

**UN MODELO MATEMÁTICO SOBRE LA DINÁMICA DEL
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

**DANIEL ANDRÉS MELO PANTOJA
GABRIEL ALVEIRO GUADIR IRUA**

**LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA
UNIVERSIDAD DE NARIÑO
SAN JUAN DE PASTO**

2014

**UN MODELO MATEMÁTICO SOBRE LA DINÁMICA DEL
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

**DANIEL ANDRÉS MELO PANTOJA
GABRIEL ALVEIRO GUADIR IRUA**

Trabajo de grado para optar al título de Licenciados en Matemáticas

**Director
SAULO MOSQUERA LÓPEZ
Magister: En Matemáticas**

**LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA
UNIVERSIDAD DE NARIÑO
SAN JUAN DE PASTO
2014**

Nota De Responsabilidad

Las ideas y conclusiones aportadas en el siguiente trabajo son responsabilidad exclusiva de los autores.

Artículo 1^o del Acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1966 emanado del Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de aceptación

Saulo Mosquera López

Nombre.

Asesor

Eduardo Ibargüen Mondragón

Nombre.

Jurado 1

Oscar Fernando Soto Agreda

Nombre.

Jurado 2

San Juan de Pasto, Agosto de 2014

AGRADECIMIENTOS

Primordialmente deseamos agradecer a la voluntad de Dios. A nuestros familiares, especialmente a nuestros padres Consuelo Pantoja, Maria Irua, José Guadir que nos permitieron a través de sus esfuerzos, apoyo y paciencia atravesar el camino de la academia, culminar nuestros estudios, realizar esta investigación y convertirnos en profesionales, logro que sin ellos hubiese sido imposible alcanzar pues sus motivaciones y la oportunidad de estudio son y serán siempre el legado más grande de nuestras vidas, la obtención de un maravilloso conocimiento que con humildad sabremos aprovechar en este camino que apenas nace en nuestras vidas.

A nuestro asesor y amigo Mg. Saulo Mosquera López, quien con su conocimiento y trayectoria en la docencia y la investigación sembró en lo más profundo de nuestro ser, la semilla que dio lugar al árbol y a los frutos de este trabajo.

Al Dr. Álvaro Pazos, quien con gusto y amabilidad consideró apropiado colaborarnos, aclarando muchas dudas en la parte biológica de este proyecto.

También queremos agradecer al Dr. Jaime Guerrero Vinueza por sus consejos y quien además nos enseñó el infinito valor de creer en nosotros mismos, en nuestras ideas, en nuestros proyectos y sueños, a no desfallecer nunca ante las circunstancias y la gran confianza depositada en nosotros.

A los evaluadores de este trabajo quienes acompañaron esta investigación en las distintas etapas del proceso, en particular al Dr. Eduardo Ibargüen, por sus valiosos aportes y su muestra de interés en la consolidación de este estudio.

Al Sistema de Investigaciones de la Universidad de Nariño porque en el marco de la convocatoria de investigación estudiantil aprobó el proyecto “Un Modelo Matemático Sobre la Dinámica del Mycobacterium Tuberculosis” lo cual permitió la financiación del desarrollo de este trabajo.

A nuestras amistades, en especial a José Mauricio Chirán Ortiz por su buen ejemplo, sus motivaciones para seguir adelante, sus consejos, su cariño especial y preocupación para que estemos siempre en el camino de la rectitud, procurando ser cada día mejores personas con principios y valores.

A todos y cada uno de los profesores del programa de Licenciatura en Matemáticas, en especial al profesor Vicente Erdulfo Ortega Patiño, quienes constituyeron una fuente de constante inspiración y modelo académico a seguir en nuestra formación.

A Lucy Aguilera, secretaria del Departamento de Matemáticas y Estadística, quien prestó toda su colaboración para que nosotros alcancemos nuestros logros en el transcurso del desarrollo de esta carrera.

Finalmente a todos y cada uno de nuestros compañeros y compañeras del Programa quienes ya hacen parte de una familia que nace para la vida, a Euler Gilberto Narváez quien demostró su verdadera amistad, a Zorayda Jhoana Descanse con quién compartimos un mismo anhelo lleno de principios y valores, a Enith Amanda Gómez y Elisa Carolina Gonzales Santacruz con quienes compartimos ideas y experiencias para el desarrollo de nuestras investigaciones, a Gabriela Erazo, Irene María Ester, Jaime Andrés, David Escobar y muchos otros compañeros de quienes estamos agradecidos por su atención y compañía.

Para finalizar, queremos manifestar nuestro más grato sentimiento por la amistad lograda entre nosotros, la cual se afianzó más en las ideas y los diálogos compartidos en el desarrollo de esta investigación, dos amigos, dos socios y dos colegas quienes en el porvenir de cada una de sus aspiraciones vislumbran un futuro compartido en el trascender de sus vidas.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO .	15
1.1. Respuesta Inespecífica	15
1.2. Respuesta Específica	15
2. GENERALIDADES SOBRE LA TUBERCULOSIS	18
2.1. Mycobacterium Tuberculosis	18
2.2. Respuesta del Sistema Inmunológico ante el Mycobacterium Tuberculosis	19
2.3. Síntomas Asociados a la Tuberculosis	20
2.4. Transmisión	21
2.5. Tratamiento	21
2.6. Prevención	21
3. FUNDAMENTOS BÁSICOS DE CARÁCTER MATEMÁTICO	23
3.1. Definiciones y Teoremas Básicos	23
3.2. La Linealización	24
3.3. Funciones de Lyapunov	26
3.4. Criterio de Routh-Hurwitz	29
3.5. Cálculo del Número Reproductivo Básico	30
4. PLANTEAMIENTO DEL MODELO Y ANÁLISIS	33
4.1. Formulación del Modelo	33
4.2. Normalización	34
4.3. Conjunto Invariante	35
4.4. Número Reproductivo Básico	39
4.5. Puntos de Equilibrio	41
4.6. Análisis de Estabilidad de los Puntos de Equilibrio	49
4.6.1. <i>Estabilidad del Equilibrio Libre de Infección</i>	49
4.6.2. <i>Estabilidad de los Equilibrios Endémicos</i>	52
4.6.2.1. <i>Estabilidad del Equilibrio E_2</i>	52

4.62.2.	<i>Estabilidad del Equilibrio E_3.</i>	55
4.7.	Simulaciones Numéricas	59
5.	CONCLUSIONES	67
	BIBLIOGRAFÍA	70

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
1	Estabilidad de los Puntos de Equilibrio.	24
2	El Teorema de Hartman-Grobman.	26
3	Campo vectorial en la frontera de U	27
4	Interpretación geométrica de las superficies de Lyapunov para el caso de \mathbb{R}^2	29
5	Diagrama de Compartimentos.	34
6	Parábola donde, $T_{min} = \min\{1, T_M\}$, $f(T_{min}) < 0$, $f(0) = b_0 < 0$ y $f'(0) = b_1 > 0$	47
7	Parábola donde, $T_{min} = \min\{1, T_M\}$, $f(T_{min}) < 0$ y $f(0) = b_0 > 0$	48
8	Parábola donde, $T_{min} = \min\{1, T_M\}$, $f(T_{min}) < 0$, $f(0) = b_0 < 0$ y $f'(0) = b_1 < 0$	48
9	Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la figura 9.	61
10	Curso temporal de M_U , M_I , B y T usando los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la gráfica 10.	62
11	Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la gráfica 11.	63
12	Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la gráfica 11 con un cambio en algunos parámetros.	64
13	Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la figura 11.	65
14	Zoom de las líneas de las poblaciones M_I y T presentadas en la figuras 11 y 13, con el fin de observar el crecimiento logístico de las células T afectado por el crecimiento de los macrófagos infectados	66

LISTA DE TABLAS

	Pág.
1 Condiciones necesarias y suficientes para aplicar el criterio de Routh-Hurwitz, en polinomios de orden 2, 3 y 4	30
2 Cambio de signo de los coeficientes de $f(T)$	45
3 Datos utilizados en las simulaciones numéricas	60

RESUMEN

En este trabajo se discute la existencia y la estabilidad, fundamentalmente local, de los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{M}_U}{dt} &= \Lambda_U - \mu_U \bar{M}_U - \beta B \bar{M}_U \\ \frac{d\bar{M}_I}{dt} &= \beta B \bar{M}_U - \bar{\alpha}_T \bar{M}_I \bar{T} - \mu_I \bar{M}_I \\ \frac{dB}{dt} &= \bar{r} \mu_I \bar{M}_I - \bar{\gamma}_U \bar{M}_U B - \mu_B B \\ \frac{d\bar{T}}{dt} &= \bar{k}_I \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{T} \bar{M}_I - \mu_T \bar{T},\end{aligned}$$

el cual es un replanteamiento del modelo propuesto en 2011 por Eduardo Ibargüen Mondragón, Lourdes Esteva y Leslie Chavez Galán sobre la inmunología celular de la tuberculosis. En él, \bar{M}_U , \bar{M}_I , B , \bar{T} representan las poblaciones de los macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacilos de Mtb y células T respectivamente y Λ_U , μ_U , β , $\bar{\alpha}_T$, μ_I , \bar{r} , $\bar{\gamma}_U$, μ_B , \bar{k}_I y μ_T son parámetros característicos del sistema cuyo significado se explica más adelante.

