáp. 2, Sec. 8).

Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n tal que $0 \in E$, sea $f \in C^1(E)$ y ϕ_t el flujo del sistema no lineal (1.1). Si $f(0) = 0$ y la matriz $A = Df(0)$ no tiene valores propios con parte real cero, entonces existe un homeomorfismo $H : U \rightarrow V$ donde U y V son conjuntos abiertos que contienen al origen, tal que para cada $x_0 \in U$, existe un intervalo abierto $I_0 \subset \mathbb{R}$ donde $0 \in I_0$ y

$$H \circ \phi_t(x_0) = e^{At}H(x_0),$$

para todo $x_0 \in U$ y $t \in I_0$. Es decir, H asigna trayectorias de (1.1) en trayectorias de $\dot{x} = Ax$ cerca al origen y preserva la parametrización por el tiempo.

De acuerdo al teorema de Hartman-Grobman, si x_0 es un punto de equilibrio hiperbólico del sistema no lineal (1.1), entonces existe un entorno de x_0 en el que f es topológicamente equivalente a la linealización de f en el punto de equilibrio x_0 de la ecuación diferencial $\dot{x} = Df(x_0)x$. Además garantiza que la estabilidad de un punto de equilibrio hiperbólico es preservada cuando se linealiza el sistema no lineal alrededor de dicho punto.

1.3. Estabilidad

La estabilidad de cualquier punto de equilibrio hiperbólico x_0 de (1.1) está determinado por los signos de la parte real de los valores propios de la matriz $Df(x_0)$.

Definición 1.7. ([49], Cáp. 2, Sec. 9).

El punto de equilibrio x_0 de (1.1) es **estable** si para todo $\varepsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que para todo x en N con $\|x - x_0\| < \delta$ se cumple que $\|\phi_t(x) - x_0\| < \varepsilon$ para todo $t \geq 0$. Además, si existe $\delta > 0$ tal que para todo x en N con $\|x - x_0\| < \delta$ se cumple que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(x) = x_0,$$

entonces x_0 es **asintóticamente estable**. Un punto de equilibrio x_0 que no es estable es **inestable**.

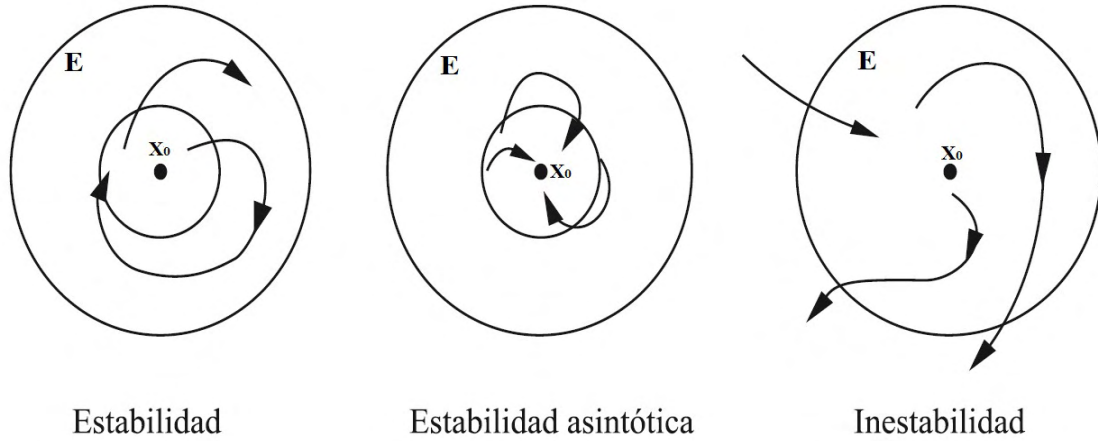


Figura 1.1: Estabilidad de los puntos de equilibrio.

Teorema 1.4. ([49], Cáp. 2, Sec. 9).

Un punto de equilibrio hiperbólico x_0 de $\dot{x} = f(x)$ es **estable** si y sólo si ninguno de los valores propios de $Df(x_0)$ tiene parte real positiva.

1.3.1. Criterio de Routh-Hurwitz

La solución del sistema lineal $\dot{x} = Ax$, con $A = Df(x_0)$ en x_0 es:

$$x = x_0 e^{\Lambda t},$$

donde x_0 es un vector constante y los valores propios Λ son las raíces del polinomio característico

$$|A - \Lambda I| = 0,$$

donde I es la matriz identidad. La solución $x = 0$ es estable si todas las raíces Λ del polinomio característico tienen parte real negativa, como se mencionó en el teorema 1.4. Si el sistema es de orden n , el polinomio característico es de la forma:

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

donde los coeficientes $a_i, i = 0, 1, \dots, n$ son reales. Se asume $a_n \neq 0$ dado que de otra forma $\Lambda = 0$ es una solución, y el polinomio es de orden $n - 1$. Por tanto con $a_n \neq 0$, la condición necesaria y suficiente conocida como el **criterio de Routh-Hurwitz** para que el polinomio $P(\Lambda)$ tenga

$Re\Lambda < 0$ es:

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

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

además $a_n > 0$ [41].

1.4. La regla de signos de Descartes

En 1636 Descartes en su libro "Geométrie" describió una regla para acotar el numero de raíces positivas de un polinomio con coeficientes reales. La regla es muy sencilla, la cual la hace de mucha utilidad. Antes de enunciar la regla, se presenta a continuación una definición preliminar.

Definición 1.8. ([11], pág 8) Dada una sucesión finita de numeros reales x_1, \dots, x_n llamaremos numero de variaciones de signo de esta sucesión, y denotaremos con $V(x_1, \dots, x_n)$ a la cantidad de cambios en el signo de la secuencia x_1, \dots, x_n .

Teorema 1.5 (Regla de los signos de Descartes). ([11], pág 8) Sea $p(x) = a_0 + a_1x + \dots + a_nx^n$ un polinomio con coeficientes reales. El número de raíces positivas de $p(x)$, contada cada una de ellas tantas veces como indica su multiplicidad, es menor o igual que $V(a_0, \dots, a_n)$. En todos los casos, es congruente a $V(a_0, \dots, a_n)$ módulo 2.

1.5. Número reproductivo básico

El numero reproductivo básico o tasa de reproducción básica de la infección R_0 es el promedio de infecciones secundarias que ocurren cuando un individuo infectado se introduce en una población totalmente susceptible. Si $R_0 > 1$, cada individuo infeccioso infecta en promedio a mas de un individuo por lo que se presenta un brote epidémico. Si $R_0 < 1$, implica que cada individuo infecta en promedio a menos de una persona, por lo tanto no habrá brote epidémico y el virus desaparece de la población.

R_0 se obtiene por lo general a través del estudio y cálculo de los valores propios de la matriz Jacobiana en el punto libre de infección, sin embargo Diekmann y Heesterbeek en el año 1990 siguieron un enfoque diferente: *la matriz de la siguiente generación*. Ellos definen R_0 como el radio espectral de la matriz de la siguiente generación.

En particular, se considera el caso donde la heterogeneidad es discreta, la cuál está definida por campos característicos, es decir, por modelos epidemiológicos que pueden ser escritos de la forma:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= f(X, Y, Z), \\ \frac{dY}{dt} &= g(X, Y, Z), \\ \frac{dZ}{dt} &= h(X, Y, Z),\end{aligned}\tag{1.3}$$

donde $X \in \mathbb{R}^r$, $Y \in \mathbb{R}^s$, $Z \in \mathbb{R}^n$, $r, s, n \geq 0$, y $h(X, 0, 0) = 0$. Los componentes de X denotan las clases de individuos susceptibles, recuperados y otra clase de individuos no infectados. Los componentes de Y representan las clases de individuos infectados quienes no transmiten la enfermedad (Ejemplo: latentes). Los componentes de Z representan las clases de individuos infectados capaces de transmitir la enfermedad (Ejemplo: infectados y portadores).

Sea $E_0 = (X^*, 0, 0) \in \mathbb{R}^{r+s+n}$ el punto de equilibrio libre de infección, es decir,

$$f(X^*, 0, 0) = g(X^*, 0, 0) = h(X^*, 0, 0) = 0.$$

Se asume que la ecuación $g(X^*, 0, 0) = 0$ implícitamente determina una función $Y = \tilde{g}(X^*, Z)$. Sea $A = Dz h(X^*, \tilde{g}(X^*, 0), 0)$, donde Dz denota la matriz jacobiana de Z en el punto $h(X^*, \tilde{g}(X^*, 0), 0)$. Además, A puede ser escrita en la forma $A = M - D$, con $M \geq 0$ ($m_{ij} \geq 0$) y $D > 0$, una matriz diagonal.

El espectro de la matriz A es denotado por $m(A) = \sup\{\Re \Lambda : \Lambda \in \sigma(A)\}$, donde $\Re \Lambda$ significa la parte real de Λ y $\sigma(A) = \{\Lambda : \Lambda \text{ son los valores propios de } A\}$, mientras $\rho(A) = \lim_{n \rightarrow \infty} \|A^n\|^{\frac{1}{n}}$ denota el radio espectral de A [9].

Teorema 1.6. ([9], pág 3)

$$m(A) < 0 \Leftrightarrow \rho(MD^{-1}) < 1$$

o

$$m(A) > 0 \Leftrightarrow \rho(MD^{-1}) > 1.$$

El número reproductivo básico está definido como el radio espectral de la matriz MD^{-1} :

$$R_0 = \rho(MD^{-1}). \quad (1.4)$$

1.6. Modelos epidemiológicos

Los modelos epidemiológicos permiten describir la propagación de enfermedades que atacan a una población. En esta sección se presenta una descripción de los modelos SIR [41], SIRS [50] y un modelo para la dinámica de la neumonía en niños [47], que sirven como soporte para la formulación del modelo de la epidemiología de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto.

En los modelos mencionados se divide la población total en clases disjuntas que cambian conforme pasa el tiempo.

- La clase susceptible $S(t)$ se refiere a los individuos que pueden adquirir la enfermedad pero no están infectados.
- La clase de infectados $I(t)$ corresponde a los individuos que adquirieron la enfermedad, muestran síntomas y son capaces de transmitirla a aquellos que están en la clase susceptible.
- La clase de portadores $C(t)$ es similar a la clase de infectados, con la diferencia de que los individuos no muestran síntomas.
- La clase de removidos o recuperados $R(t)$ consiste de todos los individuos que son removidos de la fracción susceptible-infecciosa-portadora ya sea por muerte, inmunidad o aislamiento.

Modelo epidemiológico básico SIR

El modelo SIR (susceptible-infectado-recuperado) está relacionado con aquellas enfermedades que confieren inmunidad permanente, es decir los individuos recuperados no pueden volver a ser susceptible o infectados.

El cambio de un estado a otro en los individuos está representado esquemáticamente por:

$$S \longrightarrow I \longrightarrow R$$

Los individuos infectados crecen a una tasa proporcional al producto de infectados por susceptibles (rSI), donde r es la tasa de crecimiento per capita y a su vez dependen del número de individuos removidos de la población a una tasa α por el número de infectados (αI).

Bajo los supuestos anteriores, el sistema de ecuaciones que describen el comportamiento del modelo SIR son:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -rSI \\ \frac{dI}{dt} &= rSI - \alpha I \\ \frac{dR}{dt} &= \alpha I.\end{aligned}\tag{1.5}$$

Debido a que $dS/dt + dI/dt + dR/dt = 0$, entonces el tamaño de la población total N está dado por

$$S(t) + R(t) + I(t) = N.$$

Modelo epidemiológico SIRS

El modelo SIRS (susceptible-infectado-recuperado-susceptible) es similar al modelo SIR, pero aplicable a casos en que la inmunidad no es permanente y el individuo vuelve a ser susceptible a una velocidad β . El sistema de ecuaciones está dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -rSI + \beta R, \\ \frac{dI}{dt} &= rSI - \alpha I, \\ \frac{dR}{dt} &= \alpha I - \beta R,\end{aligned}$$

Debido a que $dS/dt + dI/dt + dR/dt = 0$, entonces el tamaño de la población total N está dado por

$$S(t) + R(t) + I(t) = N.$$

Modelo de referencia

Como un punto de partida para este trabajo se estudia el modelo definido por Ong'ala, Mugisha y Odhiambo, en donde se modela y analiza la dinámica de la neumonía en niños. En este modelo se considera el comportamiento de la neumonía causada por la bacteria *Streptococcus Pneumoniae* donde se presentan los estados: susceptible $S(t)$, infectado $I(t)$, portador $C(t)$ y recuperado $R(t)$, en un tiempo t . El total de la población esta definido por:

$$N = S + I + C + R$$

la dinámica de este modelo se lleva a cabo bajo los siguientes supuestos:

- La tasa de crecimiento de la población susceptible es v .
- La probabilidad con que las personas recién infectadas se unen a la clase portadora de gérmenes es ρ y a la clase de infectados sintomáticamente es $1 - \rho$.
- La tasa de los infectados sintomáticamente que se recuperan está dada por η .
- La tasa con que la clase de portador de gérmenes pasa a ser infectado es π .
- β es la tasa con que los portadores de gérmenes pueden recuperarse para obtener inmunidad temporal.
- La proporción en la que los individuos recuperados eliminan todas las bacterias del cuerpo es q mientras que $1 - q$ es la proporción de aquellos que aún llevan la bacteria.
- Estudios demuestran que hay una posibilidad de reinfección a una tasa δ .
- μ es la tasa de muerte natural y α es la tasa de muerte inducida por la enfermedad.

Bajo los supuestos anteriores, las ecuaciones que describen la dinámica de este modelo son:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= v + \delta R - (\lambda + \mu)S \\
 \frac{dI}{dt} &= (1 - \rho)\lambda S + \pi C - (\mu + \alpha + \eta)I \\
 \frac{dC}{dt} &= \rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I - (\mu + \pi + \beta)C \\
 \frac{dR}{dt} &= q\eta I + \beta C - (\mu + \delta)R.
 \end{aligned} \tag{1.6}$$

Se define λ como la fuerza de infección y está dada por:

$$\lambda = \phi\left(\frac{I + \varepsilon C}{N}\right) : \phi = kP,$$

donde k es la tasa de contacto y P la probabilidad de que un contagio sea efectivo para que se de la infección.

Capítulo 2

Estado del arte de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto

La neumonía es la principal causa de mortalidad en la primera infancia. Alrededor de 156 millones de nuevos episodios se presentan cada año en todo el mundo, de los cuales 151 millones se encuentran en los países en desarrollo [57, 23, 43]. En Colombia, esta infección es considerada como la segunda causa de muerte asociada al cambio climático. Según el DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística), en el departamento de Nariño se presentaron 163 muertes en 2010 por neumonía. El municipio de este departamento que presentó mayor tasa de mortalidad es San Juan de Pasto, debido a su ubicación geográfica y a la densidad de población [12].

La neumonía puede ser causada por distintos microorganismos, los cuales pueden ingresar al parénquima pulmonar por varias vías: vía descendente, vía hemática, alteraciones anatómicas, funcionales y/o inmunológicas, y por aspiración. Posteriormente, bajan por la nasofaringe hasta alcanzar el pulmón donde se ubican en las unidades de intercambio gaseoso, bronquiolos y especialmente en los alvéolos. Al llegar al alvéolo se multiplican, originando una respuesta inflamatoria lo cual puede provocar hipoxia es decir la sangre no recibe suficiente oxígeno, lo que lleva a una insuficiencia respiratoria que al no recibir un tratamiento oportuno puede ocasionar la muerte [68, 60].

En términos generales, se conoce como neumonía a la infección respiratoria aguda (IRA) [38] que afecta a los pulmones. Los pulmones están formados por pequeños sacos llamados alvéolos, que en personas sanas se llenan de aire al respirar. Los alvéolos de las personas que padecen la enfermedad están llenos de pus y líquido, lo que hace dolorosa la respiración y limita la absorción de oxígeno [44, 40, 45, 22].

La epidemiología es fundamental para la investigación clínica, la prevención de enfermedades, la

promoción, la protección y la investigación de la salud; ésta ofrece métodos rigurosos para estudiar la distribución, la causalidad y la prevención de problemas de salud en las poblaciones. En este sentido, la modelación matemática aporta en el desarrollo de investigaciones en epidemiología que contribuyen a la toma de decisiones y a la formulación de estrategias para el control de la enfermedad o la infección [8, 62, 52].

2.1. Epidemiología de la neumonía en la primera infancia

Los estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que la neumonía es la causa principal de muerte de niños en todo el mundo [6]. Se calcula que la neumonía produce la muerte a 1,4 millones de niños menores de 5 años anualmente, lo que corresponde al 18 % de muertes en menores de 5 años [44, 24, 10].

En Colombia hay reportes de aproximadamente 120.000 consultas anuales con diagnósticos de neumonía y 50.000 egresos hospitalarios por la misma causa en niños menores de 5 años [68].

Muertes por neumonía en Colombia	
Departamento	Muertes
Antioquia	968
Bolivar	243
Tolima	201
Cauca	119
Nariño	163
Huila	121

Cuadro 2.1: Reporte de muertes en la región Andina 2010, DANE

En el departamento de Nariño se presentaron 103 muertes causadas por neumonía en 2005, 196 en 2007 y en 2010 disminuyó a un total de 163 muertes (ver cuadro 2.1) [12, 17]. En el cuadro (2.2) se muestra el número de muertes en algunos de los municipios del departamento de Nariño en 2010. Los datos indican que la tasa de mortalidad en Pasto es mayor que en Tumaco debido a que, en este municipio se presentan cuatro zonas climáticas: paramo, muy frío, frío y medio [53], y los factores climáticos como los cambios bruscos de temperatura o los niveles de humedad promueven la propagación de la neumonía [59].

Muertes por neumonía en Nariño	
Municipio	Muertes
Pasto	65
Alban	2
Barbacoas	3
Belen	2
Buesaco	2
Cuaspud	3
Cumbal	5
Guaitarilla	3
Ipiates	13
La Union	4
Los Andes	3
Ricaurte	3
Sandona	4
Tangua	2
Tuquerres	10

Cuadro 2.2: Reporte de muerte en el Departamento de Nariño, DANE.

Las enfermedades infecciosas constituyen una amenaza en la sociedad. Es por esta razón que ha ganado importancia entre la comunidad científica y profesionales de la salud, el uso de métodos matemáticos para estudiar la dinámica de transmisión y el control de enfermedades infecciosas. Estos modelos matemáticos se han desarrollado con el propósito de idear programas efectivos que interpreten patrones epidemiológicos [39, 63].

2.2. Factores que promueven la propagación de la neumonía

Algunos de los factores que promueven la propagación de la neumonía se relacionan a continuación [1, 59, 21].

- Las malas condiciones de higiene, ya que éstas debilitan el sistema inmune.
- El hacinamiento, este factor es muy frecuente en épocas de frío, cuando las personas se mantienen encerradas en sus casas u oficinas.
- El cambio climático, el cual esta relacionado con los cambios bruscos de temperatura o la humedad que se presente en una región.
- La polución, ya que genera inflamación de las vías aéreas.
- La desnutrición, dado que la falta de alimentos o la mala calidad de estos debilita el sistema inmune, lo cual hace que el individuo sea más susceptible a adquirir la enfermedad.

En el desarrollo de la investigación se pudo estimar que los factores con mayor incidencia en el municipio de San Juan de Pasto son: el hacinamiento, la desnutrición y los cambios bruscos de temperatura.