Complementariamente se realizan interpretaciones biológicas y simulaciones numéricas que permiten ilustrar la dinámica de dichas poblaciones e indagar sobre otro tipo de comportamiento de las soluciones del sistema.

Palabras Clave

Tuberculosis, Sistema Inmunológico, Puntos de Equilibrio, Estabilidad.

ABSTRACT

This paper will discuss the existence and the stability, local fundamentally, of balance points of differential equations:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{M}_U}{dt} &= \Lambda_U - \mu_U \bar{M}_U - \beta B \bar{M}_U \\ \frac{d\bar{M}_I}{dt} &= \beta B \bar{M}_U - \bar{\alpha}_T \bar{M}_I \bar{T} - \mu_I \bar{M}_I \\ \frac{dB}{dt} &= \bar{r} \mu_I \bar{M}_I - \bar{\gamma}_U \bar{M}_U B - \mu_B B \\ \frac{d\bar{T}}{dt} &= \bar{k}_I \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{T} \bar{M}_I - \mu_T \bar{T},\end{aligned}$$

which is a retake of the model proposed in 2011 by Eduardo Ibargüen Mondragon, Lourdes Esteva and Leslie Chavez Galan about cellular immunology of tuberculosis. The \bar{M}_U , \bar{M}_I , B , \bar{T} represent the populations of non infected macrophages, Mtb bacteria and T cells respectively and Λ_U , μ_U , β , $\bar{\alpha}_T$, μ_I , \bar{r} , $\bar{\gamma}_U$, μ_B , \bar{k}_I y μ_T are characteristic parameters of the system whose meaning will be explained further on.

Additionally, biology and numerical simulations of the obtained results will be carried out. This will allow to illustrate the dynamics of such populations and research another type of behavior of the system solutions.

Keywords

Tuberculosis, immune system, Equilibrium Point, Stability.

INTRODUCCIÓN

Los historiadores de las ciencias dan cuenta de que los griegos aprendieron de los descubrimientos importantes que varios siglos antes habían hecho tanto los egipcios como los asirio-babilonios y que, además, hicieron un aporte decisivo que justifica el hecho de haberles atribuido a ellos la magnificencia de ser los precursores del pensamiento científico auténtico. Fue tal la originalidad de dicho aporte que, él mismo, señaló el comienzo de la investigación científica autónoma, poniendo de presente el requerimiento de un saber racional que debía ir más allá de la simple colección de experiencias de la vida cotidiana, de tal manera que, además de explicar la estructura del universo y de los movimientos de los cuerpos celestes, fuera capaz de garantizar la validez de los teoremas y de las leyes científicas.

Más tarde, a finales del siglo *XVI* y comienzos del siglo *XVII*, Galileo nos enseñó a medir lo cambiante mediante el proceso de “extraer de la observación del movimiento los números que lo caracterizan y poder formular así las leyes que lo rigen” [4]. El método utilizado por Galileo se caracteriza por vincular íntimamente la experimentación con las matemáticas, lo cual constituye la expresión propia de la ciencia moderna que precisamente se basa en experiencias orientadas por modelos matemáticos. Desde entonces, la comunidad científica ha requerido de modelos guiados por el principio fundamental de “descubrir la verdad a través de la práctica y, nuevamente a través de la práctica, comprobarla y desarrollarla . . .” [7].

Con tal propósito hoy se utiliza la potente herramienta de las ecuaciones diferenciales para describir procesos propios de la inmunología, por ejemplo. Específicamente uno de tales procesos, que tiene lugar en el interior del cuerpo humano, es aquel mediante el cual el sistema inmunológico reacciona ante agentes patógenos causantes de enfermedades infecciosas, como la Tuberculosis (TB), una de las enfermedades más antiguas que sigue afectando a la población mundial.*

El objetivo general de éste trabajo es presentar, desde la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales, un aporte para entender el proceso por medio del cual se establece el *mycobacterium tuberculosis* (Mtb) causante de la TB, en el sistema inmune, para lo cual se estudia un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias, que modela la respuesta celular por parte del sistema inmunológico ante la presencia del Mtb. En dicho modelo se han considerado la población de células que más influye en dicha

*Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente la tercera parte de la población mundial está infectada con el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) causante de dicha enfermedad y 2 millones de personas mueren cada año por causa de la misma, además del 5% al 10% de las personas infectadas desarrollan la TB activa, mientras que el resto experimenta una infección latente.

respuesta, constituidas por los macrófagos y las células T (linfocitos T).

En el primer capítulo se presentan los conceptos básicos sobre el sistema inmunológico enfatizando en la respuesta autoinmune de este, que permitirán la comprensión del proceso de infección con el Mtb.

En el segundo capítulo se distinguen algunas generalidades sobre la tuberculosis, dando prioridad tanto a su agente causante (Mtb o también llamado Bacilo de Koch), como a la respuesta celular llevada a cabo por el sistema inmunológico frente a dicho patógeno.

En el tercer capítulo se presentan las definiciones y resultados de la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales ordinarias suficientes para el logro de los objetivos específicos, así como también los conceptos básicos sobre el número reproductivo básico y el criterio de Routh - Hurwitz.

En el cuarto capítulo se propone un modelo para la inmunología celular de la tuberculosis, el cual es una modificación del propuesto en [14]. Se realiza el análisis cualitativo del mismo y la verificación e interpretación de los resultados cualitativos obtenidos mediante simulaciones numéricas, las cuales dependen de los valores numéricos asignados a los parámetros más influyentes en el control, latencia o desarrollo de la enfermedad, los que a su vez dependen de las condiciones de vida de cada individuo.

Por último, se describen las conclusiones alcanzadas y algunos temas que se podrían investigar basados en el enfoque aplicado en este estudio.

1. GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

En este capítulo se muestran los conceptos básicos referentes al sistema inmunológico cuya presentación sigue las ideas básicas contenidas en [1]

Para impedir la invasión de agentes patógenos, los animales han desarrollado a lo largo de la evolución una serie de mecanismos de defensa, y entre ellos el más sofisticado es el sistema inmunitario, que es una red compleja de células inmunes y órganos que trabajan juntos para defender al cuerpo de sustancias extrañas (antígenos) tales como virus, bacterias y células tumorales, entre otros.

Cuando el cuerpo descubre una sustancia extraña, varios tipos de células entran en acción, esto es lo que se denomina respuesta inmune.

1.1. Respuesta Inespecífica

Para alojarse en el interior de nuestro cuerpo, los microorganismos deben atravesar la piel o bien penetrar por alguno de los orificios naturales, estos conforman las defensas externas, en los que hay presencia de algunas sustancias o barreras como, los vellos de la nariz o de los conductos auditivos, el mucus que recubre las vías digestivas y respiratorias, el sudor, la lisosoma presente en la saliva y en las lágrimas, las secreciones ácidas del estómago, entre otros, que controlan, destruyen e impiden la entrada a la mayor parte de los agentes patógenos.

Si el patógeno logra atravesar la piel y/o sobrevive a algunas de las anteriores barreras, es atacado por algunas células inmunes como por ejemplo las células dendríticas y los macrófagos quienes se encargan de fagocitar el agente extraño.

La fagocitosis

La fagocitosis (fago= comer, citosis=célula) permite a las células inmunes reconocer la identidad de una sustancia o agente extraño y destruirlo. Una célula con tal capacidad es un fagocito. La fagocitosis es un proceso en el cual una partícula invasora es englobada por los fagocitos especialmente los macrófagos, en el interior de una invaginación producida en la membrana celular de éstos. La invaginación termina independizándose de la membrana, formándose una vacuola intracelular con la partícula encerrada en ella. Luego, los lisosomas se unen a la vacuola en que se encuentra la partícula y descargan su contenido hacia el interior de la vacuola para destruir tal partícula.

1.2. Respuesta Específica

La producción de anticuerpos específicos a través de la activación contra un determinado agente invasor se denomina respuesta específica. La inmunidad se desarrolla a través de la vida de las personas y no es de carácter hereditario.

Las defensas específicas se basan en el reconocimiento de los determinantes antigénicos localizados en la superficie del germen patógeno, o en las toxinas producidas por éstos.

Una vez que el sistema inmunitario reconoce la naturaleza del antígeno, lanza contra él, dos tipos de respuestas, que actúan de modo secuencial:

La respuesta humoral, basada en la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B.

La respuesta celular, mediada por linfocitos T, que destruyen los microorganismos portadores de dicho antígeno, y las células propias si están infectadas por ellos.

La Respuesta Humoral

En el plasma sanguíneo, se encuentra un tipo particular de globulinas que tienen la capacidad de reaccionar específicamente con las partículas extrañas (antígenos) anulando su posible efecto patógeno. Se denominan genéricamente inmunoglobulinas o anticuerpos.

La Respuesta Celular

- *Tipos de células del sistema*

Las células plasmáticas se forman en la medula ósea roja de los huesos y tras un proceso de diferenciación pasan a la sangre. Uno de estos tipos son los linfocitos. Algunos adquieren sus propiedades en la misma medula ósea; son los linfocitos B. Otros van a especializarse al timo, una glándula situada entre la tráquea y el esternón: son los linfocitos T.

Finalizando el proceso de especialización, los linfocitos B y T pasan a los ganglios, al bazo y a los demás órganos linfáticos y algunos de ellos se incorporan a la corriente sanguínea, donde permanecen a la espera de entrar en contacto con los antígenos.

Dos tipos de células T son los $CD8^+T$ y $CD4^+T$. Las células $CD8^+T$ son las llamadas “asesinas” que se encargan de destruir los macrófagos infectados, y las células $CD4^+T$ son las llamadas “ayudantes” que atacan, conjuntamente con los macrófagos no infectados, a los bacilos aun persistentes y en reproducción.

- *Mecanismo de acción*

Cuando se detecta la presencia de un antígeno, un macrófago lo fagocita y lo transporta a los ganglios linfáticos. Allí presenta fragmentos del antígeno a los linfocitos T, que produce la formación de linfocitos T citotóxicos, que pueden destruir directamente las células infectadas. Los linfocitos T citotóxicos presentan en su superficie unas moléculas receptoras semejantes a los anticuerpos, mediante las cuales se unen específicamente a los antígenos de la membrana de las células. El linfocito inyecta sus enzimas en el interior de la célula y provoca su degradación.

- *Comunicación entre células del sistema*

Ante la presencia del antígeno, los linfocitos T ayudadores responden segregando una serie de mediadores, sustancias que activan otros glóbulos blancos (macrófagos y linfocitos).

- *Reacción autoinmune.*

Una de las particularidades de los seres vivos, es que en la superficie de sus células inmunes poseen unos marcadores llamados antígenos de histocompatibilidad que los diferencian e identifican. El sistema inmunológico está capacitado para identificarlos como propios y por tanto tolerarlos, es decir, no atacarlos, pero cuando es incapaz de identificar a lo propio como propio, reconociéndolo como extraño, entonces ataca a sus propias células inmunes, lo cual recibe el nombre de reacción autoinmune, cuyas causas exactas son un nuevo tema de investigación, pero se cree que se puede dar de manera natural o debido a la presencia de microorganismos infecciosos.

Es conocido que la reacción autoinmune en la población de células T, puede darse cuando cierta población de estas expresen antígenos de histocompatibilidad que se hayan hecho extraños o se parezcan a los antígenos de algún virus o bacteria, que en tal caso se llaman antígenos de reacción cruzada, por ejemplo si los antígenos de algunas células T son parecidos a los antígenos del Mtb, serán atacados por las células T CD8⁺T. Esto sucede porque las bacterias pueden realizar un proceso de mimetismo, es decir, pueden transformarse en antígenos semejantes a los de las células T y así convertirse en antígenos propios del huésped, con el fin de que el sistema inmunológico los pueda reconocer como propios, es decir, la bacteria se camufla o se desfigura.

2. GENERALIDADES SOBRE LA TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa, cuyo agente causal es el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), llamado así por su descubridor Robert Koch en 1882. Por lo general, el Mtb afecta a los pulmones y en dicho caso la enfermedad se denomina tuberculosis pulmonar. Es una de las enfermedades más antiguas que sigue atacando a la especie humana, pues se han encontrado indicios de ésta en períodos muy antiguos como el neolítico precolombino, así como en momias egipcias que datan aproximadamente del año 2400 a.C. En el año 1000 a.C. fue descrita como “tisis” (enfermedad que consume). En los siglos XVII y XVIII la TB fue responsable de la cuarta parte de todas las muertes en adultos que se produjeron en el continente europeo. En el siglo XIX además de numerosos artistas, escritores, poetas, músicos, que sufrieron de tuberculosis, también se incluye al matemático Niels Henrik Abel, el precursor de la teoría de grupos, quien a los 27 años de edad fue atacado por esta enfermedad, causándole la muerte en 1829. Años más tarde en 1834 la enfermedad recibió el nombre de Tuberculosis y solo hasta 1882 se descubrió el agente causante gracias a Robert Koch en marzo de 1882. Actualmente ha resurgido y es una emergencia global, pues según la Organización Mundial de la Salud (OMS) un tercio de la población mundial está infectada por dicho bacilo.

La tuberculosis en los seres vivos es producida por cualquiera de las especies que integran el Complejo *Mycobacterium Tuberculosis*. Entre ellos se encuentran:

- ✓ *Mycobacterium tuberculosis*, causante de más del 99% de los casos de enfermedad en el mundo.
- ✓ *Mycobacterium bovis*, la micobacteria que causa enfermedad fundamentalmente en animales, y que puede tener una importancia relativa en aquellos lugares donde se consume leche cruda, sin pasteurizar, ni hervir.
- ✓ *Mycobacterium africanum*, muy similar a *M. tuberculosis*, y causante de algunos casos de enfermedad en el África Occidental.
- ✓ *Mycobacterium Microti*, micobacteria que causa enfermedad fundamentalmente en roedores y causante de algunos casos aislados de TB en el hombre.
- ✓ Los recientemente incluidos en el complejo, son *Mycobacterium caneti* y *Mycobacterium pinnipedi*. Esta última especie es causante de TB en lobos, elefantes y leones marinos entre otros; pudiendo transmitirse a los seres humanos.

2.1. *Mycobacterium Tuberculosis*

Las micobacterias son miembros de la familia de las bacterias, que pueden causar una gran variedad de enfermedades. A algunas micobacterias se las llama tuberculosas debido a que causan TB o enfermedades similares a la TB. La gran mayoría de casos

de TB se produce a causa del organismo conocido como mycobacterium tuberculosis o bacilo de Koch. Es posible que este mycobacterium, que produce primero la infección y luego la enfermedad, haya existido mucho antes que la especie humana. Es probable que tenga una sobrevivencia de 200.000 años, y que haya evolucionado a partir del mycobacterium bovis, producto de la Tuberculosis bovina, el cual se cree que fue adquirido por el hombre de las cavernas mediante el consumo de leches infectadas, lo que hizo que este bacilo empezara así su transformación evolutiva.

El Mtb tiene múltiples características intrínsecas que lo diferencian del resto de las bacterias, y que siempre le han ayudado a defenderse de la especie humana. Entre ellas se destacan las siguientes:

- ◇ Su pared celular muy rica en lípidos, dentro de los que se destacan los ácidos micólicos, que le otorgan las características de su tinción (ácido - alcohol resistentes, con forma de bacilo, o bastón curvado) y también le proporciona una importante resistencia a las agresiones externas, incluida su resistencia natural a la gran mayoría de los antimicrobianos.
- ◇ Es muy resistente al frío, la congelación y la desecación, en cuyas condiciones no suele morir.
- ◇ Es muy sensible al calor, la luz solar y la radiación ultravioleta, circunstancias que matan rápidamente al bacilo.
- ◇ Es un aerobio estricto. El crecimiento de M. tuberculosis está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante.
- ◇ Comportamiento polivalente según el medio. Cuando encuentra a su alrededor una situación desfavorable (baja tensión de oxígeno y pH bajo), éste entra en un estado latente o durmiente, pudiendo demorar su multiplicación desde varios días hasta muchos años.
- ◇ Muy lenta capacidad de división.

2.2. Respuesta del Sistema Inmunológico ante el Mycobacterium Tuberculosis

Cuando una persona inhala aire que contiene microgotas con el bacilo, la mayoría de las microgotas más grandes se alojan en el tracto respiratorio superior (la nariz y la garganta) donde la infección tiene pocas probabilidades de desarrollarse. Sin embargo, los núcleos de microgotas más pequeños pueden alcanzar los pequeños sacos de aire del pulmón (los alvéolos), y es allí donde comienza la infección. Al llegar los Mtb, al alvéolo, se encuentran con los macrófagos alveolares, encargados de responder a todas las agresiones que llegan a la parte distal del pulmón. Estos macrófagos reaccionan atacando los bacilos mediante el proceso conocido como fagocitosis. En múltiples ocasiones estos macrófagos alveolares inespecíficos son tan potentes que pueden acabar

venciendo a todos los bacilos llegados en la inhalación sucesiva de microgotas y por tanto no tienen que recurrir a otras células de nuestra defensa más específica para la lucha contra este bacilo. Cuando en la primera batalla entre Mtb y los macrófagos alveolares vencen los primeros y son capaces de liberarse para seguir su multiplicación, los macrófagos alveolares infectados lanzan una señal de alarma y llaman a la batalla a elementos más específicos y entrenados para esta lucha como son las células T en sus dos versiones las células CD8⁺T y las células CD4⁺T. Las células CD8⁺T son las llamadas “asesinas” que se encargan de destruir los macrófagos infectados, y las células CD4⁺T son las llamadas “ayudantes” que atacan, conjuntamente, con los macrófagos no infectados a los bacilos aun persistentes y en reproducción. Debido a que las bacterias sobreviven a estas reacciones, en el sitio de infección se forma un granuloma que es una respuesta proinflamatoria de los macrófagos, cuyo objetivo es restringir el crecimiento de la bacteria.