El hacinamiento se presenta en gran medida en guarderías y está relacionado con los niveles de pobreza que hay en este municipio. Debido a que actualmente el modelo económico obliga a los padres a llevar a sus hijos a edades cada vez mas tempranas a estos sitios [12], ésto favorece la propagación de este tipo de enfermedades infecciosas dado que entre mayor tiempo se esté en contacto con las personas, aumenta la probabilidad de transmisión de infecciones mediante gotas de secreciones, estudios muestran que la presencia de 3 o más niños menores de 5 años en una vivienda, o la asistencia a guarderías, está asociada al incremento de 2.5 veces en la mortalidad por neumonía [61].

Otro factor con alta incidencia es la desnutrición. Se debe a que los niños en la primera infancia que presentan desnutrición tienden a ser más propensos a adquirir infecciones respiratorias como neumonía, dado que su sistema inmune se debilita lo cual provoca que la enfermedad evolucione de manera rápida, aumentando la mortalidad en el paciente. De lo anterior, se puede decir que los pacientes con NAC (Neumonía Adquirida en la comunidad) aumentan los niveles de mortalidad según el grado de desnutrición, estudios muestran que los pacientes que padecen neumonía y sufren de desnutrición tienen mayor probabilidad de morir que aquellos que no sufren de esta [33]. En este sentido, se dice que la desnutrición es un factor que contribuye a la propagación de la neumonía, en particular en San Juan de Pasto, ya que presenta altas tasas de desnutrición; según la Secretaría de Desarrollo Social, en 2007 se atendieron 2.175 casos de desnutrición en niños menores de 5 años [26]. Además, según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN), la tasa de desnutrición global de menores de 5 años, para 2010, es del 8,4 % [42].

Por último, se consideran el factor de cambios climáticos, es decir los cambios bruscos de temperatura o los niveles de humedad. El municipio de San Juan de Pasto presenta cambios bruscos de temperatura debido a su ubicación geográfica [53]. Por lo que es importante tener en cuenta que los cambios bruscos de temperatura pueden incrementar hasta un 12 % los casos de neumonía debido a que estos aumentan la incidencia a adquirir este tipo de infecciones respiratorias, dado que hacen favorables las condiciones para la supervivencia de los patógenos que causan esta enfermedad, en particular de las bacterias, entre las cuales está el *Streptococcus pneumoniae*, el cual es el causante de la mayoría de las neumonías en épocas de frío e invierno [61].

2.3. Clasificación de la Neumonía

La neumonía se puede clasificar dependiendo el lugar y la forma de aparición en: neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o la neumonía adquirida en el hospital (neumonía nosocomial).

- **La neumonía adquirida en la comunidad (NAC)**

La NAC se origina en el ámbito extrahospitalario, es decir, la que aparece en sujetos que conviven en la comunidad y no han sido hospitalizados en los últimos 7 días o bien las que aparecen 48 horas después de su ingreso en un centro hospitalario [32, 5]. Esta clase de neumonía suele producirse por bacterias donde el patógeno mas usual es el *Streptococcus pneumoniae* [31, 19, 54].

- **La neumonía adquirida en el hospital o neumonía nosocomial**

Esta clase de neumonía se origina en el ámbito intrahospitalario, que enfrentan los pacientes conectados a asistencia ventilatoria mecánica (VM). Esta es la infección de mayor incidencia en las unidades de cuidados intensivos y la principal causa de muerte por infección intrahospitalaria. Se estima que el riesgo de adquirir neumonía es 21 veces mayor en los pacientes expuestos a VM , comparados con los pacientes que no se someten a este procedimiento [27, 3, 28].

2.4. Tipos de Neumonía

A continuación se destacan los principales tipos de neumonía:

2.4.1. Neumonías virales

Los virus son la causa más frecuente de infecciones respiratorias en menores de cinco años en todo el mundo, tanto de bronquiolitis como de neumonía.

Los pacientes con neumonías virales representan un serio problema de salud pública y se calcula que en países en desarrollo pueden ocasionar alrededor de 5 millones de muertes anuales en menores de cinco años. Aunque ocurren en cualquier grupo de edad, los niños, se afectan dos o tres veces más que los adultos. Los virus que invaden el aparato respiratorio son ubicuos y lo hacen en forma endémica y epidémica. Las epidemias siguen un patrón climatológico y aumentan en períodos de lluvias o frío.

El 24 % de las enfermedades respiratorias virales en niños ocurre por el *virus adenovirus* (Ad), encontrándose mayor incidencia en niños hospitalizados por IRA. El 12 % de las neumonías en niños se produce por el *virus metapneumovirus*. Otros causantes principales de este tipo de neumonía en niños son: *virus Sincitial Respiratorio* (VSR), *virus de influenza* y *virus de parainfluenza* [51, 69].

2.4.2. Neumonías atípicas

Los gérmenes denominados atípicos hoy en día se consideran patógenos frecuentes y causantes de gran número de neumonías, que suelen ser leves o moderadas pero que pueden llegar a ser graves.

Este tipo de neumonía es ocasionada principalmente por bacterias como: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*.

- **Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*:**

“*Mycoplasma pneumoniae* es el organismo de vida libre más pequeño y uno de los causantes de alrededor del 20 % de todas las neumonías en la población general y del 15 % al 25 % de las neumonías en los niños, con incidencia similar a la de *Streptococcus pneumoniae*” [51].

- **Neumonía por *Chlamydia trachomatis*:**

“*Chlamydia trachomatis* es una bacteria patógena intracelular productora de infecciones pulmonares, y causante entre el 30 % y el 40 % de todas las neumonías en niños menores de seis meses y entre el 25 % y el 50 % de todas las conjuntivitis del recién nacido” [51].

- **Neumonía por *Chlamydophila pneumoniae*:**

“*Chlamydophila pneumoniae*, también conocida como agente TWAR, se asocia entre el 15 % y el 18 % a los casos de neumonía adquirida en la comunidad en niños de tres a doce años de edad.” [51]

2.4.3. Neumonía por *Streptococcus pneumoniae* (*neumococo*)

Estudios epidemiológicos en países desarrollados, muestran que el *neumococo* es en general la principal causa de enfermedad en pacientes que requieren hospitalización. El *neumococo* es actualmente la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad, otitis media y sinusitis. El *neumococo* ocasiona del 17 % al 40 % de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños [51, 4, 24]. Además, se sabe que hasta el 95 % de los niños menores de 3 años son portadores [67] y aproximadamente 2,6 millones de niños mueren de neumonía cada año en los países en desarrollo, casi la mitad de estas muertes son atribuibles a ésta bacteria [13].

El *neumococo* se puede transmitir de persona a persona por las gotitas de saliva, el periodo de incubación varía por el tipo de infección y es difícil de establecer por qué muchas personas adquieren la bacteria como portadores y no muestran síntomas, por esta razón es difícil establecer el período infeccioso [14].

2.5. Etiología

En la primera infancia, gran parte de las neumonías se producen por microorganismos y en ocasiones es complicado determinar la causa. Los diversos estudios muestran que la etiología de la neumonía en la primera infancia son dependientes principalmente de la edad [32]. Según la OMS los agentes infecciosos de la neumonía son: virus, bacterias y hongos. Entre los más comunes están: *Streptococcus B*, *Virus respiratorio*, *Varicela-Herpes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, *Esch.coli*, *Enterobacterias*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *St. Aureus*, como se observa en el cuadro (2.3).

Etiología de la neumonía por edad		
Neonato	De 1 a 3 meses	De 3 meses a 5 años
Streptococcus B	Virus respiratorio	Virus respiratorio
Varicela-Herpes	Streptococcus B	St. pneumoniae
Citomegalovirus	Chlamydia trachomatis	Haemophilus influenzae
Esch.coli	Enterobacterias	Myc. pneumoniae
Listeria monocytogenes	St. aureus	Myc. tuberculosis
Klebsiella pneumoniae	Listeria monocytogenes	St. Aureus

Cuadro 2.3: Protocolo del tratamiento de las neumonías en la infancia, Sociedad Española de neumología pediátrica, Liñán Córtes.

El *Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonía bacteriana [28], le sigue la *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) [65]; luego el *virus sincitial respiratorio*, que es la causa más frecuente de neumonía vírica; y por último el *Pneumocystis jiroveci* es una causa importante de neumonía en niños menores de seis meses con VIH/SIDA, responsable de al menos uno de cada cuatro fallecimientos de lactantes cero positivos al VIH [44, 64].

2.6. Síntomas

Los principales síntomas de la neumonía son [34, 35, 36, 37]:

- Tos, que puede venir acompañada con la secreción de una mucosidad amarillenta, verdosa o incluso moco con sangre.
- Un aumento en la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal (entre 35°C y 37.5 °C), es decir fiebre.
- Una sensación de frío acompañado con un episodio de temblores o más comúnmente llamado escalofrío.
- Dificultad o incomodidad al respirar o la sensación de no estar recibiendo suficiente aire.

- Confusion, es decir, la incapacidad para pensar de manera clara y rápida, esto sucede especialmente en personas de avanzada edad.
- Sudoración excesiva.
- Dolor de cabeza.
- Poco apetito, baja energía y fatiga.
- Dolor torácico agudo o punzante que empeora al respirar profundamente o cuando se tose.

2.7. Tratamiento

Según la OMS la neumonía se trata con antibióticos, cuya administración depende del microorganismo que se sospecha, la gravedad de la neumonía y las características del enfermo; éstos suelen recetarse en los centros de salud u hospitales [46]. En la mayoría de los casos no se busca el germen causante, basta con suministrar antibióticos orales (amoxicilina/IBL, cefuroxime-axetil o macrólido-stomar) recetados por el médico. En estos casos se recomienda no tomar bebidas alcohólicas, no fumar, respirar aire caliente y húmedo, hacer un par de respiraciones profundas dos o tres veces cada hora, lo cual puede ayudar a sacar la flema de los pulmones, beber bastantes líquidos, mantenerse en reposo y con los cuidados en el hogar, todas estas recomendaciones suelen ser suficientes para la desaparición de la infección [34]. Sin embargo, las personas que presentan mayor gravedad en los síntomas deben ser hospitalizados. Al paciente hospitalizado se le realizan técnicas diagnósticas como cultivo de muestras respiratorias o de sangre, broncoscopio, serología o punción pulmonar [34].

En general, es difícil saber si la neumonía es causada por una bacteria o un virus, por esta razón se debe realizar un tratamiento antibiótico. Este tratamiento implica el empleo de determinados antibióticos según el germen que se sospecha. En mayor medida este tratamiento cubre las dos bacterias más frecuentes en la primera infancia: *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae tipo b* [58, 68, 20]. Algunos de los tratamientos se muestran el cuadro (2.4).

Antibióticos según la edad			
Edad	Antibióticos	Dosis	Dosis diaria
Recién nacido	Cefotaxime	100–200	3
	Ceftriaxona	50	2
	Ampicilina	150	4
De 1 a 6 meses	Ampicilina	100	4
	Ceftriaxone	50	1
	Cefuroxima	100	3
	Cefotaxime	100	3
	Eritromicina	40-50	3
Mayores de 6 meses	Ampicilina	100	4
	Ceftriaxona	50	1
	Cefotaxima	100	4
	Eritromocina	40-50	3

Cuadro 2.4: Datos obtenidos del Boletín en la Internet de Sarasqueta P. Atención primaria de la salud.

Capítulo 3

Formulación del modelo

La neumonía es una enfermedad respiratoria causada por microorganismos como: bacterias, hongos, parásitos y virus. Entre los cuatro microorganismos que causan neumonía los de mayor incidencia son las bacterias, la bacteria causante de la mayoría de las neumonías es el *Streptococcus pneumoniae* (*neumococo*). Gran parte de los casos de neumonía se producen como resultado de la inhalación de pequeñas gotitas de tos o estornudos que contienen las bacterias. Estas bacterias pueden permanecer en la boca o en la flora de la nasofaringe de una persona sana sin causar ningún daño, estas personas se conocen como portadores. Sin embargo, la bacteria puede llegar a los pulmones causando así una infección. Existen algunos factores de riesgo asociados a la propagación de la neumonía como: las malas condiciones de higiene, el hacinamiento, los factores climáticos, la polución y la desnutrición. Los factores de riesgo que se presentan con mayor incidencia en el municipio de San Juan de Pasto son: El hacinamiento, los cambios climáticos y la desnutrición.

En este capítulo se formula un modelo matemático que intenta describir algunos aspectos básicos de la transmisión de la la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto, en donde se considera que el hacinamiento y los cambios climáticos influyen directamente en la fuerza de infección.

El modelo planteado es una modificación del modelo propuesto por Ong'ala J.O, Mugisha J.Y.T. y Odhiambo J. en 2012 [47]. Las modificaciones realizadas corresponden a la inclusión de parámetros que influyen fuertemente en la propagación de la neumonía en la primera infancia en la población de San Juan de Pasto, Colombia, causada por *Streptococcus Pneumoniae*. Estos factores son la desnutrición, el hacinamiento y los cambios climáticos. La desnutrición influye directamente en el sistema inmune, dado que la falta de alimentos o la mala calidad de estos hace que el individuo sea más susceptible a adquirir la neumonía al estar en contacto con un portador o un infectado sintomáticamente. El hacinamiento y los cambios climáticos son determinantes para el paso del estado

susceptible al de infectado; esto significa que, si un individuo susceptible está en contacto con un infectado en un espacio reducido y por un tiempo prolongado, entonces existirá mayor probabilidad de que ocurra un contagio; o si un individuo susceptible está en contacto con un infectado en épocas de invierno o con cambios de temperatura bruscos, también existe una alta probabilidad de que ocurra el contagio.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la formulación del modelo se consideran cuatro clases de poblaciones: susceptibles (S), infectados (I), portadores (C) y recuperados (R). En un tiempo t , el total de la población (N) está dado por:

$$N = S + I + C + R \quad (3.1)$$

En el modelo se consideran los siguientes supuestos y parámetros:

- i) La tasa de crecimiento de la población susceptible se denota por v .
- ii) Una nueva infección puede darse debido al contacto efectivo ya sea con un portador o un individuo infectado sintomáticamente.
- iii) La fuerza de la infección se conoce como la fuerza necesaria para que ocurra el cambio de un estado a otro, es decir la fuerza necesaria para que un individuo susceptible pase a ser infectado, y se denota por λ .
- iv) Las personas recién infectadas se unen a la clase portadora con una probabilidad ρ , a la clase sintomáticamente infectada con una probabilidad de $(1 - \rho)$.
- v) El cambio de estado de portadores a infectados sintomáticos se da a una tasa π .
- vi) Los individuos infectados se recuperan a una tasa η .
- vii) Una proporción q de individuos infectados eliminan todas las bacterias del cuerpo y obtienen inmunidad temporal; mientras que $(1 - q)$ corresponde a la proporción de aquellos que seguirán siendo portadores de la bacteria.
- viii) Los portadores pueden recuperarse y obtener inmunidad temporal a una tasa β ; sin embargo, existe una posibilidad de reinfección a una tasa δ .
- ix) Se supone la misma tasa de muerte μ para cada población y la tasa de muerte inducida por la enfermedad por α .
- x) Los factores que promueven la propagación de la neumonía en San Juan de Pasto están dados por los parámetros de desnutrición ε_D , hacinamiento ε_h y cambios climáticos ε_c .

- xi) Los factores de hacinamiento y cambios climáticos se incluyen en la fuerza de infección, la cual se define como:

$$\lambda = \psi \left(\frac{I + C}{N} \right) : \psi = (\varepsilon_h + \varepsilon_C)kP,$$

donde k es la tasa de contacto y P la probabilidad de que un contacto sea efectivo para provocar una infección.

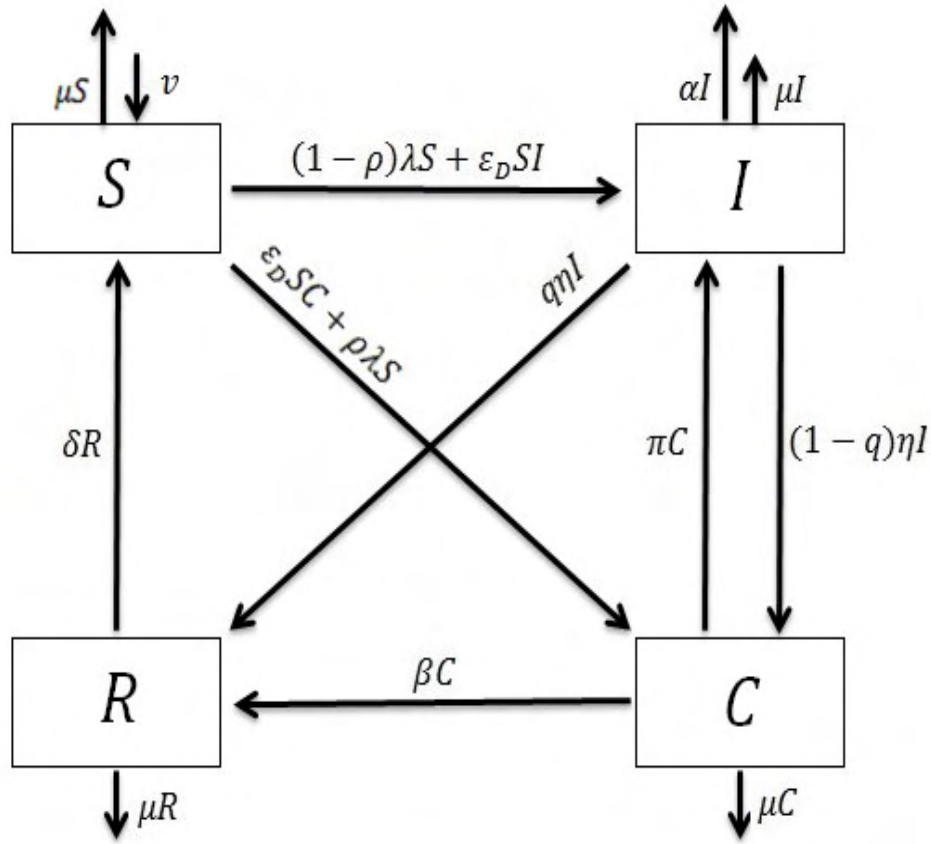


Figura 3.1: Diagrama que describe el modelo

Bajo los supuestos anteriores, la dinámica puede ser modelada por el siguiente sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= v + \delta R - (\lambda + \mu)S - \varepsilon_D SI - \varepsilon_D SC \\
\frac{dI}{dt} &= (1 - \rho)\lambda S + \varepsilon_D SI + \pi C - (\mu + \alpha + \eta)I \\
\frac{dC}{dt} &= \rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - (\mu + \pi + \beta)C \\
\frac{dR}{dt} &= q\eta I + \beta C - (\mu + \delta)R.
\end{aligned} \tag{3.2}$$

El conjunto de interés biológico está dado por:

$$\Omega = \left\{ (S, I, C, R) \in \mathbb{R}_+^4 : N(t) \leq \frac{v}{\mu} \right\} \tag{3.3}$$

Se asume que los parámetros en el modelo (3.2) son positivos. En la siguiente proposición se prueba que las soluciones están contenidas en el conjunto Ω para todo $t \geq 0$.

Proposición 3.1. *El conjunto Ω definido en (3.3) es un conjunto positivamente invariante del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (3.2).*

Demostración. Primero, se prueba que las variables y soluciones son positivas para todo $t \geq 0$ en (3.2). Se considera la primera ecuación en (3.2).

$$\frac{dS}{dt} = v + \delta R - (\lambda + \mu)S - \varepsilon_D SI - \varepsilon_D SC.$$

Se tiene que:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &\geq -[(\lambda + \mu) + \varepsilon_D I + \varepsilon_D C]S \\
\int \frac{1}{S} dS &\geq \int -[(\lambda + \mu) + \varepsilon_D I + \varepsilon_D C] dt \\
\ln(S) &\geq -[(\lambda + \mu) + \varepsilon_D I + \varepsilon_D C]t + K, K = cte \\
S &\geq e^{-(\lambda + \mu) + \varepsilon_D I + \varepsilon_D C]t} e^K, S_0 = e^K \\
S &\geq S_0 e^{-(\lambda + \mu) + \varepsilon_D I + \varepsilon_D C]t} \geq 0
\end{aligned} \tag{3.4}$$

Por tanto, $S \geq 0$.

Se considera la segunda ecuación en (3.2).

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \rho)\lambda S + \varepsilon_D SI + \pi C - (\mu + \alpha + \eta)I$$

Se tiene que:

$$\begin{aligned}
 \frac{dI}{dt} &\geq -(\mu + \alpha + \eta)I \\
 \int \frac{1}{I} dI &\geq \int -(\mu + \alpha + \eta) dt \\
 \ln I &\geq -(\mu + \alpha + \eta)t + K_1, K_1 = cte \\
 I &\geq e^{-(\mu + \alpha + \eta)t} e^{K_1}, I_0 = e^{K_1} \\
 I &\geq I_0 e^{-(\mu + \alpha + \eta)t} \geq 0
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Por tanto, $I \geq 0$.

Se considera la tercera ecuación en (3.2).

$$\frac{dC}{dt} = \rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - (\mu + \pi + \beta)C$$

Se tiene que:

$$\begin{aligned}
 \frac{dC}{dt} &\geq -(\mu + \pi + \beta)C \\
 \int \frac{1}{C} dC &\geq \int -(\mu + \pi + \beta) dt \\
 \ln C &\geq -(\mu + \pi + \beta)t + K_2, K_2 = cte \\
 C &\geq e^{-(\mu + \pi + \beta)t} e^{K_2}, C_0 = e^{K_2} \\
 C &\geq C_0 e^{-(\mu + \pi + \beta)t} \geq 0
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

Por tanto, $C \geq 0$.

Finalmente, se considera la cuarta ecuación en (3.2).

$$\frac{dR}{dt} = q\eta I + \beta C - (\mu + \delta)R.$$

Se tiene que:

$$\begin{aligned}
\frac{dR}{dt} &\geq -(\mu + \delta)R \\
\int \frac{1}{R} dR &\geq \int -(\mu + \delta) dt \\
\ln R &\geq -(\mu + \delta)t + K_3, K_3 = cte \\
R &\geq e^{-(\mu + \delta)t} e^{K_3}, R_0 = e^{K_3} \\
R &\geq R_0 e^{-(\mu + \delta)t} \geq 0
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Por tanto, $R \geq 0$.

A continuación se prueba que las soluciones del modelo (3.2) están contenidas en Ω para todo $t \geq 0$.

Tomando la derivada con respecto al tiempo t de (3.1) y sustituyendo las ecuaciones del modelo (3.2), se tiene¹:

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dC}{dt} + \frac{dR}{dt} \\
\frac{dN}{dt} &= v - \alpha I - \mu N \\
\frac{dN}{dt} &\leq v - \mu N \\
\frac{dN}{dt} + \mu N &\leq v \\
\frac{dN}{dt} e^{\mu t} + \mu N e^{\mu t} &\leq v e^{\mu t} \\
\frac{d(N e^{\mu t})}{dt} &\leq v e^{\mu t} \\
\int d(N e^{\mu t}) &\leq \int v e^{\mu t} dt \\
N e^{\mu t} \Big|_0^t &\leq \frac{v}{\mu} e^{\mu t} \Big|_0^t \\
N e^{\mu t} - N_0 &\leq \frac{v}{\mu} e^{\mu t} - \frac{v}{\mu} \\
N &\leq \frac{v}{\mu} + \left(N_0 - \frac{v}{\mu} \right) e^{-\mu t} \\
N &\leq \frac{v}{\mu},
\end{aligned} \tag{3.8}$$

Por lo anterior, se sabe que $S \geq 0$, $I \geq 0$, $C \geq 0$ y $R \geq 0$, por tanto $0 \leq N(t) \leq \frac{v}{\mu}$ lo cual implica que N , todas las otras variables (S , I , C , R) y todas las soluciones están contenidas en el conjunto

¹Ver desarrollo de los cálculos Anexo A pág 66

positivamente invariante Ω .

□

Capítulo 4

Análisis cualitativo

4.1. Soluciones de equilibrio

Igualando la parte derecha del modelo (3.2) a cero obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas

$$v + \delta R - (\lambda + \mu)S - \varepsilon_D SI - \varepsilon_D SC = 0 \quad (4.1)$$

$$(1 - \rho)\lambda S + \varepsilon_D SI + \pi C - (\mu + \alpha + \eta)I = 0 \quad (4.2)$$

$$\rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - (\mu + \pi + \beta)C = 0 \quad (4.3)$$

$$q\eta I + \beta C - (\mu + \delta)R = 0. \quad (4.4)$$

Resolviendo el sistema (4.1), encontramos I , C y R en términos de S ¹

$$\begin{aligned} I &= \frac{(\mu + \delta)[-v + \mu S][\rho\pi + (1 - \rho)(h_2 + \varepsilon_D S)]}{(\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})[(1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 + \varepsilon_D S h_2 + \varepsilon_D S h_1 - \varepsilon_D^2 S^2] - \delta[-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S] + (1 - \rho)[(1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta]} \\ C &= \frac{(\mu + \delta)[-v + \mu S][\rho(h_1 - \varepsilon_D S) + (1 - \rho)(1 - q)\eta]}{(\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})[(1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 + \varepsilon_D S h_2 + \varepsilon_D S h_1 - \varepsilon_D^2 S^2] - \delta[-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S] + (1 - \rho)[(1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta]} \\ R &= \frac{[-v + \mu S][\rho(\eta\pi + h_1\beta - \varepsilon_D S\beta) + (1 - \rho)(h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta + (1 - q)\eta\beta)]}{(\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})[(1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 + \varepsilon_D S h_2 + \varepsilon_D S h_1 - \varepsilon_D^2 S^2] - \delta[-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S] + (1 - \rho)[(1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta]} \end{aligned} \quad (4.5)$$

Si reemplazamos $S_0 = \frac{v}{\mu}$ en (4.5) se tiene ²:

$$I_0 = 0$$

$$C_0 = 0$$

$$R_0 = 0.$$

¹Ver desarrollo de los cálculos Anexo B pág 66

²Ver desarrollo de los cálculos Anexo C pág 73

Por lo anterior el punto $E_0 = (\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0)$ es una solución de equilibrio del sistema (4.1). Además, E_0 existe y es único. El punto E_0 es llamado el punto de equilibrio libre de infección del modelo (3.2), puesto que no hay individuos infectados.

Dado que al resolver el sistema (4.1), las variables I , C y R dependen de S entonces para probar la existencia de otra solución de equilibrio, hay que determinar las condiciones en las que S existe.

De la tercera ecuación del sistema de ecuaciones del modelo (3.2) se llega a

$$\rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - h_2 C = 0, \quad (4.6)$$

reemplazando I y C definidos en (4.5) en la ecuación (4.6), se obtiene:

$$aS^2 + bS + c = 0, \quad (4.7)$$

donde, después de algunos cálculos³ se tiene

$$\begin{aligned} a &= -\left(\frac{\psi}{N}(1 - \rho)\varepsilon_D + \frac{\psi}{N}\rho\varepsilon_D + (\varepsilon_D)^2\right) \\ b &= \frac{\psi}{N}\rho\pi + \frac{\psi}{N}(1 - \rho)h_1 + \frac{\psi}{N}(1 - \rho)(1 - q)\eta + \varepsilon_D h_2 + \varepsilon_D h_1 \\ c &= (1 - q)\eta\pi - h_1 h_2. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Dado que los parámetros $\frac{\psi}{N}$, ρ , ε_D , π , h_1 , h_2 , q , η son positivos, entonces $a < 0$, $b > 0$, mientras que c no tiene signo determinado. Para determinar el número de raíces positivas de la ecuación cuadrática (4.7) se utiliza la regla de signos de Descartes. Note que a es negativo y b es positivo, mientras c puede ser positivo o negativo. Los cambios de signos de los coeficientes pueden ser determinados a partir de la siguiente tabla

a	b	c
−	+	+
−	+	−

En el primer caso hay solamente un cambio de signo, la regla de Descartes implica la existencia de una única raíz positiva. En el segundo caso hay dos cambios de signo, la regla de Descartes implica la existencia de solamente una raíz negativa y cero o dos raíces positivas. Puesto que

$$\begin{aligned} p(-S) &= a(-S)^2 + b(-S) + c \\ p(-S) &= aS^2 - bS + c \end{aligned}$$

³Ver desarrollo de los cálculos Anexo D pág 74

y $a < 0$, $b > 0$ y $c < 0$ por tanto no existe ningún cambio de signo, Así por la regla de signos de Descartes, $p(S)$ no tiene ninguna raíz negativa, lo que implica que tiene dos raíces positivas cuando $c < 0$.

Cuando $c = 0$, la ecuación cuadrática (4.7) queda de la forma:

$$\begin{aligned}aS^2 + bS &= 0 \\ S(aS + b) &= 0\end{aligned}\tag{4.9}$$

De la ecuación (4.9) se tiene $S = 0$ ó $S = -b/a > 0$, dado que $a < 0$. Al reemplazar $S = 0$ en (4.5) las clases I , C y R toman valores negativos, por lo que dicho punto carece de interés biológico.

Por otra parte obsérvese que c definido en (4.8) se reescribe como

$$c = h_1 h_2 (R_1 - 1),$$

donde

$$R_1 = \frac{(1-q)\eta\pi}{h_1 h_2}.\tag{4.10}$$

Lo anterior se puede resumir en

1. si $c < 0$ entonces existe dos raíces positivas,
2. si $c = 0$ entonces $S > 0$,
3. si $c > 0$ entonces existe una raíz positiva y una negativa,

o equivalentemente

1. si $R_1 < 1$ entonces existe dos raíces positivas,
2. si $R_1 = 1$ entonces $S > 0$,
3. si $R_1 > 1$ entonces existe una raíz positiva y una negativa.

En consecuencia si $R_1 < 1$ entonces existen dos puntos de equilibrio endémicos $E_1 = (S^+, I^+, C^+, R^+)$ y $E_2 = (S^-, I^-, C^-, R^-)$ en Ω . Los resultados anteriores se pueden resumir en la siguiente proposición.

Proposición 4.1. *Siempre existe un punto de equilibrio libre de infección $E_0 = (\frac{\varepsilon}{\mu}, 0, 0, 0)$ y un punto de equilibrio endémico $E_1 = (S^+, I^+, C^+, R^+)$. Si $R_1 < 1$, además de E_0 y E_1 existe un segundo punto endémico $E_2 = (S^-, I^-, C^-, R^-)$ en Ω .*

4.2. Cálculo del número reproductivo básico R_0

Para establecer la estabilidad lineal del punto de equilibrio libre de infección, es necesario encontrar el numero reproductivo básico (R_0), para esto se usa el enfoque de la *matriz de la siguiente generación* sobre el sistema (3.2).

Note que $X = (S, R)$ dado que S y R denotan las clases de susceptibles y recuperados, $Z = (I, C)$ dado que tanto la clase de infectados sintomaticamente como la de infectados asintomaticamente (portadores) son capaces de transmitir la enfermedad.

Por la proposición(4.1), $E_0 = (S^*, R^*, I^*, C^*) = (\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0)$. (En el modelo (3.2) no hay clases latentes, es decir el caso donde $Y = 0$).

Se tiene

$$A = Dz h \left(\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0 \right),$$

donde,

$$\frac{dZ}{dt} = \begin{cases} \frac{dI}{dt} &= (1 - \rho)\lambda S + \varepsilon_D SI + \pi C - (\mu + \alpha + \eta)I, \\ \frac{dC}{dt} &= \rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - (\mu + \pi + \beta)C. \end{cases}$$

Se calcula $Dz h(S, I, C, R)$

$$Dz h(S, I, C, R) = \begin{pmatrix} (1 - \rho)\frac{\psi}{N}S + \varepsilon_D S - h_1 & (1 - \rho)\frac{\psi}{N}S + \pi \\ \rho\frac{\psi}{N}S + (1 - q)\eta & \rho\frac{\psi}{N}S + \varepsilon_D S - h_2 \end{pmatrix} \quad (4.11)$$

donde $h_1 = (\mu + \alpha + \eta)$ y $h_2 = (\mu + \pi + \beta)$. Dado que $N = \frac{v}{\mu}$ en el punto libre de infección, entonces la matriz jacobiana Dz en el punto $E_0 = (\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0)$ es:

$$A = Dz h \left(\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0 \right) = \begin{pmatrix} (1 - \rho)\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_1 & (1 - \rho)\psi + \pi \\ \rho\psi + (1 - q)\eta & \rho\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_2 \end{pmatrix} \quad (4.12)$$

escrita en la forma $A = M - D$, es:

$$A = \begin{pmatrix} (1 - \rho)\psi & (1 - \rho)\psi \\ \rho\psi & \rho\psi \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} -\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 & -\pi \\ -(1 - q)\eta & -\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 \end{pmatrix} \quad (4.13)$$

por tanto,

$$M = \begin{pmatrix} (1 - \rho)\psi & (1 - \rho)\psi \\ \rho\psi & \rho\psi \end{pmatrix} \quad D = \begin{pmatrix} -\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 & -\pi \\ -(1 - q)\eta & -\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 \end{pmatrix}. \quad (4.14)$$

Los valores propios de la matriz MD^{-1} son⁴:

$$\Lambda_1 = 0 \quad \text{y} \quad \Lambda_2 = \psi \left\{ \frac{(1-\rho)[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1]}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1-q)\eta\pi} \right\}$$

Dado que $R_0 = \max\{\Lambda_1, \Lambda_2\}$, se tiene:

$$R_0 = \psi \left\{ \frac{(1-\rho)[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1]}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1-q)\eta\pi} \right\}. \quad (4.15)$$

4.3. Estabilidad del punto de equilibrio libre de infección

En esta sección, se determina la estabilidad asintótica local de las soluciones de equilibrio del sistema (3.2). Para este fin, se inicia analizando la estabilidad local del punto de equilibrio libre de infección $E_0 = (\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0)$ en la region Ω .

La linealización está caracterizada por la matriz Jacobiana:

$$\begin{pmatrix} -(\lambda + \mu) - \varepsilon_D I - \varepsilon_D C & -\varepsilon_D S - \frac{\psi}{N} S & -\varepsilon_D S - \frac{\psi}{N} S & \delta \\ (1-\rho)\lambda + \varepsilon_D I & (1-\rho)\frac{\psi}{N} S + \varepsilon_D S - h_1 & (1-\rho)\frac{\psi}{N} S + \pi & 0 \\ \rho\lambda + \varepsilon_D C & \rho\frac{\psi}{N} S + (1-q)\eta & \rho\frac{\psi}{N} S + \varepsilon_D S - h_2 & 0 \\ 0 & q\eta & \beta & -(\mu + \delta), \end{pmatrix} \quad (4.16)$$

donde $h_1 = (\mu + \alpha + \eta)$ y $h_2 = (\mu + \pi + \beta)$.

Evalutando el Jacobiano J en E_0 se obtiene:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu & -(\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) & -(\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) & \delta \\ 0 & (1-\rho)\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_1 & (1-\rho)\psi + \pi & 0 \\ 0 & \rho\psi + (1-q)\eta & \rho\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_2 & 0 \\ 0 & q\eta & \beta & -(\mu + \delta), \end{pmatrix}$$

Observemos que dos de los valores propios de $J(E_0)$ son:

$$\Lambda_1 = -\mu$$

$$\Lambda_2 = -(\mu + \delta)$$

⁴Ver desarrollo de los cálculos Anexo E pág 75

Por otro lado al calcular $\det(\Lambda I - J^*(E_0))$ se obtiene el polinomio característico⁵:

$$\Lambda^2 + \left(-\psi - 2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2\right)\Lambda + \left(\psi\varepsilon_D \frac{v}{\mu} - (1-\rho)h_2 + \left(\varepsilon_D \frac{v}{\mu}\right)^2 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}h_2 - \rho\psi h_1 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}h_1 + h_1h_2 - (1-\rho)(1-q)\psi\eta - \rho\psi\pi - (1-q)\eta\pi\right) = 0$$

Por el criterio de Routh-Hurwitz, la parte real de los valores propios es negativa si $a_1 > 0$ y $a_2 > 0$, donde

$$a_1 = -\psi - 2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2$$

$$a_2 = \psi\varepsilon_D \frac{v}{\mu} - (1-\rho)h_2 + \left(\varepsilon_D \frac{v}{\mu}\right)^2 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}h_2 - \rho\psi h_1 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}h_1 + h_1h_2 - (1-\rho)(1-q)\psi\eta - \rho\psi\pi - (1-q)\eta\pi.$$

Dado que a_1 y a_2 son positivos cuando $R_0 < R_0^*$ y $R_0 < 1$ respectivamente, donde,

$$R_0^* = \left[-2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2\right] \frac{(1-\rho)\left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta\right] + \rho\left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1\right]}{\left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1\right]\left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2\right] - (1-q)\eta\pi}.$$

Entonces E_0 es localmente asintoticamente estable.

El resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

Proposición 4.2. *Si $R_0 < R_0^*$ y $R_0 < 1$, entonces el equilibrio libre de infección E_0 es localmente asintóticamente estable en Ω ⁶.*

⁵Ver desarrollo de los cálculos Anexo F pág 76

⁶Ver demostración Anexo G pág 77

Capítulo 5

Simulaciones Numéricas

Las aproximaciones analíticas presentadas anteriormente pueden ser complementadas en este capítulo para describir de forma satisfactoria el modelo que se formula. A falta del análisis de estabilidad de algunas de las soluciones de equilibrio del modelo (3.2), se recurre a simulaciones numéricas para describir la dinámica del modelo y comprobar la validez de los resultados obtenidos anteriormente.

Se simulan diferentes posibles escenarios con el fin de verificar los efectos que algunos parámetros relevantes tienen sobre la dinámica de transmisión de la neumonía en la primera infancia. Esto es importante desde un punto de vista de la investigación epidemiológica, dado que permite diseñar estrategias para el control de transmisión de la enfermedad en esta población.

Los siguientes escenarios son presentados para la validez de la consistencia entre los resultados obtenidos teóricamente en el capítulo anterior y las simulaciones numéricas del modelo.