La formación del granuloma, es el plan alternativo para combatir el bacilo. El granuloma se forma precisamente muy cerca de la implantación de la bacteria y es una estructura muy parecida a una concha dura que consiste de un núcleo de macrófagos infectados rodeado por macrófagos no infectados, células T y otras células inmunes en cuyo interior se encuentran los bacilos que pueden permanecer para siempre, o reactivarse y reproducirse hasta el límite en el que el granuloma estalla y se desintegra en una masa de escombros liberando así miles de bacilos infecciosos en las vías respiratorias.

Cuando los bacilos permanecen en el granuloma se restringe su crecimiento dando lugar así a la llamada **TB latente** (en la cual no hay síntomas ni posibilidades de contagiar), que puede cambiar a una **TB activa** (hay síntomas y se puede presentar la transmisión del Mtb), después de estallar el granuloma, lo que se produce a causa del debilitamiento del sistema inmunológico, es decir, cuando hay un decrecimiento de las células inmunes, como por ejemplo, las células T o los macrófagos que son los principales efectores de la inmunidad celular. Este debilitamiento se puede dar por desnutrición, envejecimiento, infección de VIH, entre otros.

2.3. Síntomas Asociados a la Tuberculosis

A nivel mundial y en cada país, la TB pulmonar es el tipo más común de tuberculosis. El síntoma más importante de está es la tos durante más de dos semanas con expectoración o sea con flemas y esputos de sangre.

Otros síntomas son: pérdida del apetito, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, cansancio, dolor en el pecho o de espalda, dificultad para respirar.

La confirmación de la existencia de la enfermedad se obtiene encontrando la bacteria causante de la enfermedad en la espectoración por medio de un examen llamado

Baciloscopia, que consiste en examinar por medio del un microscopio una muestra de la expectoration del paciente.

2.4. Transmisión

La transmisión de mycobacterium tuberculosis, es un ejemplo de infección adquirida por vía aerógena. En casi todos los casos la infección tuberculosa se adquiere por la inhalación de bacilos tuberculosos contenidos en pequeñas microgotas ($1 - 5\mu$) capaces de alcanzar el alveolo. Este tipo de transmisión tiene lugar de persona a persona a través del aire. Cuando la persona enferma tose, estornuda, grita o escupe, expelle al aire de su entorno gotas microscópicas con bacterias de tuberculosis. Estas permanecen un tiempo en el aire y pueden ser inhaladas por otras personas.

Además de la vía aerógena, existen otros infrecuentes mecanismos de transmisión, como son la vía digestiva o la inoculación.

2.5. Tratamiento

Si no se trata, la tuberculosis activa puede ser mortal hasta en un 60% de los pacientes. Cuando se le da tratamiento, se puede llegar a controlar la bacteria hasta en un 90% de los casos.

El tratamiento exitoso de la tuberculosis depende de la cooperación entre el paciente y el médico.

El tratamiento consiste en tomar más de un medicamento durante meses. Algunos de los medicamentos que se usan para tratar la tuberculosis incluyen isoniacida (INH), rifampina, etambutol, piracinamida.

Por lo general, las personas sometidas a tratamiento durante al menos dos semanas no pueden contagiar a otras personas con la enfermedad.

Los pacientes que no toman sus medicamentos durante el espacio de tiempo y la frecuencia recomendados por el médico, se arriesgan a que la bacteria se haga inmune al tratamiento.

2.6. Prevención

Se puede prevenir la propagación de la tuberculosis, si las personas afectadas se cubren la boca y la nariz cuando tosen o estornudan.

Una de las medidas más eficaces para evitar la propagación de la tuberculosis es identificar a las personas infectadas y someterlas a tratamiento.

El medicamento isoniacida puede prevenir la tuberculosis y se debe administrar a las personas que:

- Padecen de tuberculosis latente
- Están en contacto con personas infectadas
- Han estado en países donde la tuberculosis es común
- Tienen riesgo de contraer la tuberculosis.

Vacuna. Para mejorar las defensas del organismo se utiliza la vacuna llamada BCG, que previene que el *Mycobacterium tuberculosis* se disemine por todo el cuerpo, pero no previene la infección inicial. Se recomienda para los infantes en lugares del mundo donde la TB es común.

3. FUNDAMENTOS BÁSICOS DE CARÁCTER MATEMÁTICO

El análisis del sistema de ecuaciones diferenciales que modela la dinámica del *Mycobacterium Tuberculosis* considerado en este trabajo, se realiza básicamente de acuerdo con las teorías, técnicas y métodos desarrollados en [3], [5], [6], [12], [8] y [17] de los cuales se han tomado definiciones, teoremas y apartados que servirán como soporte para cumplir el propósito de este trabajo.

3.1. Definiciones y Teoremas Básicos

En el desarrollo de este trabajo se consideran ecuaciones diferenciales de la forma

$$x'(t) = f(x), \quad (3.1)$$

donde f es un campo vectorial de **clase** C^1 , es decir, f es una función continua con primeras derivadas parciales continuas en un abierto U de \mathbb{R}^n . Una ecuación diferencial de esta clase en la cual la función f no depende explícitamente de la variable independiente t , se llama **autónoma**.

Una **Solución** de la ecuación (3.1) sobre un intervalo $I \subset \mathbb{R}$ es una función $x(t)$

$$x : I \rightarrow \mathbb{R}^n,$$

continuamente diferenciable que satisface la ecuación (3.1).

Teorema 3.1.1 Existencia y Unicidad ([8], *Cáp. 8, Sec. 2*).

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

$$\begin{aligned} x' &= f(x), \\ x(0) &= x_0, \end{aligned} \quad (3.2)$$

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

Definición 3.1.1 *Sea U un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y f una aplicación de clase C^1 en U . Para x_0 en U denotamos con $\phi(t, x_0)$ la solución del problema de valor inicial (3.2) definida sobre un intervalo maximal de existencia I . Para t en I , el conjunto de aplicaciones*

$$\phi_t : U \rightarrow U,$$

*definida como $\phi_t(x_0) = \phi(t, x_0)$, se llama el **Flujo** de la ecuación diferencial (3.1).*

Definición 3.1.2 *Sea U un conjunto abierto de \mathbb{R}^n , $f \in C^1(U)$, y $\phi_t : U \rightarrow U$ el flujo de la ecuación diferencial (3.1) definido para todo $t \in \mathbb{R}$. $\Omega \subset U$ es llamado **invariante***

con respecto al flujo si $\phi_t(\Omega) \subset \Omega$ para todo $t \in \mathbb{R}$ y Ω es llamado **positivamente (o negativamente) invariante** con respecto al flujo si $\phi_t(\Omega) \subset \Omega$ para todo $t \geq 0$ (o $t \leq 0$).

3.2. La Linealización

Una de las maneras para considerar el análisis cualitativo a nivel local de la ecuación diferencial (3.1) es utilizar la linealización de esta ecuación, tratamos esto a continuación.

Definición 3.2.1 Sea \bar{x} un punto en U . \bar{x} es un **Punto de Equilibrio (Punto Crítico)** de (3.1), si $f(\bar{x}) = 0$, es decir, si \bar{x} es un cero de la función f .

El punto de equilibrio \bar{x} es **Estable** si para todo $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que para todo x en U con $\|x - \bar{x}\| < \delta$ se debe cumplir que $\|\phi_t(x) - \bar{x}\| < \epsilon$ para $t \geq 0$. Si adicionalmente se puede escoger $\delta > 0$ tal que para todo x en U con $\|x - \bar{x}\| < \delta$ se cumpla que

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

entonces \bar{x} es **Asintóticamente Estable**. Un punto de equilibrio \bar{x} que no sea estable es **Inestable**.

Intuitivamente, un punto de equilibrio es estable si todas las soluciones que inician cerca del punto de equilibrio permanecen cerca de él para todo tiempo futuro y es asintóticamente estable si todas las soluciones que inician cerca del punto de equilibrio se acercan cada vez más a él para todo tiempo futuro; de lo contrario es inestable.



Figura 1. Estabilidad de los Puntos de Equilibrio.