En este modelo la eliminación o progresión de la infección depende de los valores que tome *el número reproductivo básico* R_0 definido en (4.15). Por lo que, en el primer escenario, con $R_0 \leq 1$ y $R_0 < R_0^*$, es cuando la infección tiende a ser eliminada. Un segundo escenario, donde $R_0 > 1$ y $R_0 > R_0^*$, se refiere al caso en el que la infección persiste y se produce un brote epidémico. En este orden, para realizar las simulaciones numéricas, se tienen en cuenta los valores de parámetros dados en el siguiente cuadro:

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad	Referencia
v	Tasa cste de crecimiento de S	μN_0	población/día	[47, 48]
k	Tasa de contacto	0,1	1/día	[47, 48]
P	Prob contacto sea efectivo	0,89 a 0,99		[47, 48]
ρ	Prob portadores \rightarrow infectados	0,085 a 0,338		[47, 48, 29, 30]
π	Tasa de cambio de portadores a infectados	0,00274 a 0,01096	1/día	[47, 48]
η	Tasa con que los infectados se recuperan	0,0238 a 0,0476	1/día	[47, 48]
q	proporción eliminación de bacterias	0,5 a 1		[47, 48]
α	Tasa de muerte por la enfermedad	0,15 a 0,33	1/día	[47, 48]
δ	Tasa de reinfección	0 a 0,3	1/día	[47, 48]
μ	Tasa de muerte natural	0 a 0,002	1/día	[47, 48]
β	Tasa con que los portadores se recuperan	0 a 0,999	1/día	Por hipótesis
ε_h	Tasa de hacinamiento	0 a 0,999		Por hipótesis
ε_c	Tasa de cambios climáticos	0 a 0,999		Por hipótesis
ε_D	Tasa de desnutrición	0 a 0,999		Por hipótesis

5.1. Escenario 1: extinción de la enfermedad

A partir de los datos del cuadro (5), para este escenario se toman los valores de los parámetros $v = 0,008$, $\delta = 0,3$, $k = 0,1$, $N = 40$, $P = 0,89$, $\mu = 0,0002$, $\rho = 0,085$, $\alpha = 0,15$, $q = 0,75$, $\varepsilon_h = 0,025$, $\varepsilon_c = 0,05$ y $\varepsilon_D = 0,00282$, estos tres últimos valores son hipotéticos. En las figuras (5.1), (5.2), (5.3), (5.4), (5.5), (5.6), (5.7), (5.8) se varían los valores de π , η y β con el propósito de observar la dinámica de crecimiento de las poblaciones.

La simulación numérica que aparece en la figura (5.1), se realizó con las condiciones iniciales $S(0) = 20$, $I(0) = 15$, $C(0) = 10$ y $R(0) = 5$ en un tiempo $t = 30000$. Las figuras (5.2) y (5.3) se desarrollaron con los mismos valores de los parámetros que en la figura (5.1), pero con diferentes condiciones iniciales, en las cuales se pueden destacar las siguientes características:

- En la figura (5.2) se presenta una perturbación antes de estabilizarse.
- Las figuras (5.2) y (5.3) se estabilizan en menor tiempo que en la figura (5.1), lo cual se atribuye a que en la figura (5.2) el número inicial de la población que se recupera es mucho menor que el de la figura (5.1) y en la (5.3) el número de infectados y portadores es mayor que los de la figura (5.1).
- En las tres figuras se observa un periodo largo de tiempo para estabilizarse.

Las simulaciones numéricas que aparecen en las figuras (5.4) y (5.5) se ejecutaron con las condiciones iniciales $S(0) = 20$, $I(0) = 15$, $C(0) = 10$ y $R(0) = 5$, con diferentes valores de los parámetros

π , η y β pero conservando la condiciones $R_0 < 1$ y $R_0 < R_0^*$, en las cuales se puede observar que las poblaciones susceptibles tienden a 40 y las poblaciones infectadas, portadoras y recuperadas tienden a 0 a medida que el tiempo aumenta al igual que sucede en las figuras (5.1), (5.2) y (5.3).

Es interesante considerar la dinámica de crecimiento de la población cuando $R_0 < 1$ pero $R_0 > R_0^*$, para lo cual, se realizaron las simulaciones numéricas que aparecen en las figuras (5.6), (5.7) y (5.8). La figura (5.6), se generó con las condiciones iniciales, $S(0) = 20$, $I(0) = 15$, $C(0) = 10$ y $R(0) = 5$ en un tiempo $t = 30000$. Las figuras (5.7) y (5.8) se desarrollaron con los mismos valores de los parámetros que en la figura (5.6) pero con diferentes condiciones iniciales. En estas simulaciones se puede destacar las siguientes características:

- En las figuras (5.6), (5.7) y (5.8), las gráficas de las poblaciones susceptibles no se estabilizan en 40.
- En las figuras (5.6), (5.7) y (5.8), las gráficas de las poblaciones infectadas, portadoras y recuperadas se acercan a cero, pero nunca se hacen cero a medida que pasa el tiempo.
- La amplitud de las perturbaciones de las gráficas de las poblaciones susceptibles en las figuras (5.7) y (5.8) es mayor que la amplitud de las perturbaciones de la gráfica de la población susceptible en la figura (5.6), esto se atribuye a que la población inicial de recuperados es mayor en las figuras (5.7) y (5.8).

5.2. Escenario 2: brote epidémico

Para este escenario, se utilizaron los valores de los parámetros del cuadro (5), $v = 0,008$, $\delta = 0,3$, $k = 0,1$, $N = 40$, $P = 0,89$, $\mu = 0,0002$, $\rho = 0,338$, $\alpha = 0,15$, $q = 0,75$, los valores $\varepsilon_h = 0,75$, $\varepsilon_c = 0,5$ y $\varepsilon_D = 0,00282$, son hipotéticos. En las figuras (5.9), (5.10), (5.11), (5.12), (5.13), (5.14), (5.15), (5.16) se varían los valores de π , η y β con el propósito de observar la dinámica de crecimiento de las poblaciones.

La simulación numérica que aparece en la figura (5.9), se desarrolló con las condiciones iniciales $S(0) = 20$, $I(0) = 15$, $C(0) = 10$ y $R(0) = 5$ en un tiempo $t = 30000$. Las figuras (5.10) y (5.11) se realizaron con los mismos valores de los parámetros que en la figura (5.9), pero con diferentes condiciones iniciales. Por otra parte, se ejecutaron simulaciones numéricas con diferentes valores de parámetros pero conservando las condiciones $R_0 > 1$ y $R_0 > R_0^*$ en las figuras (5.12) y (5.13) con condiciones iniciales $S(0) = 20$, $I(0) = 15$, $C(0) = 10$ y $R(0) = 5$.

En las figuras anteriores, sin importar la variación de las condiciones iniciales o de los valores de los parámetros, mientras se conserve las condiciones $R_0 > 1$ y $R_0 > R_0^*$, todas ellas tienen

características similares en las que las gráficas de las poblaciones presentan perturbaciones y luego se estabilizan. Además, las gráficas de las poblaciones susceptibles se estabilizan en un valor distinto de 40 y las poblaciones infectadas, recuperadas y portadoras nunca llegan a ser cero a medida que el tiempo aumenta.

Es interesante considerar la dinámica de crecimiento de la población cuando $R_0 > 1$ pero $R_0 < R_0^*$, lo que puede verse en las simulaciones numéricas que aparecen en las figuras (5.14), (5.15) y (5.16). La figura (5.14), se generó con las condiciones iniciales, $S(0) = 20$, $I(0) = 15$, $C(0) = 10$ y $R(0) = 5$ en un tiempo $t = 30000$. Las figuras (5.15) y (5.16) se realizaron con los mismos valores de los parámetros que en la figura (5.14) pero con diferentes condiciones iniciales.

Nótese que en las figuras (5.6), (5.7) y (5.8), en un principio, las soluciones tienden a estabilizarse en el punto de equilibrio libre de infección, es decir las gráficas de las poblaciones susceptibles se acercan a 40 y las gráficas de las poblaciones infectadas, portadoras y recuperadas tienen a cero. Sin embargo, a medida que el tiempo aumenta, se observa que las gráficas de las poblaciones presentan perturbaciones y se estabilizan en un punto distinto.

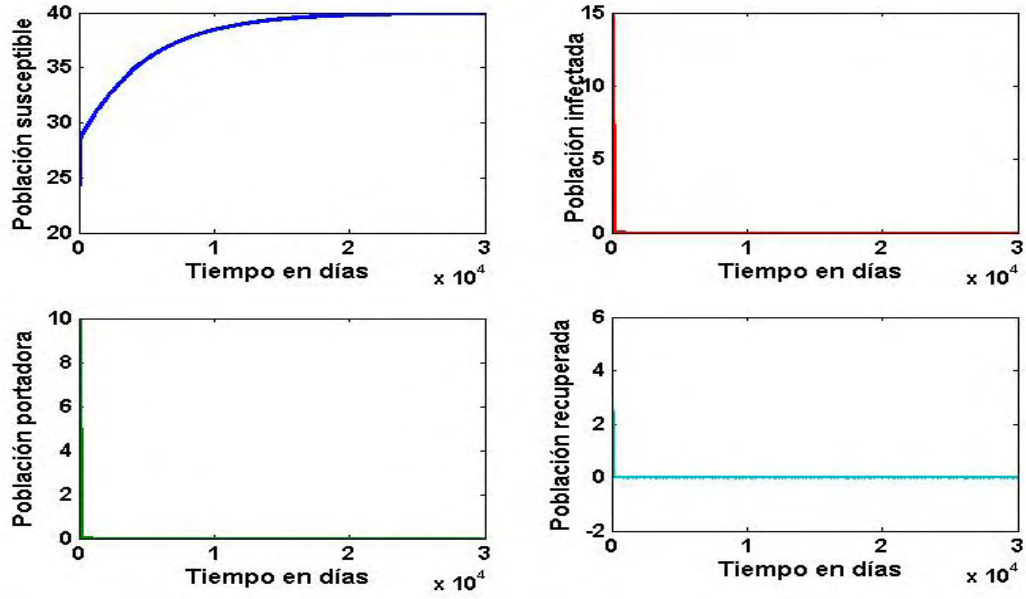


Figura 5.1: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0238$ y $\beta = 0,1156$. En este caso, se tiene: $R_0 = 0,34067625$, $R_0^* = 3,41645965$ y $R_1 = 0,00405352$.

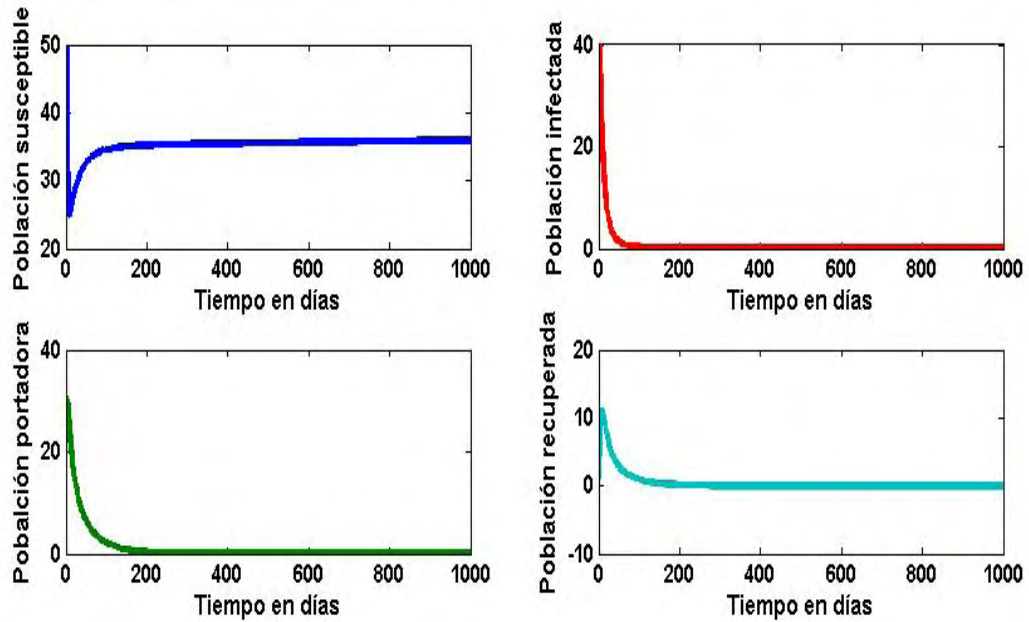


Figura 5.2: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 50$, $I(0) = 40$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 1$ en un tiempo $t = 1000$.

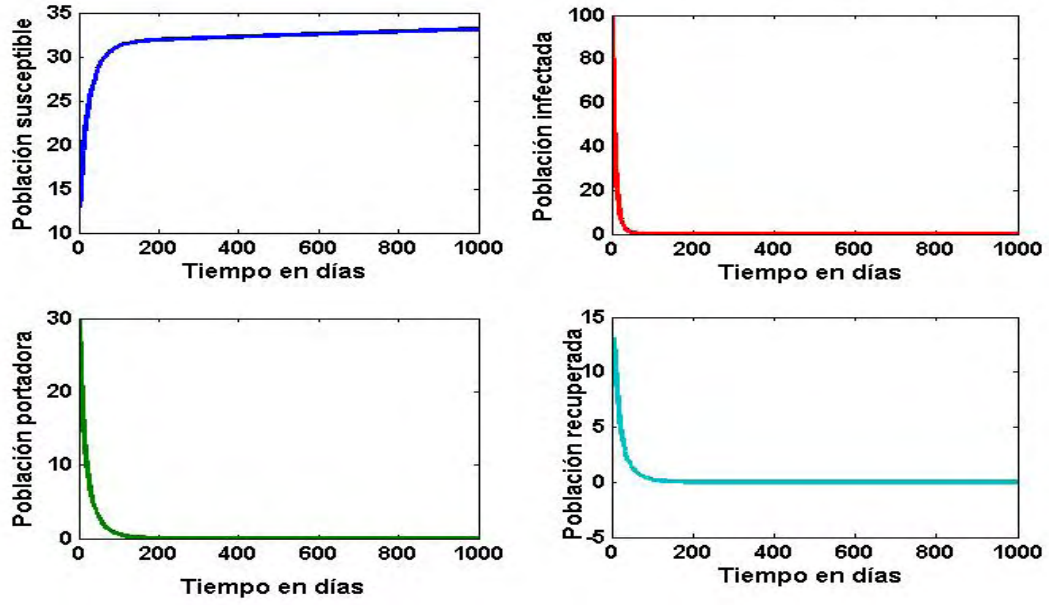


Figura 5.3: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 15$, $I(0) = 100$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 10$ en un tiempo $t = 1000$.

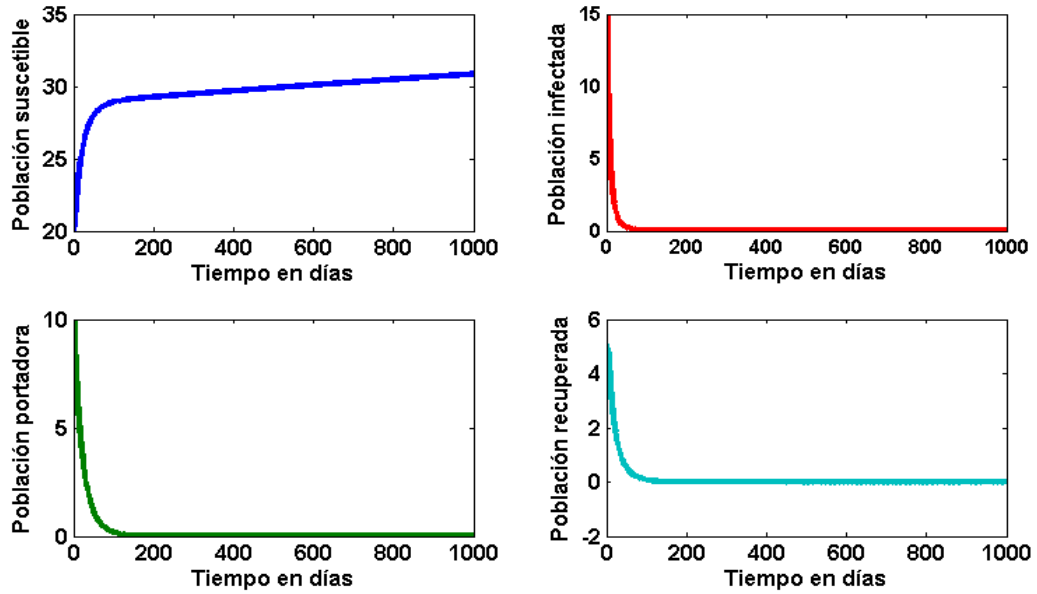


Figura 5.4: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,01096$, $\eta = 0,0476$ y $\beta = 0,1100$. En este caso se tiene: $R_0 = 0,32637724$, $R_0^* = 4,56488072$ y $R_1 = 0,0072892$.

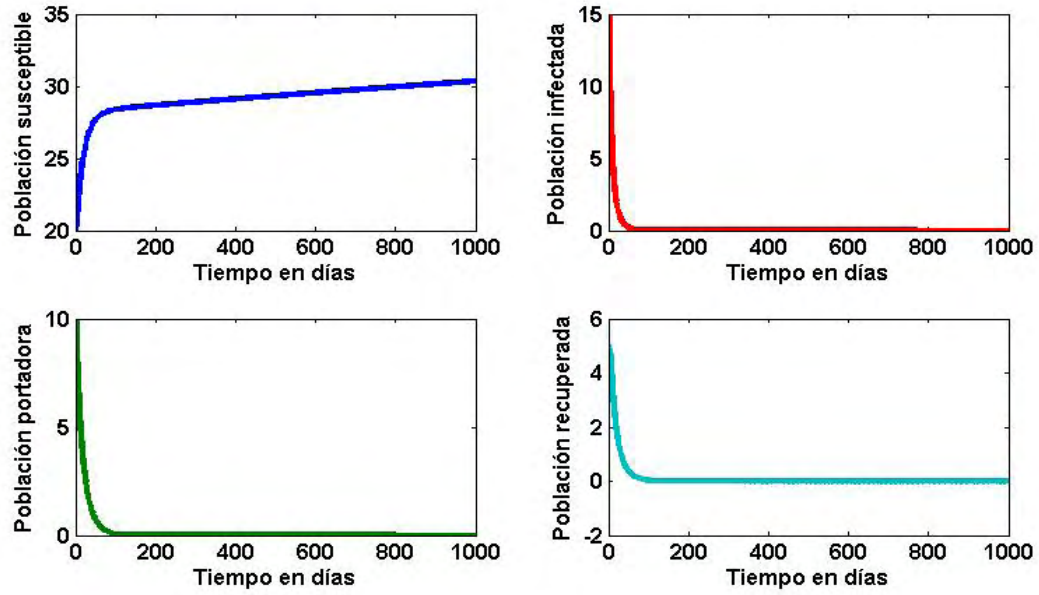


Figura 5.5: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$: $\pi = 0,01$, $\eta = 0,0376$ y $\beta = 0,12$. En este caso se tiene: $R_0 = 0,18719037$, $R_0^* = 2,59121951$ y $R_1 = 0,00651693$.

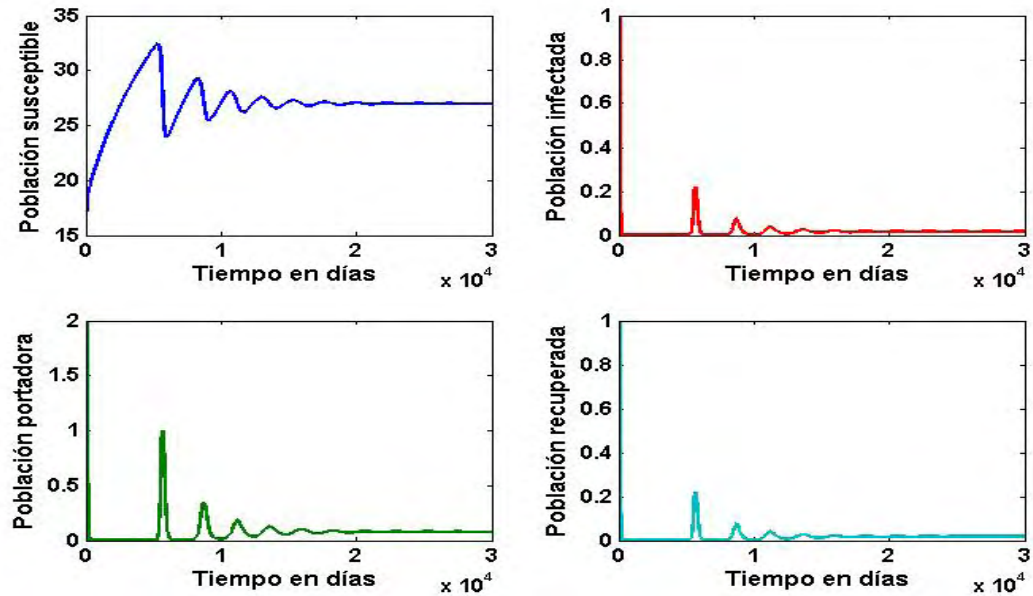


Figura 5.6: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,01096$, $\eta = 0,00238$ y $\beta = 0,0656$. En este caso se tiene: $R_0 = 0,16006487$, $R_0^* = 0,08062527$ y $R_1 = 0,00029933$.