Criterio de Linealización

Sea \bar{x} un punto de equilibrio de la ecuación diferencial (3.1) y consideremos una perturbación de \bar{x} dada por

$$x = \bar{x} + y, \quad \text{con } x \text{ en } U,$$

entonces al desarrollar f en serie de Taylor alrededor de \bar{x} se tiene

$$x' = \bar{x}' + y' = f(\bar{x} + y) = f(\bar{x}) + Df(\bar{x})y + N(\bar{x}, y),$$

con y en una vecindad del origen de \mathbb{R}^n , $N(\bar{x}, y)$ una función no lineal tal que

$$\lim_{\|y\| \rightarrow 0} \frac{N(\bar{x}, y)}{\|y\|} = 0,$$

y $Df(\bar{x})$ la derivada de f evaluada en \bar{x} , definida por,

$$Df(\bar{x}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_n} \end{pmatrix},$$

que se conoce como **la matriz Jacobiana de f** en el punto de equilibrio \bar{x} .

Puesto que \bar{x} es un punto de equilibrio de f entonces $f(\bar{x}) = 0$ y por tanto

$$y' = Df(\bar{x})y + N(\bar{x}, y).$$

Bajo ciertas condiciones la estabilidad del punto \bar{x} de (3.1) está determinado por la estabilidad del origen $y = 0$ del sistema lineal

$$y' = Df(\bar{x})y,$$

el cual se conoce como la **linealización** de (3.1) alrededor de \bar{x} . Consideramos esto a continuación.

Definición 3.2.2 Sea \bar{x} un punto de equilibrio de (3.1), entonces

- Si ninguno de los valores propios de la matriz $Df(\bar{x})$ tiene parte real nula, \bar{x} es un **Punto de Equilibrio Hiperbólico**.
- Si algún valor propio de $Df(\bar{x})$ tiene parte real nula el punto de equilibrio es **No Hiperbólico**.

Definición 3.2.3 Sea \bar{x} un punto de equilibrio hiperbólico de la ecuación diferencial (3.1).

- \bar{x} es un **Sumidero** si todos los valores propios de $Df(\bar{x})$ tienen parte real negativa.
- \bar{x} es una **Fuente** si todos los valores propios de $Df(\bar{x})$ tienen parte real positiva.
- \bar{x} es una **Silla** si $Df(\bar{x})$ tiene al menos un valor propio con parte real negativa y un valor propio con parte real positiva.

Definición 3.2.4 Sea \bar{x} un punto de equilibrio de la ecuación diferencial (3.1). \bar{x} es un **Centro** si algún valor propio de $Df(\bar{x})$ tiene parte real nula.

Teorema 3.2.1 ([8], Cáp. 9, Sec. 1-2).

Sea \bar{x} un punto de equilibrio hiperbólico de la ecuación diferencial (3.1) entonces

1. Si \bar{x} es un sumidero entonces \bar{x} es asintóticamente estable.
2. Si \bar{x} es una fuente o una silla entonces \bar{x} es inestable.

Un resultado que relaciona de manera directa el flujo del sistema no lineal (3.1) con su linealización alrededor de un punto de equilibrio es el siguiente.

Teorema 3.2.2 Hartman-Grobman. ([17], Cáp. 2, Sec. 2.2D).

Sea U un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n , f una aplicación de clase C^r , es decir, una función continua con derivadas parciales continuas hasta de orden r , sobre U , $r \geq 1$ y \bar{x} en U un punto de equilibrio hiperbólico de (3.1) entonces existe un homeomorfismo h definido en alguna vecindad V de \bar{x} que localmente transforma las órbitas del flujo no lineal $\phi_t(x_0)$ de (3.1) en las órbitas del flujo

$$e^{Df(\bar{x})t}h(x_0),$$

del sistema lineal

$$y' = Df(\bar{x})y.$$

El homeomorfismo h preserva el sentido de la órbitas y puede seleccionarse de manera que preserve la orientación por el tiempo.

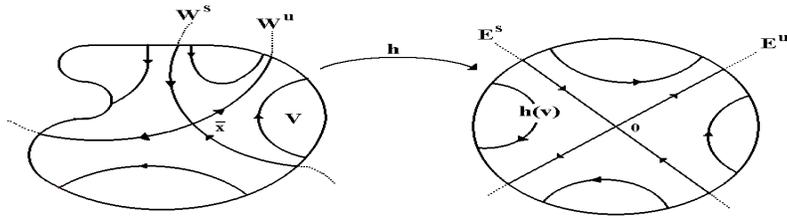


Figura 2. El Teorema de Hartman-Grobman.

3.3. Funciones de Lyapunov

Uno de los métodos que permite determinar la estabilidad local o global de los puntos de equilibrio hiperbólicos o no, es el denominado método o criterio de Lyapunov.

En líneas generales lo que se pretende con el método de Lyapunov es construir una función del tipo de energía $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ que tenga derivada orbital negativa a lo largo de las trayectorias, es decir, una función positiva y continuamente decreciente, de tal manera que a medida que transcurre el tiempo llega un momento en que se encuentra en

su posición de equilibrio, en esas condiciones se establecen las bases que permiten determinar la estabilidad del punto de equilibrio y por tanto el comportamiento cualitativo de las trayectorias.

La desventaja de éste método es que no hay un proceso sistemático para encontrar dicha función, sin embargo, aunque no se pueda encontrar, no significa que el punto de equilibrio sea inestable o no asintóticamente estable.

El método de Lyapunov frecuentemente es usado cuando la linealización no es suficiente para determinar si un punto de equilibrio es estable o no, en ese aspecto Lyapunov demostró que ciertas funciones además de la función de energía de un sistema físico*, pueden ser usadas como una herramienta esencial para determinar la estabilidad de un punto de equilibrio.

De esta forma es suficiente encontrar una vecindad U de \mathbb{R}^n que contenga al punto de equilibrio \bar{x} , tal que todas las órbitas que inicien en las cercanías de este punto, permanezcan en dichas cercanías a medida que transcurre el tiempo; esta condición tendrá validez, si se puede lograr demostrar que el campo vectorial es tangente a la frontera de U o análogamente si la dirección de sus vectores señalan hacia al punto de equilibrio (Véase figura. 3).

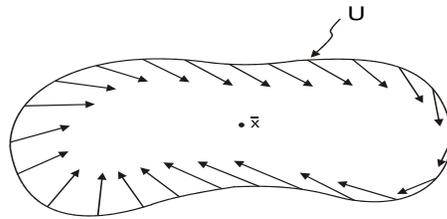


Figura 3. Campo vectorial en la frontera de U .

Las definiciones y condiciones que permiten aplicar el criterio de Lyapunov, se establecen en los siguientes resultados.

Definición 3.3.1 Sea \bar{x} un punto de equilibrio de la ecuación diferencial (3.1) y U una vecindad de \bar{x} en \mathbb{R}^n . Una función $V : U \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ tal que

1. $V(\bar{x}) = 0$ y $V(x) > 0$ para $x \neq \bar{x}$,
2. $\dot{V}(x) \leq 0$ en $U - \{\bar{x}\}$

se llama una **función de Lyapunov** para \bar{x} ,

*Función positiva y continuamente decreciente, i.e., con derivada negativa que a medida que transcurre el tiempo llega un punto que alcanza su estado de equilibrio, en ese caso el sistema físico se considera estable.

La función V es una **función de Lyapunov estricta** para \bar{x} si en lugar de la condición 2 se tiene que

$$3. \dot{V}(x) < 0 \text{ en } U - \{\bar{x}\}.$$

En esta definición \dot{V} representa la **derivada orbital** de V que se define como la derivada V a lo largo de las curvas solución, es decir, el producto escalar entre el gradiente de $V(x)$ y $f(x)$. De manera explícita

$$\dot{V}(x) = \nabla V(x) \cdot f(x) = \sum_{j=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_j} \cdot f_j(x),$$

donde $f_j(x)$ son las funciones componentes del campo vectorial f

Teorema 3.3.1 Teorema de Lyapunov ([17], Cáp. 1, Sec. 1.1B).

Sea \bar{x} un punto de equilibrio de la ecuación diferencial (3.1)

1. Si \bar{x} posee una función de Lyapunov V entonces \bar{x} es estable.
2. Si \bar{x} posee una función de Lyapunov estricta V entonces \bar{x} es localmente asintóticamente estable.

Si en el caso 2, la vecindad U puede escogerse de manera que $U = \mathbb{R}^n$ entonces \bar{x} es globalmente asintóticamente estable .

Teorema 3.3.2 Principio de invariancia de LaSalle ([12], Cáp. 3, Sec. 3.2).

Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto compacto que es positivamente invariante con respecto a (3.1), $V : \Omega \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ una función continuamente diferenciable (una función de Lyapunov) tal que $\dot{V} \leq 0$ en Ω , E el conjunto de todos los puntos de Ω donde $\dot{V} = 0$, y M el mayor conjunto invariante en E , entonces toda solución que comienza en Ω tiende a M cuando $t \rightarrow \infty$.

La condición $\dot{V}(x) \leq 0$ equivale a

$$\nabla V(x) \cdot f(x) \leq 0,$$

y puede interpretarse geométricamente observando que $f(x)$ es el vector tangente a la curva solución, por tanto la condición de negatividad significa que cuando una trayectoria cruza una superficie de Lyapunov $V(x) = c$, c constante, esta trayectoria lo hace hacia el interior y no vuelve a salir. Además cuando $\dot{V} < 0$ las trayectorias se mueven desde una superficie hacia otra interior correspondiente a un c menor. Cuando c decrece, las superficies de Lyapunov correspondientes se achican hacia el punto de equilibrio mostrando que las trayectorias se aproximan al punto de equilibrio a medida que transcurre el tiempo. Si $\dot{V} \leq 0$ no se puede asegurar que las trayectorias converjan al punto de equilibrio, pero se puede concluir que el punto de equilibrio es estable, ya

que las trayectorias quedarán contenidas en algún entorno ϵ del punto de equilibrio si la condición inicial x_0 está dentro de alguna superficie de Lyapunov contenida en dicho entorno ϵ .

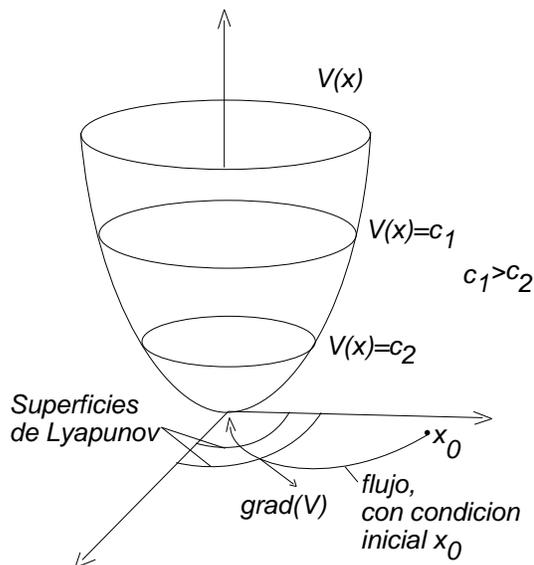


Figura 4. Interpretación geométrica de las superficies de Lyapunov para el caso de \mathbb{R}^2 .

3.4. Criterio de Routh-Hurwitz

El **Criterio de Routh-Hurwitz** proporciona un método para determinar el signo de la parte real de las raíces de un polinomio con coeficientes constantes reales, sin obtenerlas.

Definición 3.4.1 Sea

$$p(\lambda) = a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_n,$$

un polinomio de grado n con coeficientes constantes reales. Se llaman **determinantes de Hurwitz** para $p(\lambda)$ a:

$$D_1 = a_1, \quad D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_0 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix}, \quad D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{vmatrix}, \dots, \quad D_n = \begin{vmatrix} a_1 & a_0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{vmatrix}.$$

Teorema 3.4.1 Criterio de Routh-Hurwitz. ([3], Pág. 5, Sec. 5.7).

Los ceros de $p(\lambda)$ tienen parte real negativa si se cumplen las siguientes condiciones:

- Los coeficientes de $p(\lambda)$ tienen el mismo signo y son no nulos
- Los determinantes de Hurwitz son positivos.

En el caso particular en el que $a_0 = 1$ entonces

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

y si λ es una raíz de $p(\lambda)$, las condiciones necesarias y suficientes para que $Re(\lambda) < 0$ son :

Orden	Ecuación	Condiciones
$n = 2$	$\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0$	$a_1 > 0, a_2 > 0$
$n = 3$	$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$	$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_1a_2 - a_3 > 0$
$n = 4$	$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0$	$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0, (a_1a_2 - a_3)a_3 > a_1^2a_4$

Tabla 1. Condiciones necesarias y suficientes para aplicar el criterio de Routh-Hurwitz, en polinomios de orden 2, 3 y 4

3.5. Cálculo del Número Reproductivo Básico

En esta sección se presenta el concepto de número reproductivo básico R_0 , la definición de la matriz de la próxima generación, un algoritmo para el cálculo de R_0 y su presentación sigue las ideas básicas contenidas en [3] y [5]

Definición 3.5.1 *Considere que la ecuación diferencial (3.1), describe la evolución de una infección en una población sana, en la cual se introduce un único individuo infectado. El **número reproductivo básico**, denotado R_0 , se define como el número promedio de individuos infectados secundarios generados por la introducción de dicho individuo primario durante su período de infectividad, en una población compuesta enteramente de susceptibles.*

Se asume implícitamente que el infectado introducido, durante su periodo completo de infección, se mezcla con la población hospedero, en la misma forma que la población nativa entre sí. Por lo tanto R_0 es la tasa de crecimiento inicial de una infección que se refiere únicamente a la situación en la cual no existe regulación sobre la población de infección. Por su definición, si $R_0 < 1$, cada individuo infectado produce, en promedio, menos de un individuo infectado y, por tanto, se puede predecir que la infección tenderá a desaparecer de la población. Una infección persistirá si $R_0 > 1$, lo que significa que cada individuo infectado en su periodo completo de infectividad, al tener contacto con

individuos susceptibles, producirá, en promedio, más de un individuo infectado, lo que conducirá a la diseminación de la infección en la población de susceptibles, que puede terminar en una endemia estable. Por lo tanto, la condición $R_0 = 1$ constituye *el umbral de transmisión* que debe ser superado para que la infección se propague.

En la literatura sobre biología matemática existe un método para caracterizar a R_0 , denominado *método de la matriz de la próxima generación*, el cual constituye un algoritmo natural para deducir el valor R_0 aún en modelos que incluyen múltiples clases de individuos infectados. Este enfoque tiene la ventaja adicional de que los elementos de dicha matriz tienen una clara interpretación biológica. Se asume que la población puede ser clasificada en compartimientos tales que los individuos de un compartimiento dado son distinguibles unos de otros. Esto es, los parámetros pueden variar de compartimiento en compartimiento, pero son idénticos para todos los individuos dentro de un compartimiento dado. Se asume también que los parámetros no dependen del tiempo en el cual un individuo permanece en un compartimiento. El algoritmo se basa en un *sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias* que describe la evolución del número de individuos en cada compartimiento. Se asume que de los n compartimientos, m ($m > 1$) consisten en la población de infección, mientras que los restantes corresponden a los individuos no infectados. El sistema de ecuaciones diferenciales para el modelo de transmisión de la infección, que modela la tasa de cambio de x_i (siendo $x_i \geq 0$, el número de individuos en el compartimiento i), se puede escribir como:

$$\frac{dX}{dt} = F(X) - V(X),$$

$$X = \begin{pmatrix} x_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ x_n \end{pmatrix}, \quad F(X) = \begin{pmatrix} f_1(X) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ f_n(X) \end{pmatrix}, \quad V(X) = \begin{pmatrix} y_1^- - y_1^+ \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ y_n^- - y_n^+ \end{pmatrix},$$

donde $f_i(X)$: es la tasa de aparición de nuevas infecciones en el compartimiento i .

y_i^+ : tasa de transferencia dentro del i – *esimo* compartimiento por otras formas,

y_i^- : tasa de transferencia fuera del i – *esimo* compartimiento.

Nótese que $F(X)$ debe incluir sólo las nuevas infecciones que están apareciendo, pero no debe incluir términos que describan la transferencia de individuos infectados desde un compartimiento infectado a otro.

Definición 3.5.2 *Considere la matriz jacobiana de F y V evaluadas en el punto de*

equilibrio \bar{x} , es decir,

$$DF(\bar{x}) = \left[\frac{\partial F_i(\bar{x})}{\partial x_j} \right], \quad DV(\bar{x}) = \left[\frac{\partial V_i(\bar{x})}{\partial x_j} \right], \quad i, j = 1, \dots, m$$

la **matriz de la próxima generación** (MPG) se define como el producto

$$(DF(\bar{x})) \cdot (DV(\bar{x})^{-1}).$$

Cada componente de la matriz $DF(\bar{x})$ representa la tasa a la cual nuevas infecciones son generadas por individuos infectados. Cada componente de $DV(\bar{x})^{-1}$ representa el tiempo medio durante el cual el individuo infectado permanece en la población de individuos no infectados. Así cada componente de $(DF(\bar{x})) \cdot (DV(\bar{x})^{-1})$ denota el número esperado de nuevas infecciones generadas por el individuo infectado, durante todo su periodo de infectividad, por lo tanto se establece R_0 como el valor propio dominante de la MPG.