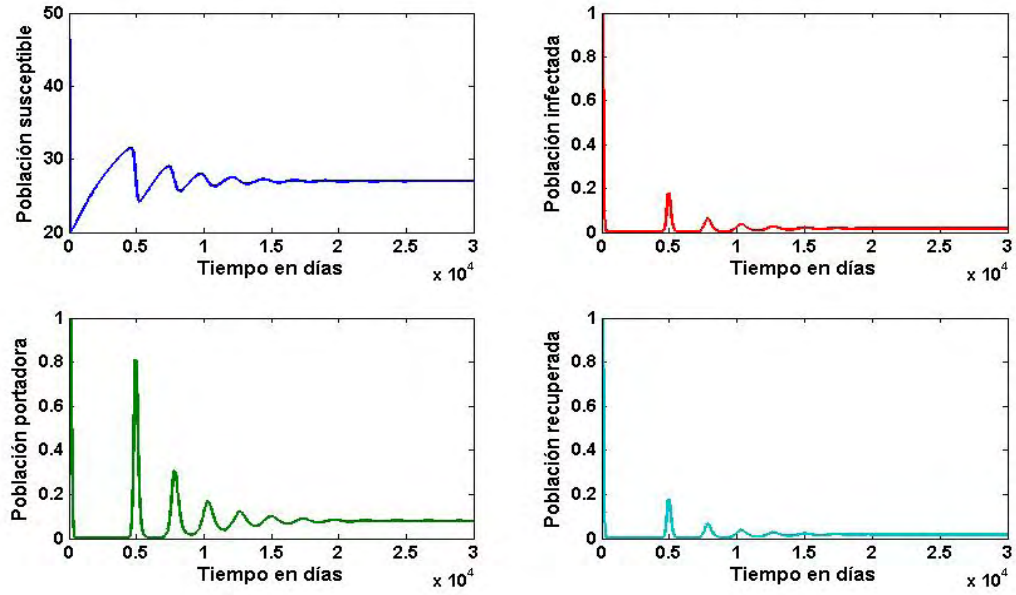


Figura 5.7: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales: $S(0) = 40$, $I(0) = 10$, $C(0) = 5$ y $R(0) = 20$ en un tiempo $t = 30000$.

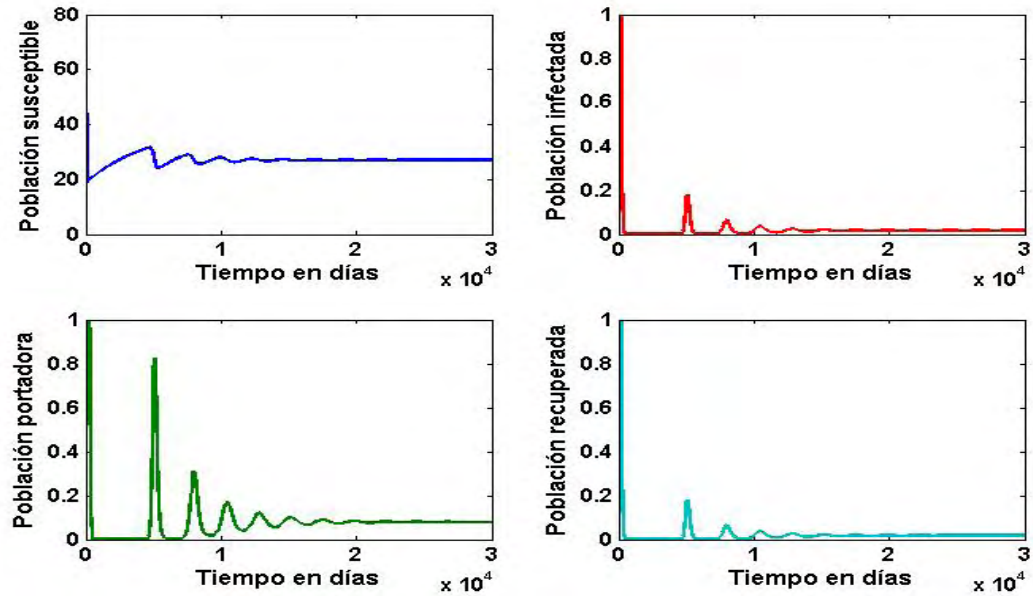


Figura 5.8: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 70$, $I(0) = 20$, $C(0) = 80$ y $R(0) = 30$ en un tiempo $t = 10000$.

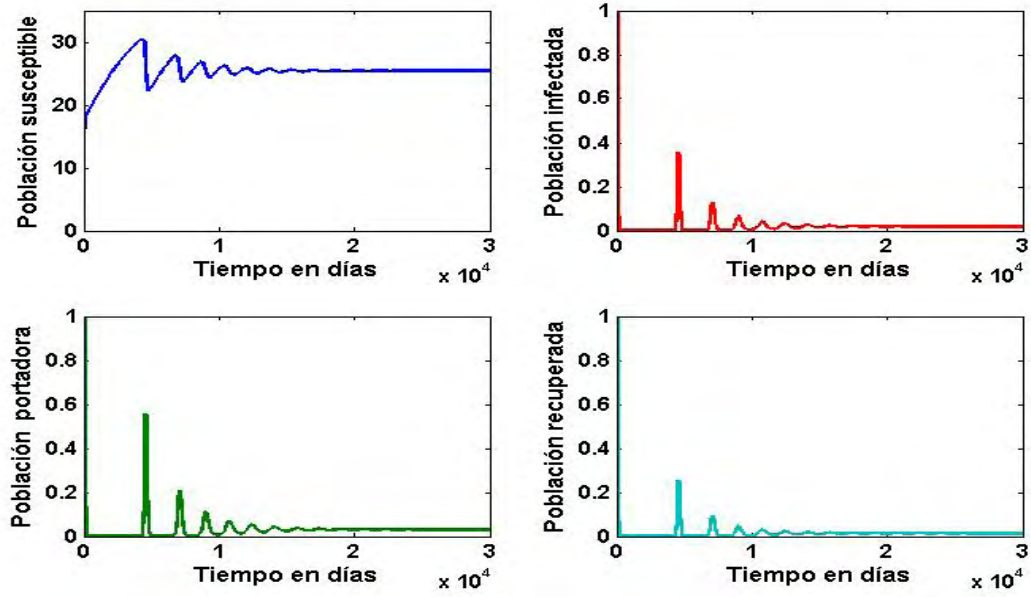


Figura 5.9: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0476$ y $\beta = 0,115$. En este caso se tiene: $R_0 = 12,8381665$, $R_0^* = 10,4020883$ y $R_1 = 0,00709548$.

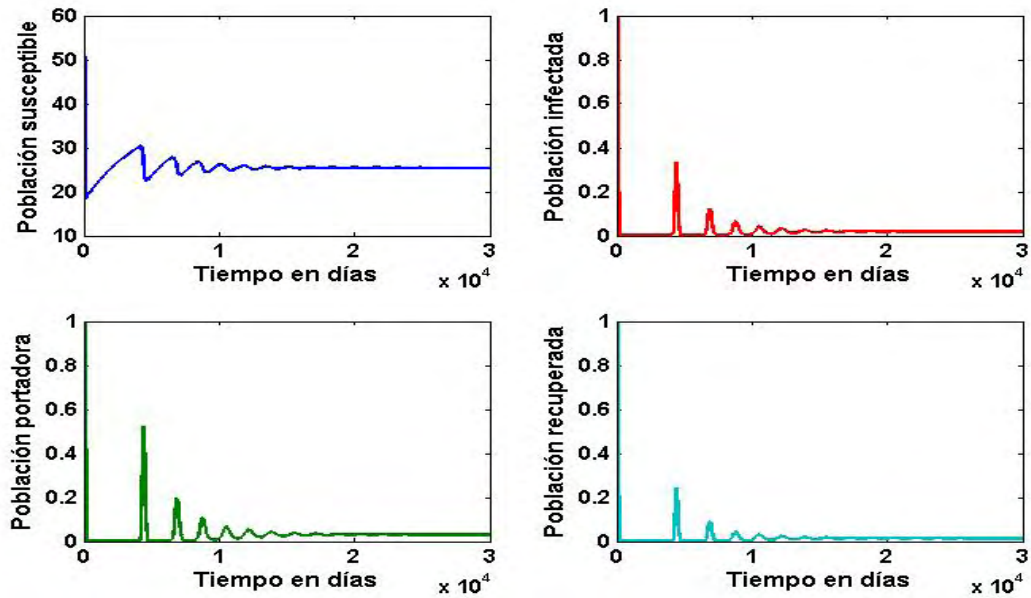


Figura 5.10: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 50$, $I(0) = 1$, $C(0) = 1$ y $R(0) = 4$ en un tiempo $t = 30000$.

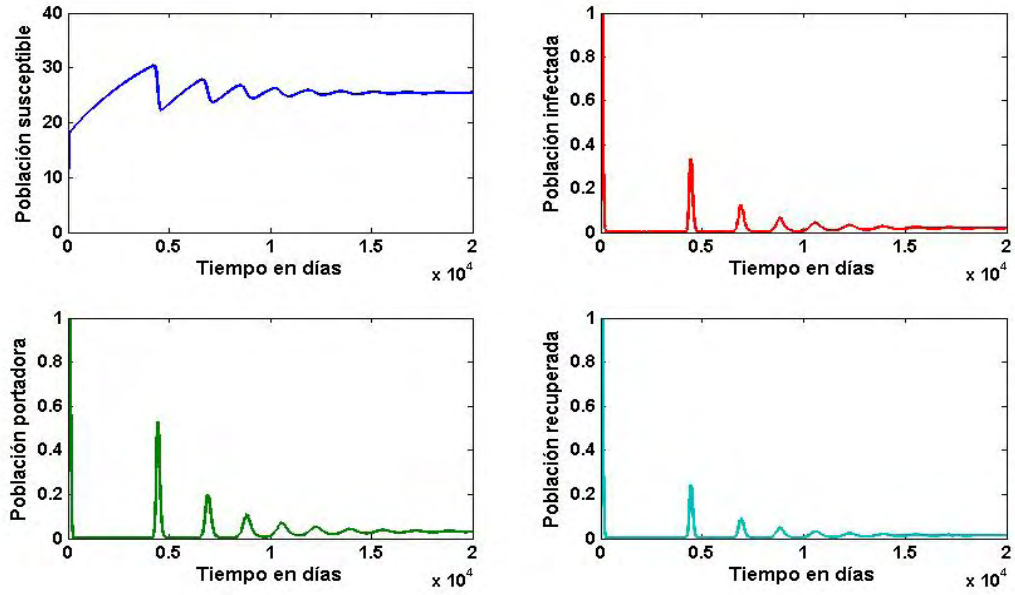


Figura 5.11: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 5$, $I(0) = 50$, $C(0) = 50$ y $R(0) = 30$ en un tiempo $t = 20000$.

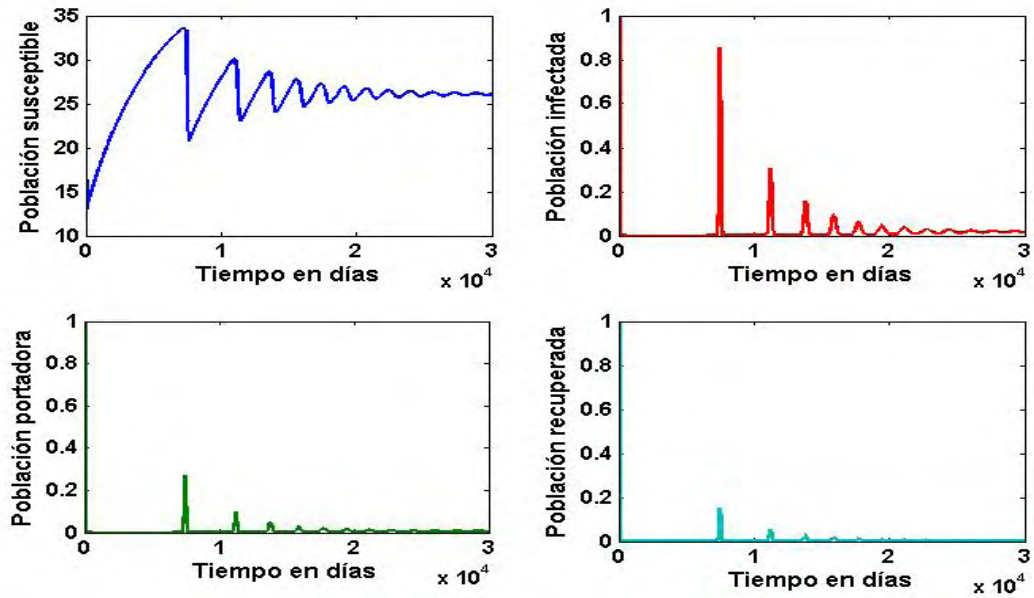


Figura 5.12: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\varepsilon_h = 0,8$, $\varepsilon_c = 0,6$, $\rho = 0,085$, $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0238$ y $\beta = 0,115$. En este caso se tiene: $R_0 = 6,89214687$, $R_0^* = 3,66954272$ y $R_1 = 0,00403301$.

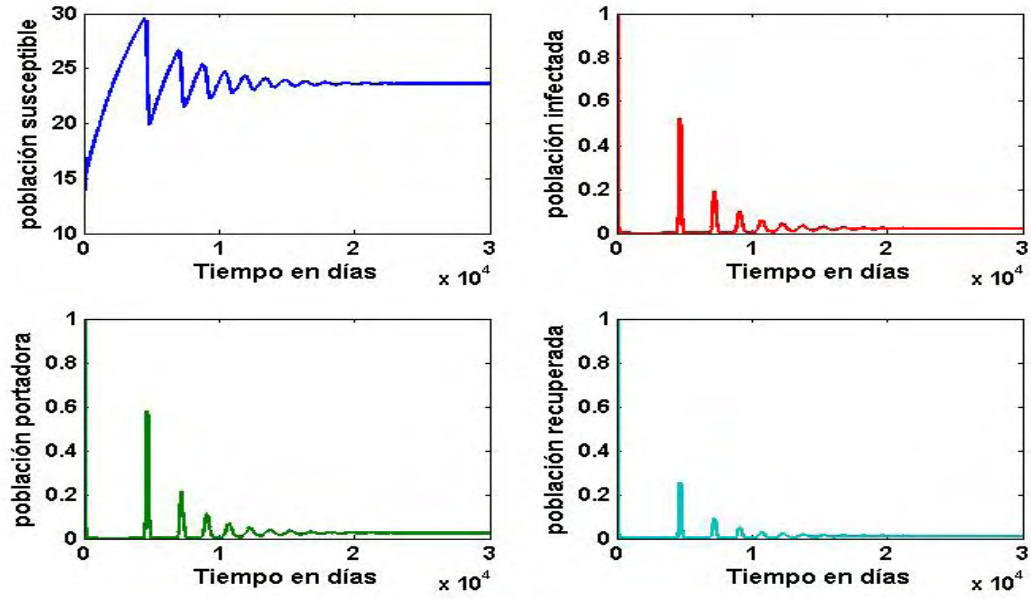


Figura 5.13: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\varepsilon_h = 0,8$, $\varepsilon_c = 0,6$, $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0238$ y $\beta = 0,1156$. En este caso se tiene: $R_0 = 12,3763707$, $R_0^* = 6,64907106$ y $R_1 = 0,00405352$.

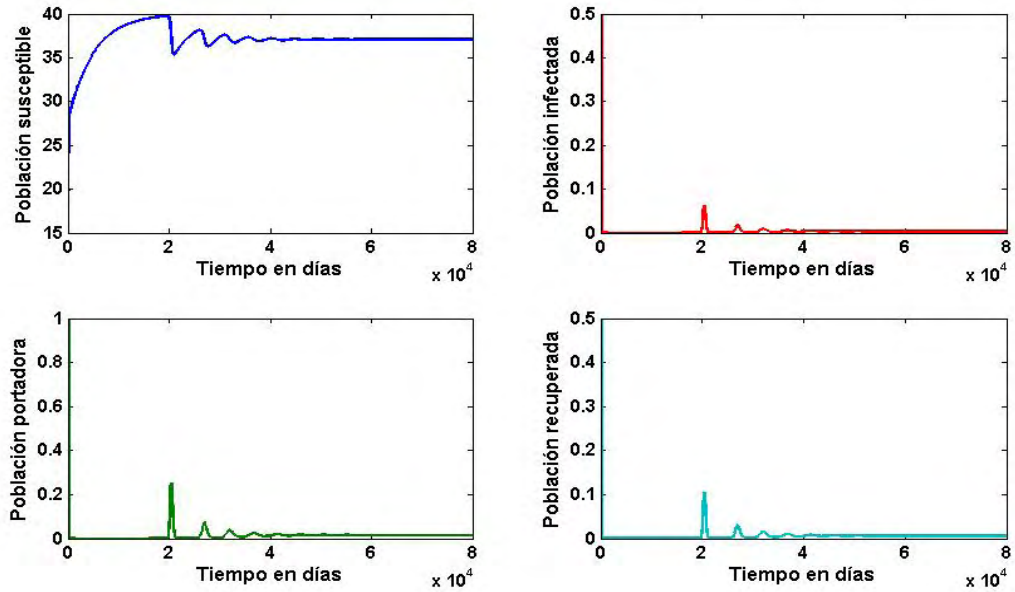


Figura 5.14: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con: $\pi = 0,00274$, $\eta = 0,0476$, $\beta = 0,115$ y $\varepsilon_h = 0,25$. En este caso se tiene: $R_0 = 3,08115995$, $R_0^* = 10,4020883$ y $R_1 = 0,00709548$.

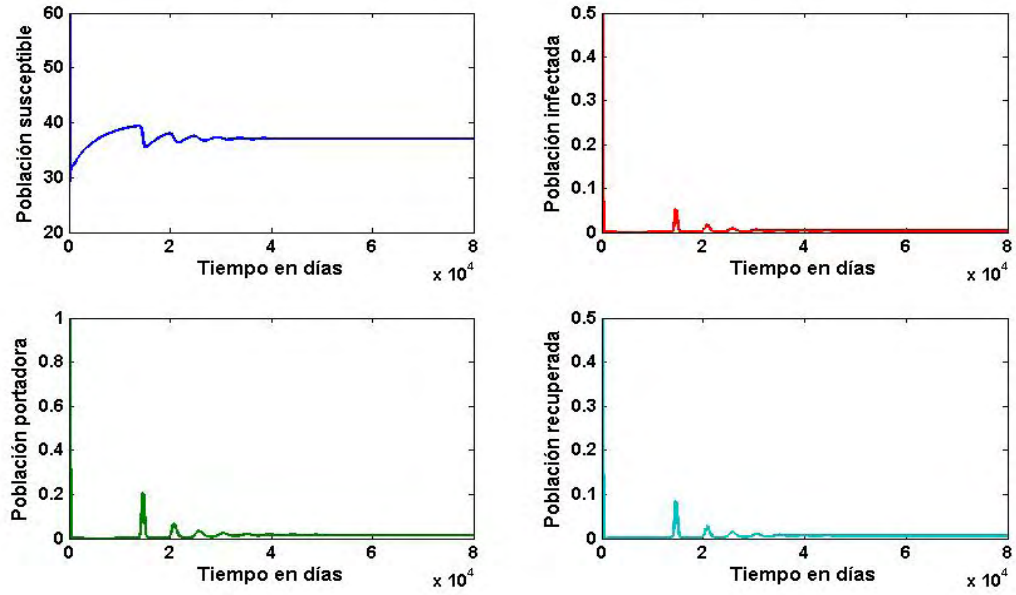


Figura 5.15: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con l condiciones iniciales $S(0) = 60$, $I(0) = 20$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 15$ en un tiempo $t = 80000$.