4. PLANTEAMIENTO DEL MODELO Y ANÁLISIS

4.1. Formulación del Modelo

La inmunología celular de la tuberculosis es un proceso complejo, por ello se han realizado numerosos esfuerzos para su comprensión, en particular la modelación matemática juega un papel fundamental en éste proceso y explícitamente en 2011, Eduardo Ibargüen, Lourdes Esteva y Leslie Chávez en su artículo *A mathematical model for cellular immunology of tuberculosis* [14] proponen un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales como modelo para la dinámica del *Mtb* en el cual se presenta un análisis de la interacción entre macrófagos, células T y el *Mtb*. En dicho modelo y en la modificación que se analiza en éste trabajo se consideran la población de macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacterias de *Mtb* y células T , denotados por \bar{M}_U , \bar{M}_I , B y \bar{T} , respectivamente.

Se asume que los macrófagos no infectados se reproducen a una tasa constante Λ_U y mueren a una tasa per cápita μ_U . Estos macrófagos se convierten en infectados a una tasa proporcional al producto de \bar{M}_U y B , con constante de proporcionalidad β . Por otro lado, los macrófagos infectados mueren a una tasa per cápita $\mu_I \geq \mu_U$. Las células T eliminan macrófagos infectados a una tasa proporcional al producto de \bar{M}_I y \bar{T} , con constante de proporcionalidad $\bar{\alpha}_T$.

Puesto que los bacilos se reproducen dentro de los macrófagos infectados hasta un límite en el cual los macrófagos se revientan liberando las bacterias, se supone que la tasa de crecimiento de las bacterias *Mtb* es $\bar{r}\mu_I\bar{M}_I$ donde \bar{r} es el número promedio de bacterias producidas dentro de un macrófago infectado. Al ser liberados, éstos bacilos se hacen temporalmente extracelulares, por lo que pueden infectar más macrófagos, ser ingeridos o eliminados por macrófagos no infectados a una tasa proporcional al producto de \bar{M}_U y B con constante de proporcionalidad $\bar{\gamma}_U$, además se considera que los *Mtb* mueren a una tasa per cápita μ_B .

Asumiendo la competencia entre especies, como una interacción biológica que puede ser entre individuos de una misma especie (*competencia intraespecífica*) o entre poblaciones de dos especies diferentes (*competencia interespecífica*), que a causa de conflictos entre ellos trae como consecuencia una reducción poblacional, se considera que el conflicto que desata un tipo de competencia intraespecífica en la población de células T es la reacción autoinmune, cuyo hecho se decidió expresar matemáticamente por el término

$$\bar{k}_I \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}} \right) \bar{T} \bar{M}_I,$$

en el que \bar{k}_I es el crecimiento proporcional de células T , T_{max} es el número máximo de células T , es decir, se supone que las células T crecen logísticamente en proporción con

los macrófagos infectados, por último μ_T es la tasa per cápita de mortalidad de células T.

De acuerdo a los supuestos planteados las relaciones entre las variables y los parámetros definidos, se muestran en el siguiente diagrama de compartimientos.

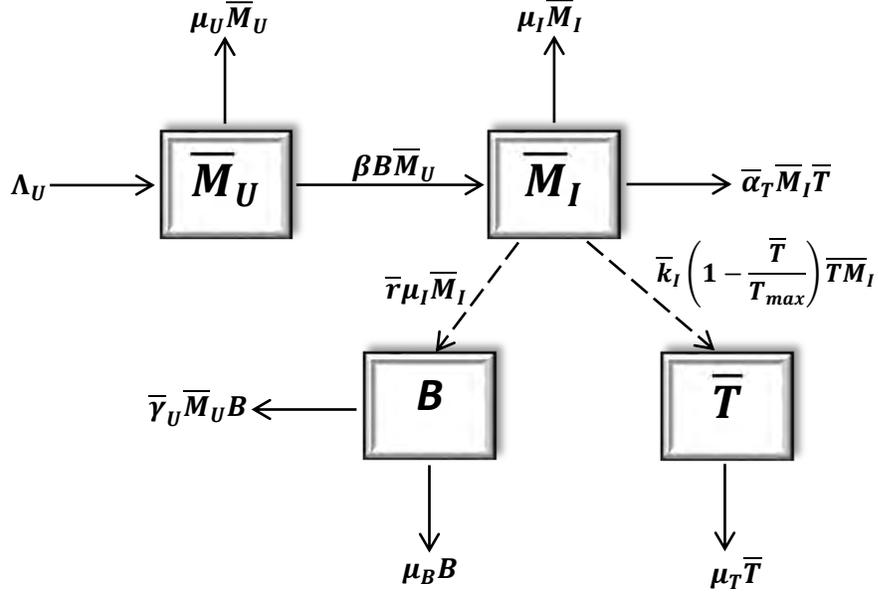


Figura 5. Diagrama de Compartimientos.

Así, entonces se obtiene el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\bar{M}_U}{dt} &= \Lambda_U - \mu_U \bar{M}_U - \beta B \bar{M}_U \\
 \frac{d\bar{M}_I}{dt} &= \beta B \bar{M}_U - \bar{\alpha}_T \bar{M}_I \bar{T} - \mu_I \bar{M}_I \\
 \frac{dB}{dt} &= \bar{r} \mu_I \bar{M}_I - \bar{\gamma}_U \bar{M}_U B - \mu_B B \\
 \frac{d\bar{T}}{dt} &= \bar{k}_I \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{T} \bar{M}_I - \mu_T \bar{T}.
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

4.2. Normalización

Con el fin de reducir el número de parámetros, y analizar con mayor facilidad el modelo a estudiar, sin modificar sus cualidades, se recurre a su normalización, mediante el cambio de variables:

$$M_U = \frac{\bar{M}_U}{\Lambda_U \setminus \mu_U}, \quad M_I = \frac{\bar{M}_I}{\Lambda_U \setminus \mu_U}, \quad T = \frac{\bar{T}}{T_{max}}. \tag{4.2}$$

Con el cual

$$\begin{aligned}
\frac{dM_U}{dt} &= \frac{\mu_U}{\Lambda_U} \frac{d\bar{M}_U}{dt} \\
&= \frac{\mu_U}{\Lambda_U} (\Lambda_U - \mu_U (\frac{\Lambda_U}{\mu_U} M_U) - \beta B (\frac{\Lambda_U}{\mu_U} M_U)) \\
&= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U,
\end{aligned}$$

y mediante un proceso análogo se obtiene

$$\begin{aligned}
\frac{dM_U}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U \\
\frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_U - (\bar{\alpha}_T T_{max}) M_I T - \mu_I M_I \\
\frac{dB}{dt} &= (\frac{\bar{r} \mu_I \Lambda_U}{\mu_U}) M_I - (\frac{\bar{\gamma}_U \Lambda_U}{\mu_U}) M_U B - \mu_B B \\
\frac{dT}{dt} &= (\frac{\bar{k}_I \Lambda_U}{\mu_U}) (1 - T) T M_I - \mu_T T,
\end{aligned}$$

y si se llama

$$\alpha_T = \bar{\alpha}_T T_{max}, \quad r = \frac{\bar{r} \mu_I \Lambda_U}{\mu_U}, \quad \gamma_U = \frac{\bar{\gamma}_U \Lambda_U}{\mu_U} \quad \text{y} \quad k_I = \frac{\bar{k}_I \Lambda_U}{\mu_U},$$

se obtiene que, en las variables definidas por (4.2), el sistema (4.1) se expresa como

$$\begin{aligned}
\frac{dM_U}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U \\
\frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I \\
\frac{dB}{dt} &= r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B \\
\frac{dT}{dt} &= k_I (1 - T) T M_I - \mu_T T.
\end{aligned} \tag{4.3}$$

4.3. Conjunto Invariante

El conjunto de interés biológico está dado por

$$\Omega = \{(M_U, M_I, B, T) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq M_U + M_I \leq 1, 0 \leq B \leq B_M, 0 \leq T \leq 1\}, \tag{4.4}$$

donde $B_M = \frac{r}{\mu_B}$.

El siguiente teorema garantiza que el sistema (4.3) tiene sentido biológico, es decir, soluciones con condiciones iniciales en Ω permanecen allí para todo $t \geq 0$.

Para ello, siguiendo la línea establecida en [16], se tiene el siguiente teorema.

Teorema 4.3.1 *El conjunto Ω definido por 4.4 es un conjunto positivamente invariante para el sistema de ecuaciones diferenciales (4.3).*

Demostración

Sea $(M_U(0), M_I(0), B(0), T(0))$ un elemento del conjunto Ω , es decir, satisface las condiciones $0 \leq M_U(0) + M_I(0) \leq 1$, $0 \leq B(0) \leq B_M$ y $0 \leq T(0) \leq 1$.

Se debe probar que:

- (i) $M_U(t) + M_I(t) \leq 1$,
- (ii) $B(t) \leq B_M$,
- (iii) $T(t) \leq 1$,

para todo $t \geq 0$.