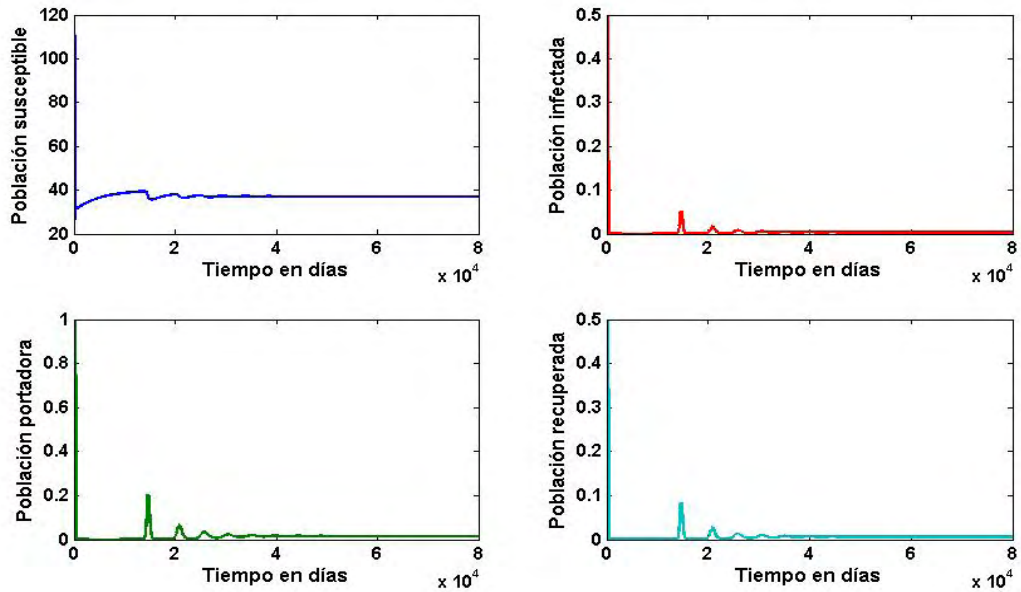


Figura 5.16: Gráficas de $S(t)$, $I(t)$, $C(t)$ y $R(t)$ con condiciones iniciales $S(0) = 100$, $I(0) = 70$, $C(0) = 30$ y $R(0) = 200$ en un tiempo $t = 80000$.

Conclusiones y futuras líneas de investigación

Conclusiones

Este trabajo de investigación se enfoca en el estudio de la epidemiología de la neumonía en la primera infancia en San Juan de Pasto. En su desarrollo, se analizó la dinámica de transmisión de la neumonía provocada por la bacteria *streptococcus pneumoniae* en la primera infancia en dicha población a través de sistemas no lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias. Después de hacer una revisión bibliográfica en la cual se consideró tanto el fenómeno biológico como la lectura de algunos modelos matemáticos relacionados con la neumonía producida por *streptococcus pneumoniae*, se observaron los siguientes hechos:

- i) La neumonía es la principal causa de mortalidad en la primera infancia en todo el mundo. En Colombia es considerada la segunda causa de muerte, en particular, en San Juan de Pasto se presentaron 65 muertes en 2010.
- ii) La bacteria *streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonías adquiridas en la comunidad.
- iii) Los factores que promueven en gran medida la propagación de la neumonía en San Juan de Pasto son: hacinamiento, desnutrición y cambios climáticos.
- iv) La neumonía es una enfermedad donde no se adquiere inmunidad, además, una persona puede portar la bacteria pero no mostrar síntomas.

Por estas razones se decidió iniciar el proyecto con la formulación de un modelo que considera las siguientes poblaciones: susceptibles, infectados, portadores y recuperados. Además, se incluyeron los factores que promueven la propagación de la enfermedad. Se realizó un análisis cualitativo de las soluciones del modelo, el cual se estableció en términos del número reproductivo básico interpretado como el número de infecciones secundarias producidas por un individuo infectado en una población susceptible. Además, se realizaron simulaciones numéricas que complementan el análisis cualitativo. A partir de los resultados teóricos y numéricos se concluye que:

1. Existe un punto libre de infección $E_0 = (\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0)$, el cual es localmente asintóticamente estable cuando $R_0 < \min\{1, R_0^*\}$ e inestable cuando $R_0 > \min\{1, R_0^*\}$.
2. Cuando $R_1 \leq 1$ existen dos puntos de equilibrio endémicos $E_1 = (S^+, I^+, C^+, R^+)$ y $E_2 = (S^-, I^-, C^-, R^-)$. Sin embargo cuando $R_1 > 1$ existe solamente un punto de equilibrio endémico $E_1 = (S^+, I^+, C^+, R^+)$.
3. A partir de las simulaciones numéricas se puede concluir que:
 - El punto de equilibrio libre de infección es localmente asintóticamente estable sin importar si cambian las condiciones iniciales o el valor de los parámetros mientras se conserve la condición $R_0 < \min\{1, R_0^*\}$.
 - Si $R_0 < 1$ pero es mayor que R_0^* , el punto de equilibrio libre de infección no es localmente asintóticamente estable.
 - Si $R_0 > 1$ pero es menor que R_0^* , inicialmente las soluciones se aproximan al punto de equilibrio libre de infección, pero luego se alejan de él. Lo que significa que dicho punto es inestable.
 - El punto de equilibrio libre de infección es inestable cuando $R_0 > \min\{1, R_0^*\}$.
4. Los resultados de las simulaciones numéricas concuerdan con el análisis cualitativo.
5. Los resultados teóricos y numéricos enunciados en los apartados anteriores dan lugar a las siguientes conclusiones biológicas.
 - La dinámica de transmisión de la neumonía por *streptococcus penumoniae* depende principalmente del número reproductivo básico, R_0 . En este análisis, se verificó que cuando $R_0 < 1$, la infección podría ser eliminada. Sin embargo cuando $R_0 > 1$, la infección no puede ser eliminada y se presentan brotes endémicos.
 - Cuando se incrementa el valor de los parámetros de hacinamiento y cambios climáticos, estos influyen fuertemente para que R_0 sea mayor que 1.
 - Otros parámetros que influyen significativamente en la dinámica de transmisión son: la tasa con que los infectados se recuperan, la tasa de cambio de portadores a infectados y la tasa con que los portadores pueden recuperarse y obtener inmunidad temporal.

Futuras líneas de investigación

El trabajo presentado deja abiertas algunas interesantes líneas de investigación a futuro, dentro de las cuales se destacan las siguientes:

- Utilizar teoría de control para buscar estrategias que permitan controlar la enfermedad.

- Realizar estudios estadísticos en San Juan de Pasto que permitan determinar los valores numéricos reales de los diferentes parámetros asociados al modelo, con el fin de desarrollar simulaciones numéricas que muestren escenarios mas cercanos a la realidad.
- Considerar en el modelo otros factores que promuevan la propagación de la neumonía, como la polución y las malas condiciones de higiene.
- Por ultimo, en el articulo [48] se considera la influencia de la vacuna para la bacteria *streptococcus pneumoniae*, en la dinámica de transmisión de la enfermedad, sería interesante incluir ésta en el modelo propuesto para el municipio de San Juan de Pasto.

Anexos

Anexo A

Suma de las derivadas del sistema de ecuaciones.

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dC}{dt} + \frac{dR}{dt} \\ &= v + \delta R - (\lambda + \mu)S - \varepsilon_D SI - \varepsilon_D SC + (1 - \rho)\lambda S \\ &\quad + \varepsilon_D SI + \pi C - (\mu + \alpha + \eta)I + \rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I \\ &\quad + \varepsilon_D SC - (\mu + \pi + \beta)C + q\eta I + \beta C - (\mu + \delta)R \\ &= v + \delta R - \lambda S - \mu S - \varepsilon_D SI - \varepsilon_D SC + \lambda S - \rho\lambda S \\ &\quad + \varepsilon_D SI + \pi C - \mu I - \alpha I - \eta I + \rho\lambda S + (1 - q)\eta I \\ &\quad + \varepsilon_D SC - \mu C - \pi C - \beta C + q\eta I + \beta C - \mu R - \delta R \\ &= v - \alpha I - \mu(S + I + C + R) \\ &= v - \alpha I - \mu N\end{aligned}$$

Dado que $N = S + I + C + R$

Anexo B

Para determinar las soluciones del sistema (3.2) se debe resolver el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas:

$$v + \delta R - (\lambda + \mu)S - \varepsilon_D SI - \varepsilon_D SC = 0 \quad (1)$$

$$(1 - \rho)\lambda S + \varepsilon_D SI + \pi C - (\mu + \alpha + \eta)I = 0 \quad (2)$$

$$\rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - (\mu + \pi + \beta)C = 0 \quad (3)$$

$$q\eta I + \beta C - (\mu + \delta)R = 0. \quad (4)$$

La primera ecuación del sistema (1)

$$v + \delta R - (\lambda + \mu)S - \varepsilon_D SI - \varepsilon_D SC = 0$$

se puede escribir como

$$\begin{aligned} v + \delta R - \frac{\psi}{N}(I + C)S - \mu S - \frac{N}{\psi}\varepsilon_D S \frac{\psi}{N}(I + C) &= 0 \\ v + \delta R - \lambda S - \mu S - \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\lambda &= 0 \quad \text{dado que } \lambda = \psi \frac{(I + C)}{N} \end{aligned}$$

Despejando λ se tiene

$$\lambda = \frac{v + \delta R - \mu S}{S(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})}. \quad (5)$$

De la segunda ecuación del sistema (3.2)

$$(1 - \rho)\lambda S + \varepsilon_D SI + \pi C - h_1 I = 0,$$

se despeja λ

$$\lambda = \frac{h_1 I - \varepsilon_D SI - \pi C}{(1 - \rho)S}, \quad (6)$$

donde $h_1 = \mu + \alpha + \eta$.

Igualando (5) y (6)

$$\begin{aligned} \frac{v + \delta R - \mu S}{S(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})} &= \frac{h_1 I - \varepsilon_D SI - \pi C}{(1 - \rho)S} \\ (1 - \rho)(v + \delta R - \mu S) &= (1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})(h_1 I - \varepsilon_D SI - \pi C). \end{aligned}$$

reemplazando R

$$\begin{aligned} (1 - \rho)v + \frac{(1 - \rho)\delta q \eta I}{\mu + \delta} + \frac{(1 - \rho)\delta \beta C}{\mu + \delta} - (1 - \rho)\mu S &= h_1 I - \varepsilon_D SI - \pi C + \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 I - (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} SI - \varepsilon_D \frac{N}{\psi} \pi C \\ (\frac{(1 - \rho)\delta q \eta}{\mu + \delta} - h_1 + \varepsilon_D S - \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S)I &= -\frac{(1 - \rho)\delta \beta C}{\mu + \delta} - \pi C - \varepsilon_D \frac{N}{\psi} \pi C - (1 - \rho)v + (1 - \rho)\mu S, \end{aligned}$$

se despeja I en términos de S y C

$$\begin{aligned} I &= \frac{-(1-\rho)\delta\beta C - (\mu+\delta)\pi C - (\mu+\delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} \pi C - (\mu+\delta)(1-\rho)v + (1-\rho)\mu S}{(1-\rho)\delta q\eta - (\mu+\delta)h_1 + (\mu+\delta)\varepsilon_D S - (\mu+\delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 + (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S} \\ &= \frac{(1-\rho)\delta\beta C + (\mu+\delta)\pi C + (\mu+\delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} \pi C + (\mu+\delta)(1-\rho)v - (\mu+\delta)(1-\rho)\mu S}{(\mu+\delta)h_1 - (\mu+\delta)\varepsilon_D S + (\mu+\delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 - (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S - (1-\rho)\delta q\eta}. \end{aligned}$$

De la tercera ecuación del sistema (1)

$$\rho(\lambda)S + (1-q)\eta I + \varepsilon_D SC - (\mu + \pi + \beta)C = 0,$$

si se despeja λ y se llama $h_2 = \mu + \pi + \beta$, se tiene

$$\lambda = \frac{h_2 C - (1-q)\eta I - \varepsilon_D SC}{\rho S}. \quad (7)$$

Igualando (5) y (7), se tiene

$$\frac{v + \delta R - \mu S}{S(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})} = \frac{h_2 C - (1-q)\eta I - \varepsilon_D SC}{\rho S},$$

reemplazando R se tiene

$$\rho v + \frac{\delta \rho q \eta I}{\mu + \delta} + \frac{\delta \rho \beta C}{\mu + \delta} - \mu \rho S = h_2 C - (1-q)\eta I - \varepsilon_D SC + \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_2 - \varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1-q)\eta I - (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} SC$$

$$\begin{aligned} [\delta \rho q \eta + (\mu + \delta)(1-q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1-q)\eta] I &= (\mu + \delta)h_2 C - (\mu + \delta)\varepsilon_D S_1 C + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_2 \\ &- (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} SC - (\mu + \delta)\rho v + (\mu + \delta)\mu \rho S - \delta \rho \beta C, \end{aligned}$$

factorizando C

$$\begin{aligned} [\delta \rho q \eta + (\mu + \delta)(1-q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1-q)\eta] I &+ [\delta \rho \beta - (\mu + \delta)h_2 + (\mu + \delta)\varepsilon_D S \\ &- (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_2 + (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S] C = (\mu + \delta)\mu \rho S - (\mu + \delta)\rho v. \end{aligned}$$

Reemplazando I en la anterior ecuación se tiene

$$\begin{aligned}
& [\delta\rho q\eta + (\mu + \delta)(1 - q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}(1 - q)\eta][(1 - \rho)\delta\beta C + (\mu + \delta)\pi C + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}\pi C \\
& - (\mu + \delta)(1 - \rho)[-v + \mu S]] + [\delta\rho\beta - (\mu + \delta)h_2 + (\mu + \delta)\varepsilon_D S - (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_2 \\
& + (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S][(\mu + \delta)h_1 - (\mu + \delta)\varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_1(\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S \\
& - (1 - \rho)\delta q\eta]C = \rho(\mu + \delta)[-v + \mu S][(\mu + \delta)h_1 - (\mu + \delta)\varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_1 \\
& - (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S - (1 - \rho)\delta q\eta],
\end{aligned}$$

factorizando C

$$\left[[\delta\rho q\eta + (\mu + \delta)(1 - q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}(1 - q)\eta][(1 - \rho)\delta\beta + (\mu + \delta)\pi + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}\pi] \right] \quad (8)$$

$$+ [\delta\rho\beta - (\mu + \delta)h_2 + (\mu + \delta)\varepsilon_D S - (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_2 + (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S][(\mu + \delta)h_1 \quad (9)$$

$$- (\mu + \delta)\varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_1 - (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S - (1 - \rho)\delta q\eta]C \quad (10)$$

$$= \rho(\mu + \delta)[-v + \mu S][(\mu + \delta)h_1 - (\mu + \delta)\varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_1 - (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S - (1 - \rho)\delta q\eta] \quad (11)$$

$$+ (\mu + \delta)(1 - \rho)[-v + \mu S][\delta\rho q\eta + (\mu + \delta)(1 - q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}(1 - q)\eta]. \quad (12)$$

Se denota:

$$\begin{aligned}
a &= [\delta\rho q\eta + (\mu + \delta)(1 - q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}(1 - q)\eta][(1 - \rho)\delta\beta + (\mu + \delta)\pi + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}\pi] \\
&+ [\delta\rho\beta - (\mu + \delta)h_2 + (\mu + \delta)\varepsilon_D S - (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_2 + (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S][(\mu + \delta)h_1 \\
&- (\mu + \delta)\varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_1 - (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S - (1 - \rho)\delta q\eta]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
b &= \rho(\mu + \delta)[-v + \mu S][(\mu + \delta)h_1 - (\mu + \delta)\varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}h_1 - (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi}S - (1 - \rho)\delta q\eta] \\
&+ (\mu + \delta)(1 - \rho)[-v + \mu S][\delta\rho q\eta + (\mu + \delta)(1 - q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi}(1 - q)\eta]
\end{aligned}$$

Entonces la ecuación (8) se puede expresar como $aC = b$ y por tanto $C = \frac{b}{a}$.

A continuación se intenta simplificar a

$$\begin{aligned}
a = & \delta\rho q\eta\delta(1-\rho)\beta + \delta\rho q\eta(\mu+\delta)\pi + \delta\rho q\eta(\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}\pi + (\mu+\delta)(1-q)\eta\delta(1-\rho)\beta \\
& + (\mu+\delta)(1-q)\eta(\mu+\delta)\pi + (\mu+\delta)(1-q)\eta(\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}\pi + (\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}(1-q)\eta\delta(1-\rho)\beta \\
& + (\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}(1-q)\eta(\mu+\delta)\pi + (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\left(\frac{N}{\psi}\right)^2(1-q)\eta\pi(\mu+\delta) + \delta\rho\beta(\mu+\delta)h_1 \\
& - \delta\rho\beta(\mu+\delta)\varepsilon_DS + \delta\rho\beta(\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}h_1 - \delta\rho\beta(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}S_1 - \delta\rho q\eta\delta(1-\rho)\beta - (\mu+\delta)(\mu+\delta)h_2h_1 \\
& + (\mu+\delta)(\mu+\delta)h_2\varepsilon_DS - (\mu+\delta)(\mu+\delta)h_2h_1\varepsilon_D\frac{N}{\psi} + (\mu+\delta)(\mu+\delta)h_2(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}S + (\mu+\delta)h_2(1-\rho)\delta q\eta \\
& + (\mu+\delta)(\mu+\delta)h_1\varepsilon_DS - (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2S^2 + (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}h_1 - \\
& (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^3S^2\frac{N}{\psi} - (\mu+\delta)\varepsilon_DS(1-\rho)\delta q\eta - (\mu+\delta)(\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}h_1h_2 \\
& + (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}h_2S - (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\left(\frac{N}{\psi}\right)^2h_1h_2 + (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^3\left(\frac{N}{\psi}\right)^2h_2S \\
& + (\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}h_2(1-\rho)\delta q\eta + (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}h_1S - (\mu+\delta)(\mu+\delta)(\varepsilon_D)^3\frac{N}{\psi}S^2 \\
& + (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^3\left(\frac{N}{\psi}\right)^2h_1(\mu+\delta)S - (\mu+\delta)(\mu+\delta)\varepsilon_D^4\left(\frac{N}{\psi}\right)^2S^2 - (\mu+\delta)\varepsilon_D^2\frac{N}{\psi}S(1-\rho)\delta q\eta,
\end{aligned}$$

se factoriza $(\mu+\delta)$ y cancela $\delta\rho q\eta\delta(1-\rho)\beta - \delta\rho q\eta\delta(1-\rho)\beta$

$$\begin{aligned}
a = & (\mu+\delta)\left[\delta\rho q\eta\pi + \delta\rho q\eta\varepsilon_D\frac{N}{\psi}\pi + (1-q)\eta\delta(1-\rho)\beta + (1-q)\eta(\mu+\delta)\pi + (1-q)\eta(\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}\pi \right. \\
& + \varepsilon_D\frac{N}{\psi}(1-q)\eta\delta(1-\rho)\beta + \varepsilon_D\frac{N}{\psi}(1-q)\eta(\mu+\delta)\pi + (\varepsilon_D)^2\left(\frac{N}{\psi}\right)^2(1-q)\eta\pi(\mu+\delta) + \delta\rho\beta h_1 \\
& - \delta\rho\beta\varepsilon_DS + \delta\rho\beta\varepsilon_D\frac{N}{\psi}h_1 - \delta\rho\beta(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}S - (\mu+\delta)h_2h_1 + (\mu+\delta)h_2\varepsilon_DS - (\mu+\delta)h_2h_1\varepsilon_D\frac{N}{\psi} \\
& + (\mu+\delta)h_2(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}S + h_2(1-\rho)\delta q\eta + (\mu+\delta)h_1\varepsilon_DS - (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2S^2 + (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}h_1 \\
& - (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^3S^2\frac{N}{\psi} - \varepsilon_DS(1-\rho)\delta q\eta - (\mu+\delta)\varepsilon_D\frac{N}{\psi}h_1h_2 + (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}h_2S \\
& - (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\left(\frac{N}{\psi}\right)^2h_1h_2 + (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^3\left(\frac{N}{\psi}\right)^2h_2S + \varepsilon_D\frac{N}{\psi}h_2(1-\rho)\delta q\eta + (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}h_1S \\
& \left. - (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^3\frac{N}{\psi}S^2 + (\varepsilon_D)^3\left(\frac{N}{\psi}\right)^2h_1(\mu+\delta)S - (\mu+\delta)(\varepsilon_D)^4\left(\frac{N}{\psi}\right)^2S^2 - (\varepsilon_D)^2\frac{N}{\psi}S(1-\rho)\delta q\eta\right].
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a = & (\mu + \delta) \left[(\mu + \delta) \left[(1 - q)\eta\pi + (1 - q)\eta\varepsilon_D \frac{N}{\psi} \pi + \varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1 - q)\eta\pi + (\varepsilon_D)^2 \left(\frac{N}{\psi}\right)^2 (1 - q)\eta\pi \right. \right. \\
& - h_2 h_1 + h_2 \varepsilon_D S - h_2 h_1 \varepsilon_D \frac{N}{\psi} + h_2 (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S + h_1 \varepsilon_D S - (\varepsilon_D)^2 S^2 + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S h_1 - (\varepsilon_D)^3 S^2 \frac{N}{\psi} \\
& - \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 h_2 + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} h_2 S - (\varepsilon_D)^2 \left(\frac{N}{\psi}\right)^2 h_1 h_2 + (\varepsilon_D)^3 \left(\frac{N}{\psi}\right)^2 h_2 S + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} h_1 S - (\varepsilon_D)^3 \frac{N}{\psi} S^2 \\
& + (\varepsilon_D)^3 \left(\frac{N}{\psi}\right)^2 h_1 S - (\varepsilon_D)^4 \left(\frac{N}{\psi}\right)^2 S^2 \left. \right] - \delta \left[\rho [-q\eta\pi - q\eta\varepsilon_D \frac{N}{\psi} \pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S - \beta \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 \right. \\
& + \beta (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S] + (1 - \rho) \left[(1 - q)\eta\beta + \varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta + \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_2 q\eta - (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S q\eta \right] \left. \right] \Big]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a = & (\mu + \delta) \{ (\mu + \delta) \left[(1 - q)\eta\pi \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) + \varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1 - q)\eta\pi \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - h_1 h_2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \right. \right. \\
& + \varepsilon_D S h_2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) + \varepsilon_D S h_1 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - (\varepsilon_D)^2 S^2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 h_2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \\
& + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} h_2 S \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} h_1 S \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - (\varepsilon_D)^3 \frac{N}{\psi} S^2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \left. \right] \\
& - \delta \{ \rho [-q\eta\pi \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - \beta h_1 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) + \beta \varepsilon_D S \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right)] \\
& + (1 - \rho) \left[(1 - q)\eta\beta \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) + h_2 q\eta \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - \varepsilon_D S q\eta \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \right] \}.
\end{aligned}$$

Factorizando $(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})$ se tiene:

$$\begin{aligned}
a = & (\mu + \delta) \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \{ (\mu + \delta) \left[(1 - q)\eta\pi + \varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 + \varepsilon_D S h_2 + \varepsilon_D S_1 h_1 - (\varepsilon_D)^2 S^2 \right. \right. \\
& - \varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 h_2 + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} h_2 S + (\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} h_1 S - (\varepsilon_D)^3 \frac{N}{\psi} S^2 \left. \right] - \delta \{ \rho [-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S] \\
& + (1 - \rho) \left[(1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta \right] \}.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a = & (\mu + \delta) \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \{ (\mu + \delta) \left[(1 - q)\eta\pi \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - h_1 h_2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) + \varepsilon_D S_1 h_2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \right. \right. \\
& + \varepsilon_D S_1 h_1 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) - \varepsilon_D^2 S_1^2 \left(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}\right) \left. \right] - \delta \{ \rho [-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S_1] + (1 - \rho) \left[(1 - q)\eta\beta \right. \\
& + h_2 q\eta - \varepsilon_D S_1 q\eta \left. \right] \}.
\end{aligned}$$

Finalmente a se puede expresar de la forma:

$$a = (\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}) \{ (\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}) [(1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 + \varepsilon_D S_1 h_2 + \varepsilon_D S h_1 - \varepsilon_D^2 S^2] \\ - \delta \{ \rho [-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S] + (1 - \rho) [(1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta] \} \}.$$

Ahora se intenta simplificar b

$$b = \rho(\mu + \delta)[-v + \mu S] [(\mu + \delta)h_1 - (\mu + \delta)\varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} h_1 - (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S - (1 - \rho)\delta q\eta] \\ + (\mu + \delta)(1 - \rho)[-v + \mu S] [\delta \rho q\eta + (\mu + \delta)(1 - q)\eta + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1 - q)\eta], \\ b = (\mu + \delta)[-v + \mu S] [(\mu + \delta)\rho h_1 - (\mu + \delta)\rho \varepsilon_D S + (\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} \rho h_1 - (\mu + \delta)(\varepsilon_D)^2 \frac{N}{\psi} S \rho \\ - (1 - \rho)\rho \delta q\eta + (1 - \rho)\rho \delta q\eta + (1 - \rho)(\mu + \delta)(1 - q)\eta + (1 - \rho)(\mu + \delta)\varepsilon_D \frac{N}{\psi} (1 - q)\eta] \\ b = (\mu + \delta)[-v + \mu S] [\rho(\mu + \delta)(h_1(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})) - \varepsilon_D S(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}) + (1 - \rho)(\mu + \delta)((1 - q)\eta(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}))] \\ b = (\mu + \delta)[-v + \mu S] (\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}) [\rho(h_1 - \varepsilon_D S) + (1 - \rho)(1 - q)\eta].$$

Dado que $(\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})$ está tanto en a como en b y $C = \frac{b}{a}$, por tanto

$$C = \frac{(\mu + \delta)[-v + \mu S] [\rho(h_1 - \varepsilon_D S) + (1 - \rho)(1 - q)\eta]}{[(\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}) [(1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 + \varepsilon_D S h_2 + \varepsilon_D S h_1 - \varepsilon_D^2 S^2] - \delta \{ \rho [-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S] + (1 - \rho) [(1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta] \}]}$$

Por otro lado, igualando (6) y (7) se tiene

$$\frac{h_1 I - \varepsilon_D S I - \pi C}{(1 - \rho) S} = \frac{h_2 C - (1 - q)\eta I - \varepsilon_D S C}{\rho S} \\ \rho h_1 I - \rho \varepsilon_D S I + (1 - \rho)(1 - q)\eta I = \rho \pi C + (1 - \rho)h_2 C + (1 - \rho)\varepsilon_D S C$$

se despaja I

$$I = \frac{(\rho\pi + (1 - \rho)h_2 + (1 - \rho)\varepsilon_D S)C}{\rho h_1 - \rho \varepsilon_D S + (1 - \rho)(1 - q)\eta}.$$

Reemplazando C en la ecuación anterior tenemos que en el numerador y el denominador de I está el factor $[\rho h_1 - \rho \varepsilon_D S + (1 - \rho)(1 - q)\eta]$, por tanto simplificando se tiene:

$$I = \frac{(\mu + \delta)[-v + \mu S] [\rho\pi + (1 - \rho)(h_2 - \varepsilon_D S)]}{[(\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi}) [(1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 + \varepsilon_D S h_2 + \varepsilon_D S h_1 - \varepsilon_D^2 S^2] - \delta \{ \rho [-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S] + (1 - \rho) [(1 - q)\eta\beta + h_2 q\eta - \varepsilon_D S q\eta] \}]}$$

De la cuarta ecuación del sistema (1),

$$R = \frac{1}{(\mu + \delta)}(q\eta I + \beta C),$$

reemplazando I y C en la anterior ecuación y simplificando se tiene

$$R = \frac{[-v + \mu S][\rho(\eta\pi + h_1\beta - \varepsilon_D S\beta) + (1 - \rho)(h_2q\eta - \varepsilon_D S_1q\eta + (1 - q)\eta\beta)]}{[(\mu + \delta)(1 + \varepsilon_D \frac{N}{\psi})(1 - q)\eta\pi - h_1h_2 + \varepsilon_D Sh_2 + \varepsilon_D Sh_1 - \varepsilon_D^2 S^2] - \delta[\rho(-q\eta\pi - \beta h_1 + \beta \varepsilon_D S) + (1 - \rho)[(1 - q)\eta\beta + h_2q\eta - \varepsilon_D Sq\eta]]}$$

Anexo C

En este anexo se prueba que el punto $E_0 = (\frac{v}{\mu}, 0, 0, 0)$ es único, para lo cual se reemplaza $S_0 = \frac{v}{\mu}$ en el numerador de I , C y R .

Numerador de I

$$\begin{aligned} &(\mu + \delta)[-v + \mu(\frac{v}{\mu})][\rho\pi + (1 - \rho)(h_2 + \varepsilon_D \frac{v}{\mu})] \\ &(\mu + \delta)[-v + v][\rho\pi + (1 - \rho)(h_2 + \varepsilon_D \frac{v}{\mu})] = 0 \end{aligned}$$

Numerador de C

$$\begin{aligned} &(\mu + \delta)[-v + \mu(\frac{v}{\mu})][\rho(h_1 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) + (1 - \rho)(1 - q)\eta] \\ &(\mu + \delta)[-v + v][\rho(h_1 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) + (1 - \rho)(1 - q)\eta] = 0 \end{aligned}$$

Numerador de R

$$\begin{aligned} &[-v + \mu(\frac{v}{\mu})][\rho(\eta\pi + h_1\beta - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}\beta) + (1 - \rho)(h_2q\eta - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}q\eta + (1 - q)\eta\beta)] \\ &[-v + v][\rho(\eta\pi + h_1\beta - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}\beta) + (1 - \rho)(h_2q\eta - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}q\eta + (1 - q)\eta\beta)] = 0 \end{aligned}$$

De ahí que $I_0 = 0$, $C_0 = 0$ y $R_0 = 0$

Anexo D

Se expresa S en términos de los parámetros. La tercera ecuación del sistema (1)

$$\rho(\lambda)S + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - h_2 C = 0,$$

puede ser escrita en la forma

$$\rho \frac{\psi}{N} IS + \rho \frac{\psi}{N} CS + (1 - q)\eta I + \varepsilon_D SC - h_2 C = 0,$$

se reemplaza I y C

$$\begin{aligned} & \rho \frac{\psi}{N} S[(\mu + \delta)[-v + \mu S][\rho\pi + (1 - \rho)(h_2 + \varepsilon_D S)]] + \rho \frac{\psi}{N} S[(\mu + \delta)[-v + \mu S][\rho(h_1 - \varepsilon_D S) \\ & + (1 - \rho)(1 - q)\eta]] + (1 - q)\eta[(\mu + \delta)[-v + \mu S][\rho\pi + (1 - \rho)(h_2 + \varepsilon_D S)]] \\ & + \varepsilon_D S[(\mu + \delta)[-v + \mu S][\rho(h_1 - \varepsilon_D S) + (1 - \rho)(1 - q)\eta]] - h_2[(\mu + \delta)[-v + \mu S][\rho(h_1 - \varepsilon_D S) \\ & + (1 - \rho)(1 - q)\eta]] = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \rho \frac{\psi}{N} \rho\pi S + \rho \frac{\psi}{N} (1 - \rho)h_2 S - \rho \frac{\psi}{N} (1 - \rho)\varepsilon_D S^2 + \rho \frac{\psi}{N} \rho h_1 S - \rho \rho \frac{\psi}{N} \varepsilon_D S^2 + \rho \frac{\psi}{N} (1 - \rho)(1 - q)\eta S \\ & + (1 - q)\eta \rho\pi + (1 - q)\eta(1 - \rho)h_2 - (1 - q)\eta(1 - \rho)\varepsilon_D S + \varepsilon_D \rho h_1 S - (\varepsilon_D)^2 \rho S^2 \\ & + \varepsilon_D (1 - q)(1 - \rho)\eta S - \rho h_2 h_1 - (1 - q)(1 - \rho)\eta h_2 = 0. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & [-\rho \frac{\psi}{N} (1 - \rho)\varepsilon_D - \rho \frac{\psi}{N} \rho \varepsilon_D - \rho(\varepsilon_D)^2] S_1^2 + [\rho \frac{\psi}{N} \rho\pi + \rho \frac{\psi}{N} (1 - \rho)h_2 + \rho \frac{\psi}{N} \rho h_1 + \rho \frac{\psi}{N} (1 - \rho)(1 - q)\eta \\ & + \rho \varepsilon_D h_2 + \rho \varepsilon_D h_1] S_1 + \rho(1 - q)\eta\pi - \rho h_1 h_2 = 0. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & [-\frac{\psi}{N} (1 - \rho)\varepsilon_D - \frac{\psi}{N} \rho \varepsilon_D - (\varepsilon_D)^2] S^2 + [\frac{\psi}{N} \rho\pi + \frac{\psi}{N} (1 - \rho)h_2 + \frac{\psi}{N} \rho h_1 + \frac{\psi}{N} (1 - \rho)(1 - q)\eta \\ & + \varepsilon_D h_2 + \varepsilon_D h_1] S + (1 - q)\eta\pi - h_1 h_2 = 0. \end{aligned}$$

Resolviendo por fórmula cuadrática

$$S = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

donde,

$$\begin{aligned} a &= \left(-\frac{\psi}{N}(1-\rho)\varepsilon_D - \frac{\psi}{N}\rho\varepsilon_D - (\varepsilon_D)^2\right) \\ b &= \left(\frac{\psi}{N}\rho\pi + \frac{\psi}{N}(1-\rho)h_2 + \frac{\psi}{N}\rho h_1 + \frac{\psi}{N}(1-\rho)(1-q)\eta + \varepsilon_D h_2 + \varepsilon_D h_1\right) \\ c &= (1-q)\eta\pi - h_1 h_2. \end{aligned}$$

Anexo E

En este anexo, se calcula el número reproductivo básico R_0 , para lo cual primero, se calcula la matriz inversa D^{-1}

$$D^{-1} = \frac{1}{[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1-q)\eta\pi} \begin{pmatrix} -\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 & \pi \\ (1-q)\eta & -\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \end{pmatrix}$$

Se denota

$$K = \frac{1}{[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1-q)\eta\pi}.$$

Se calcula el determinante de la matriz MD^{-1} . Por tanto,

$$\det(MD^{-1} - \Lambda I) = \psi K \begin{pmatrix} (1-\rho)[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta] - \Lambda & (1-\rho)[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1] \\ \rho[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta] & \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1] - \Lambda \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned}
\det(MD^{-1} - \Lambda I) &= \left\{ \left[[\psi K] \left[(1 - \rho) \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] \right] \right] - \Lambda \right\} \\
&\quad \left\{ \left[[\psi K] \left[\rho \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right] \right] \right] - \Lambda \right\} \\
&\quad - [\psi K] \left\{ \left[(1 - \rho) \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right] \right] \left[\rho \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] \right] \right\} \\
&= \Lambda^2 - [\psi K] \left\{ \left[(1 - \rho) \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] \right] + \left[\rho \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right] \right] \right\} \Lambda \\
&\quad + [\psi K] \left\{ (1 - \rho) \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] \left[\rho \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right] \right] \right. \\
&\quad \left. - \left[(1 - \rho) \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right] \right] \left[\rho \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] \right] \right\} = 0 \\
&= \left\{ \Lambda - [\psi K] \left[(1 - \rho) \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] + \left[\rho \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right] \right] \right] \right\} \Lambda \\
&= 0
\end{aligned}$$

Entonces,

$$\begin{aligned}
\Lambda_1 &= 0 \\
\Lambda_2 &= [\psi K] \left[(1 - \rho) \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] + \left[\rho \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right] \right] \right]
\end{aligned}$$

Dado que, $K = \frac{1}{[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi}$ entonces, Λ_2 puede ser escrito en la forma:

$$\Lambda_2 = \psi \left(\frac{(1 - \rho) \left[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta \right] + \rho \left[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 \right]}{[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi} \right)$$

Anexo F

Se encuentra el polinomio característico de la matriz $J(E_0)$

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu & -(\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) & -(\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) & \delta \\ 0 & (1 - \rho)\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_1 & (1 - \rho)\psi + \pi & 0 \\ 0 & \rho\psi + (1 - q)\eta & \rho\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_2 & 0 \\ 0 & q\eta & \beta & -(\mu + \delta), \end{pmatrix}$$

donde $h_1 = (\mu + \alpha + \eta)$ y $h_2 = (\mu + \pi + \beta)$.

Dos de los valores propios son:

$$\begin{aligned}\Lambda_1 &= -\mu \\ \Lambda_2 &= -(\mu + \delta),\end{aligned}$$

Se calcula los otros valores propios a partir de la matriz:

$$J^*(E_0) = \begin{pmatrix} (1-\rho)\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_1 & (1-\rho)\psi + \pi \\ \rho\psi + (1-q)\eta & \rho\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_2 \end{pmatrix}$$

Se tiene:

$$\det(\Lambda I - J^*(E_0)) = \begin{pmatrix} \Lambda - [(1-\rho)\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_1] & (1-\rho)\psi + \pi \\ \rho\psi + (1-q)\eta & \Lambda - [\rho\psi + \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - h_2] \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned}\Lambda^2 + (-\psi - 2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2)\Lambda + (\psi\varepsilon_D \frac{v}{\mu} - (1-\rho)h_2 + (\varepsilon_D \frac{v}{\mu})^2 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}h_2 - \rho\psi h_1 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu}h_1 + h_1h_2 \\ - (1-\rho)(1-q)\psi\eta - \rho\psi\pi - (1-q)\eta\pi) = 0\end{aligned}$$

Anexo G

Demostración. Según el criterio de Routh-Hurwitz, las condiciones necesarias y suficientes para que $Re\lambda < 0$ son:

1. Primera condición:

$$-\psi - 2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2 > 0$$

La cual se puede reescribir en la forma:

$$\psi < -2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2$$

Por otra parte,

$$R_0 = \psi \left(\frac{(1-\rho)[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1]}{[-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1-q)\eta\pi} \right)$$

entonces ψ se puede escribir de la forma:

$$\psi = \frac{R_0}{\Phi}$$

donde,

$$\Phi = \frac{(1 - \rho)[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta] + \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1]}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi}$$

reemplazando $\psi = \frac{R_0}{\Phi}$ en la primera condición tenemos que

$$\begin{aligned} \frac{R_0}{\Phi} &< -2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2 \\ R_0 &< [-2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2]\Phi \end{aligned}$$

entonces,

$$R_0 < R_0^*$$

donde, $R_0^* = [-2\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1 + h_2]\Phi$

2. Segunda condición:

$$\psi \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - (1 - \rho)\psi h_2 + (\varepsilon_D \frac{v}{\mu})^2 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} h_2 - \rho\psi h_1 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} h_1 + h_1 h_2 - (1 - \rho)(1 - q)\psi\eta - \rho\psi\pi - (1 - q)\eta\pi > 0$$

La segunda condición se puede reescribir de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} (\psi \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - (1 - \rho)\psi h_2 - \rho\psi h_1 - (1 - \rho)(1 - q)\psi\eta - \rho\psi\pi) + ((\varepsilon_D \frac{v}{\mu})^2 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} h_2 - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} h_1 + h_1 h_2 - (1 - q)\eta\pi) &> 0 \\ (\psi \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - (1 - \rho)\psi h_2 - \rho\psi h_1 - (1 - \rho)(1 - q)\psi\eta - \rho\psi\pi) + ([- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi) &> 0 \end{aligned}$$

$$\frac{\psi \varepsilon_D \frac{v}{\mu} - (1 - \rho)\psi h_2 - \rho\psi h_1 - (1 - \rho)(1 - q)\psi\eta - \rho\psi\pi}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi} + 1 > 0$$

Al pasar a dividir la desigualdad no cambia, dado que $[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi > 0$ porque el denominador del R_0 es positivo (Ver Nota .1). Factorizamos ψ y multiplicamos por (-1) .

$$\psi \left(\frac{-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + (1 - \rho)h_2 + \rho h_1 + (1 - \rho)(1 - q)\eta + \rho\pi}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi} \right) - 1 < 0$$

Sumamos un cero $(-\rho\psi\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + \rho\psi\varepsilon_D \frac{v}{\mu})$.

$$\psi \left(\frac{-\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + \rho\varepsilon_D \frac{v}{\mu} - \rho\varepsilon_D \frac{v}{\mu} + (1 - \rho)h_2 + \rho h_1 + (1 - \rho)(1 - q)\eta + \rho\pi}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi} \right) - 1 < 0$$

Factorizamos y obtenemos.

$$R_0 = \psi \left(\frac{(1 - \rho)[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1 - q)\eta] + \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1]}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1 - q)\eta\pi} \right) < 1$$

Por tanto

$$R_0 < 1.$$

□

Nota .1.

$$R_0 = \psi\left(\frac{(1-\rho)[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1]}{[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1][- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2] - (1-q)\eta\pi}\right)$$

Veamos que el numerador de R_0 es positivo, por tanto:

$$\begin{aligned} (1-\rho)[- \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + h_1] &> 0 \\ (1-\rho)(- \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) + \rho(- \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) + (1-\rho)[h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi + h_1] &> 0 \\ - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + \rho(- \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) + \rho(- \varepsilon_D \frac{v}{\mu}) + (1-\rho)[h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi + h_1] &> 0 \\ - \varepsilon_D \frac{v}{\mu} + (1-\rho)[h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi + h_1] &> 0 \end{aligned}$$

El numerador de R_0 es positivo siempre y cuando

$$\begin{aligned} \varepsilon_D \frac{v}{\mu} &< (1-\rho)[h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi + h_1] \\ \varepsilon_D &< \frac{(1-\rho)[h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi + h_1]}{\frac{v}{\mu}} \end{aligned}$$

Por tanto,

$$\varepsilon_D < \bar{\varepsilon}_D$$

donde, $\bar{\varepsilon}_D = \frac{(1-\rho)[h_2 + (1-q)\eta] + \rho[\pi + h_1]}{\frac{v}{\mu}}$.

Dado que el numerador es positivo, entonces el denominador también es positivo, porque R_0 no puede tomar valores negativos.

Bibliografía

- [1] Aiello, A., Coulborn, R., Perez, V., & Larson, E. “Effect of Hand Hygiene on Infectious Disease Risk in the Community Setting: A Meta-Analysis.” *American Journal of Public Health* 98, 8 (2008): 1372-1381.
- [2] Álvarez, M. “Neumonía adquirida en la comunidad en niños: Aplicabilidad de las guías clínica.”, 2003 *Rev Chil Infect*. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20s1/art10.pdf>
- [3] Arancibia, F., Fica, A., Hervé, B., Ruiz, M., & Yunge, M. “Diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica.” *Rev. chil. infectol*, 2001. [revista en la Internet]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script\\$=sci_arttext&pid\\$=S0716-10182001018200002&lng\\$=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script$=sci_arttext&pid$=S0716-10182001018200002&lng$=es)
- [4] Arango, M. *El diagnostico clínico en neumología pediátrica*. Bogotá: Libro libre, 2010.
- [5] Bantar, C., Curcio, D., Jasovich, A., Bagnulo, H., Arango, A., & Bavestrello, L. “Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II).” *Rev. chil. infectol*, 2010. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script\\$=sci_arttext&pid\\$=S0716-10182010000400002&lng\\$=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script$=sci_arttext&pid$=S0716-10182010000400002&lng$=es).
- [6] Bonfi, A., Ledermann, W., Cofré, J., Cohen, J., & Santolaya M. *Enfermedades infecciosas en Pedriatria*. Buenos Aires: Mediterraneo Ltda, 2004.
- [7] Brauer, F., & Castillo-Chavez, C. *Mathematical models in population biology and epidemiology*. New York: Springer Science, 2012.
- [8] Carneiro, I., & Howard, N. *Introduction to Epidemiology*. Maidenhead, Berkshire, England: McGraw Hill/Open University Press, 2011. Disponible en: eBook Academic Collection (EBS-COhost).
- [9] Castillo-Chavez, C. Feng, Z & Huang, W., “On the computation of R_0 and its role on global stability”. *The IAM Volume in Mathematics an its Applications* 125, (2002): 1-22.

- [10] Cruz, J., Dorta, Y., Riesgo, L., López, O., & González, J. "Caracterización clínico epidemiológica de la neumonía en niños hospitalizados." *Rev Ciencias Médicas* 16, 1 (2012): 158-168. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S1561-31942012000100017&lng\\$=\\$es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S1561-31942012000100017&lng$=$es)
- [11] D'Andrea, C. (2006). "Cálculo de Raíces Reales de Polinomios". Disponible en: <http://atlas.mat.ub.es/personals/dandrea/realroots.pdf>
- [12] DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística. 2010. Bogotá. Disponible en: <http://www.dane.gov.co>
- [13] Darboe, M., Fulford, A., Secka, O. & Prentice, A. 2010. "Therodynamics of nasopharyngeal streptococcus pneumoniae carriage among rural Gambian mother-infant pairs." *BMC Infectious Diseases* 10 (2010).
- [14] Division of Disease Control. *What do i need to know: Streptococcus pneumoniae*. 2006. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062006000400002>
- [15] Doura, K., Malendez-Morales, D., Mayer, G., & Perez, L. *An s-i-s model of streptococcal disease with a class of beta hemolytic carriers*, 2000.
- [16] El Espectador. Bogotá, 2008. [actualizado 15 jul 2013; citado 30 jul 2012]. Disponible en: <http://www.elespectador.com/impreso/vivir/articuloimpreso-neumonia-riesgo-todo-el-ano>
- [17] Espinosa, N., Vela, J., & Diaz, R. "indicadores basicos de salud departamento de nariño." *Instituto Departamental de salud de Nariño*, 2009.
- [18] Esteva, L., & Vargas, C. "Analysis of a dengue disease transmission model." *Mathematical biosciences* 150, 2 (1998): 131-151.
- [19] Fernández, R., Zagolin, B., Ruiz, C., Martínez, T., & Díaz, J. "Neumonía adquirida en la comunidad que se hospitaliza: estudio etiológico." *Rev. méd. Chile*, 2003. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=\\$S0034-98872003000500004&script=\\$sci_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=$S0034-98872003000500004&script=$sci_arttext)
- [20] Fica, A. "Prevención y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos: Un enfoque para la atención primaria." *Rev. chil. infectol.* [Periódico en Internet]. 19,4 (2002): 207-219. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0716-10182002000400001&lng\\$=\\$pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0716-10182002000400001&lng$=$pt)
- [21] Forum of International Respiratory Societies. "Respiratory diseases in the world Realities of Today - Opportunities for Tomorrow." *European Respiratory Society*, (2013).

- [22] Garcia, J., & Aspa, J. *Neumonías*. Madrid: NEUMOMADRID, 2005. Disponible en: [http://www.neumomadrid.org/descargas/Neumonias%20\(184%20p\).pdf](http://www.neumomadrid.org/descargas/Neumonias%20(184%20p).pdf)
- [23] González, J. “Las infecciones respiratorias agudas en el niño.” *Rev Cubana Pediatr*, 85, 2 (2013): 147-148. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0034-75312013000200001&lng=\\$es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0034-75312013000200001&lng=$es)
- [24] Hortal, M., Ruvinsky, R., Rossi, A., Agudelo, C., Castañeda, E., & Brandileone, C. “Impacto de *Streptococcus pneumoniae* en las neumonías del niño latinoamericano.” *Rev Panam Salud Pública* 8, 3 (2000): 185-195. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S1020-49892000000800006&lng=\\$en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S1020-49892000000800006&lng=$en)
- [25] Ibagüen-Mondragón, E., Esteva, L., & Chávez, L. “A Mathematical Model For Cellular Immunology of Tuberculosis.” *Journal Mathematical Biosciences and Engineering* 8, 4 (2011): 973 - 986.
- [26] Información estadística del municipio de Pasto. 2011. Anexo No. I - Plan de desarrollo 2008 - 2011.
- [27] Iribarren, O., Aranda, J., Dorn, L., Ferrada, M., Ugarte, H., & Koscina, V. “Factores de riesgo para mortalidad en neumonía asociada a ventilación mecánica.” *Rev. chil. infectol* 2009. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0716-10182009000400004&lng=\\$es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0716-10182009000400004&lng=$es).
- [28] Isaacs, D. *Enfermedades infecciosas en pediatría. Recomendaciones basadas en la evidencia*. Bogotá: Panamericana, 2010.
- [29] Kateete, D., Kajumbula, H., Deogratias, K., & Sseviriri, A. “Nasopharyn-geal carriage rate of *streptococcus pneumoniae* in ugandan children with sickle cell disease.” *BMC Research Notes* 5, 28 (2012):321-416.
- [30] Kimura, Y., Kotami, S., & Siokawa, Y. *Recent advances in streptococci and streptococcal diseases*, 1984.
- [31] Lado, F. *Neumonía adquirida en la comunidad*. An. Med. Interna, 2002. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0212-71992002001200001&lng=\\$es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0212-71992002001200001&lng=$es)
- [32] Liñán, S. Protocolo del tratamiento de las neumonías en la infancia. *Sociedad Española de neumología pediátrica*, 1999. Disponible en: <http://www.neumoped.org/docs/protocolo3.pdf>

- [33] Medina, J. & Medina, B. *Evaluación del estado nutricional en pacientes menores de 5 años con neumonía grave internados en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Instituto de Salud Nacional del Niño durante el año del 2010*. 2011.
- [34] Medlineplus [internet]. EE.UU; 2012. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000145.htm>
- [35] Medlineplus [internet]. EE.UU; 2010. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003090.htm>
- [36] Medlineplus, [internet]. EE.UU; 2011. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003091.htm>
- [37] Medlineplus [internet]. EE.UU. 2010. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003024.htm>
- [38] Meneghello, J. *Pediatrics*. Buenos Aires: Intermédica, 1978.
- [39] Montesinos-López, O.A., & Hernández-Suárez, C.M. “Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas.” *Salud Pública De México* 49, 3 (2007): 218-226. Disponible en: [http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=\\$10649307](http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=$10649307)
- [40] Morales, J., Acosta, D., Anaya, F., Pinzon, C., Escamilla, J., Jaramillo, C., Lequerica, P., Parra, E., & Pinzon, H. *Guías de práctica clínica basada en la evidencia, infección respiratoria aguda*. 2010. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/infeccion%20respiratoria.pdf>
- [41] Murray, J.D. *Mathematical biology: I. An Introduction, Third Edition*. New York: Springer, 2002.
- [42] Nariño. 2011. Informe sobre el estado de avance de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. Estado de Avance 2011.
- [43] OMS: Organización Mundial de la Salud. 2013. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/pneumonia_diarrhoea_plan_20130412/es/index.html
- [44] OMS: Organización Mundial de la Salud. 2011. Nota descriptiva N°331. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/index.html>
- [45] OMS: Organización Mundial de la Salud. 2013. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/5/07-048769/en/>
- [46] OMS: Organización Mundial de la Salud. [internet]. 2011. Nota descriptiva N°331. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/index.html>

- [47] Ongala, J., Mugisha, J., & Odhiambo, J. "Mathematical Model for Pneumonia Dynamics among Children." *SAMSA*. (2012).
- [48] Ongala, J. Mugisha, J. & Oleche P. "A probabilistic estimation of the basic reproduction number: A case of control strategy of pneumonia." *Science Journal of Applied Mathematics and Statistics* 2, 2 (2014): 53-59.
- [49] Perko, L. *Differential Equations and Dynamical Systems*. New York: Springer-Verlag, 2000.
- [50] Ponciano, J. M., & Capistrán, M.A. *First Principles Modeling of Nonlinear Incidence Rates in Seasonal Epidemics*. Plos Computational Biology 7, no. 2: 1-14.(2011) Academic Search Premier, EBSCOhost.
- [51] Posada, A., & Parra, W. *Guía de práctica clínica en el tratamiento del niño con neumonía adquirida en la comunidad*. Medellin. Guía número 5, primera edición, 2010.
- [52] Restrepo, G., & González, J. *Biometria Comunitaria*. Bogotá: Fundación Universitaria Juan N Corpas, 2010. Disponible en: http://www.juannncorpas.edu.co/uploads/media/Libro_de_Biometria_Comunitaria.pdf
- [53] Resumen ejecutivo agenda ambiental del municipio de Pasto. 2003 Pasto. Disponible en: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q\\$=\\$cache:zbS\\$6\\$y\\$25\\$AyKAJ:www.pasto.gov.co/index.php/component/phocadownload/category/\\$15\\$-documentos-gestin-ambiental%\\$3\\$Fdownload%\\$3\\$D\\$107\\$:resumen_agenda_ambiental\\$+\\$RESUMEN\\$+\\$EJECUTIVO\\$+\\$AGENDA\\$+\\$AMBIENTAL\\$+\\$DEL\\$+\\$MUNICIPIO\\$+\\$DE\\$+\\$PASTO&cd\\$=1&hl\\$=\\$es&ct\\$=\\$clnk&gl\\$=\\$co](http://webcache.googleusercontent.com/search?q$=$cache:zbS6y25AyKAJ:www.pasto.gov.co/index.php/component/phocadownload/category/15-documentos-gestin-ambiental%3Fdownload%3D107:resumen_agenda_ambiental$+$RESUMEN$+$EJECUTIVO$+$AGENDA$+$AMBIENTAL$+$DEL$+$MUNICIPIO$+$DE$+$PASTO&cd$=1&hl$=$es&ct$=$clnk&gl$=$co)
- [54] Rodríguez, F., Monteón, I., Pérez, I., Sáez, G., & López, G. "Neumonía adquirida en la comunidad: un problema actual. (Spanish)." *Medicina Interna De Mexico* 23, 4 (2007): 271-276. MedicLatina. EBSCOhost.
- [55] Rodríguez, Z.,& Hernández, M. "Neumonía adquirida en la comunidad: caracterización clínico-epidemiológica." *Rev. Med. Electrón*, 2012. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script\\$=\\$sci_arttext&pid\\$=\\$S1684-18242012000300003&lng\\$=\\$es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script$=$sci_arttext&pid$=$S1684-18242012000300003&lng$=$es)
- [56] Rogers, D. "A general model for the African trypanosomiasis." *Parasitology* 97 (1988): 193-212.
- [57] Rudan, I., Boschi-Pinto, C., Biloglav, Z., Mulholland, K., & Campbell, H., "Epidemiology and etiology of childhood pneumonia: Bulletin Of The World Health Organization." *Academic Search Premier* 86,5 (2008): 408-416.

- [58] Sarasqueta, P. *Atención primaria de la salud*. Ed. Remediar. [Boletín en la Internet] 3,18 (2005):20-21. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/catedras/far/macologia/boletines_remediar/boletin/remediar18_2005.pdf
- [59] Schraufnagel, D. "Breathing in America: Diseases, Progress, and Hope." *The American Thoracic Society*, (2010).
- [60] Scott, G., Brooks, W., Peiris, S., Holtzman, D., & Mulholland, E. "Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world." *The Journal of Clinical Investigation* 118, 4 (2008): 1291-1300.
- [61] Sillau, J. "Neumonía en niños menores de 5 años". *Enfermedades del torax* 43, 1 2000. disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/enfermedades_torax/v43_n1/neum_ni%C3%B1os.htm
- [62] Streiner, D., & Norman, G. *Epidemiology*. Shelton, Conn: People's Medical Publishing House, 2009. Disponible en: eBook Academic Collection (EBSCOhost).
- [63] Thrall, P., & Arjen, B. "Frequency-dependent disease transmission and the dynamics of the Silene-Ustilago host-pathogen." *American Naturalist* 145, 1 (1995):43. Environment Complete, EBSCOhost.
- [64] Toledo, I., & Toledo, M. "Neumonía adquirida en la comunidad en niños y adolescentes." *Rev Cubana*, 2012. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0864-21252012000400014&lng=\\$es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0864-21252012000400014&lng=$es)
- [65] Vega-Briceño, L., Perret, C., Holmgren, N., & Sánchez, I. "Neumonía grave causada por Haemophilus influenzae no tipificable en un lactante: Reporte de un caso." *Rev. chil. infectol*, 2005. [revista en la Internet]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0716-10182005000100011&lng=\\$es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0716-10182005000100011&lng=$es)
- [66] Velasco-Hernandez, J., & Ying-Hen, H. "Modelling the effect of treatment and behavioral change in HIV transmission dynamics." *Journal of mathematical biology* 32 (1994): 233-249.
- [67] Vesga, J., & Cortés, J. "Desarrollo, impacto y eficacia de la vacuna conjugada contra Streptococcus pneumoniae en América Latina." *Rev. chil. pediatr* (2006). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0370-\\$41062006000400002&lng=\\$es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0370-$41062006000400002&lng=$es)
- [68] Visbal, L., Galindo, J., Orozco, K., & Vargas, M. "Neumonía adquirida en la comunidad en pediatría." *Salud Barranquilla* 23, 2 (2007): 231-242. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=\\$sci_arttext&pid=\\$S0120-55522007000200010&lng=\\$es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=$sci_arttext&pid=$S0120-55522007000200010&lng=$es).

- [69] Wu, E., Martínez, V., Alvarez, A., Larrañaga, C., & Vela, H. “Casos fatales de infección por adenovirus.” *Rev. Chil. Pediatr* 61, 4 (1990): 177-184. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v61n4/art01.pdf>