- (i) En el sistema (4.3) sumando la primera y la segunda ecuación se tiene que

$$\frac{dM_U}{dt} + \frac{dM_I}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I,$$

y puesto que $\mu_U \leq \mu_I$ y $-\alpha_T M_I T \leq 0$ se deduce que:

$$\frac{dM_U}{dt} + \frac{dM_I}{dt} \leq \mu_U - \mu_U M_U - \mu_U M_I,$$

de donde

$$\left(\frac{d}{dt}(M_U + M_I) + \mu_U(M_U + M_I)\right)e^{\mu_U t} \leq \mu_U e^{\mu_U t},$$

es decir,

$$\frac{d}{dt}((M_U + M_I)e^{\mu_U t}) \leq \frac{d}{dt}(e^{\mu_U t}),$$

por lo que integrando de 0 a t se obtiene

$$(M_U + M_I)e^{\mu_U t} \leq e^{\mu_U t} - 1 + (M_U(0) + M_I(0)),$$

o sea

$$M_U + M_I \leq 1 + (-1 + (M_U(0) + M_I(0)))e^{-\mu_U t},$$

puesto que

$$M_U(0) + M_I(0) \leq 1,$$

entonces

$$1 + (-1 + M_U(0) + M_I(0))e^{-\mu_U t} \leq 1.$$

Por tanto

$$M_U + M_I \leq 1 + (-1 + (M_U(0) + M_I(0)))e^{-\mu_U t} \leq 1,$$

y así

$$0 \leq M_U(t) + M_I(t) \leq 1 \quad \text{para todo } t \geq 0.$$

(ii) De la tercera ecuación de 4.3

$$\frac{dB}{dt} + \mu_B B = rM_I - \gamma_U M_U B,$$

y puesto que $M_I - 1 \leq 0$ entonces $r(M_I - 1) \leq \gamma_U M_U B$ lo cual implica que

$$\frac{dB}{dt} + \mu_B B = rM_I - \gamma_U M_U B \leq r,$$

de donde

$$e^{\mu_B t} \frac{dB}{dt} + \mu_B B e^{\mu_B t} \leq r e^{\mu_B t},$$

es decir,

$$\frac{d}{dt}(B e^{\mu_B t}) \leq \frac{r}{\mu_B} \frac{d}{dt}(e^{\mu_B t}),$$

e integrando de 0 a t se obtiene

$$B e^{\mu_B t} \leq \frac{r}{\mu_B} e^{\mu_B t} - \frac{r}{\mu_B} + B(0),$$

o sea

$$B(t) \leq \frac{r}{\mu_B} + \left(-\frac{r}{\mu_B} + B(0)\right) e^{-\mu_B t},$$

y puesto que $B(0) \leq B_M = \frac{r}{\mu_B}$ entonces

$$\left(-\frac{r}{\mu_B} + B(0)\right) e^{-\mu_B t} \leq 0,$$

por tanto

$$\frac{r}{\mu_B} + \left(-\frac{r}{\mu_B} + B(0)\right) e^{-\mu_B t} \leq \frac{r}{\mu_B},$$

y así

$$B(t) \leq \frac{r}{\mu_B} + \left(-\frac{r}{\mu_B} + B(0)\right) e^{-\mu_B t} \leq \frac{r}{\mu_B} = B_M, \quad \text{para todo } t \geq 0.$$

(iii) Como $T = \frac{\bar{T}}{T_{max}}$ entonces se concluye que $0 \leq T(t) \leq 1$, pues en caso contrario $T_{max} < \bar{T}$ lo cual es una contradicción.

Para efectos de complementar la demostración anterior, es necesario demostrar que el campo vectorial definido por (4.3) sobre la frontera de Ω ($\partial\Omega$) no apunta hacia el

exterior de la frontera de Ω . Para ello, se debe tener en cuenta que la frontera de Ω está conformada por siete caras y puesto que en cada una de ellas las demostraciones son análogas consideramos únicamente una de estas.

Una de las caras de $(\partial\Omega)$, se define de la siguiente manera:

$$\Omega^* = \{(M_U, M_I, B, T) \in \mathbb{R}_+^4 : M_I = 0, 0 \leq M_U \leq 1, 0 \leq B \leq B_M, 0 \leq T \leq 1\}.$$

Por tanto,

si $x_0 \in \Omega^*$ entonces

$$f(x_0) = (\mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U, \beta B M_U, -\gamma_U M_U B - \mu_B B, -\mu_T T),$$

por lo que

$$x_0 + f(x_0) = (M_U + \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U, \beta B M_U, B - \gamma_U M_U B - \mu_B B, T - \mu_T T),$$

y se debe probar que

- a) $M_U + \mu_U - \mu_U M_U \leq 1,$
- b) $B - \gamma_U M_U B - \mu_B B \leq B_M = \frac{r}{\mu_B},$
- c) $T - \mu_T T \leq 1.$

a) Como $x_0 \in \Omega^*$ entonces

$$0 \leq M_U \leq 1$$

es decir

$$0 \leq M_U(1 - \mu_U) \leq 1 - \mu_U,$$

y por tanto

$$0 \leq \mu_U \leq M_U - \mu_U M_U + \mu_U \leq 1.$$

b) Como $x_0 \in \Omega^*$ entonces

$$B \leq \frac{r}{\mu_B},$$

en consecuencia

$$\mu_B B - \gamma_U \mu_B M_U B - \mu_B^2 B \leq r - \gamma_U \mu_B M_U B - \mu_B^2 B \leq r,$$

de donde

$$B - \gamma_U M_U B - \mu_B B \leq \frac{r}{\mu_B}.$$

c) Como $x_0 \in \Omega^*$ entonces

$$T \leq 1,$$

por lo tanto

$$T - \mu_T T \leq 1.$$

Por lo tanto, soluciones con condiciones iniciales en Ω permanecen allí para todo $t \geq 0$.

4.4. Número Reproductivo Básico

El número reproductivo básico, R_0 representa la medida de transmisión de una enfermedad infecciosa y desde el punto de vista biológico se define como el número de casos secundarios producidos por un individuo infectado, cuando este es introducido en una población de hospederos totalmente susceptible durante su vida media. Según el valor que tome, la enfermedad se desarrolla o se extingue.

Para determinar R_0 se utiliza el procedimiento de la **matriz de la segunda generación**, y para ello es conveniente notar que, en el modelo (4.3) el equilibrio libre de infección es $E_1 = (1, 0, 0, 0)$, y que, hay cuatro compartimentos (Figura 5), dos de los cuales (M_I, B) corresponden a la población infecciosa cuyas ecuaciones correspondientes son:

$$\begin{aligned}\frac{dM_I}{dt} &= \beta BM_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I \\ \frac{dB}{dt} &= r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B,\end{aligned}$$

es decir,

$$\begin{pmatrix} \frac{dM_I}{dt} \\ \frac{dB}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta BM_U \\ 0 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \alpha_T M_I T + \mu_I M_I \\ -r M_I + \gamma_U M_U B + \mu_B B \end{pmatrix},$$

por lo que de acuerdo con la sección 3.5

$$F = \begin{pmatrix} \beta BM_U \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad V = \begin{pmatrix} \alpha_T M_I T + \mu_I M_I \\ -r M_I + \gamma_U M_U B + \mu_B B \end{pmatrix},$$

y cada componente de F y V , representa los términos de las anteriores ecuaciones que corresponden a las nuevas infecciones y los términos restantes respectivamente.

Nótese que las componentes del vector F son sólo nuevas infecciones que están apareciendo, donde no se encuentran los términos que describen la transferencia de individuos infectados de un compartimento a otro.

Las matrices Jacobianas de F y V son

$$DF = \begin{pmatrix} 0 & \beta M_U \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad DV = \begin{pmatrix} -\alpha_T T - \mu_I & 0 \\ r & -\gamma_U M_U - \mu_B \end{pmatrix},$$

y como

$$(DV)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\alpha_T T + \mu_I} & 0 \\ \frac{r}{(\alpha_T T + \mu_I)(\gamma_U M_U + \mu_B)} & \frac{1}{\gamma_U M_U + \mu_B} \end{pmatrix},$$

al evaluar en las matrices DF y $(DV)^{-1}$ el equilibrio libre de infección E_1 se obtiene:

$$DF(1, 0, 0, 0) = \begin{pmatrix} 0 & \beta \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (DV(1, 0, 0, 0))^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{r} & 0 \\ \frac{\mu_I}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} & \frac{1}{\gamma_U + \mu_B} \end{pmatrix},$$

en los cuales, cada componente de $DF(1, 0, 0, 0)$ representa la tasa de nuevas infecciones y cada componente de $(DV(1, 0, 0, 0))^{-1}$ es el tiempo medio durante el cual el macrófago infectado permanece en la población de macrófagos no infectados (periodo de vida media).

La matriz

$$M = DF(1, 0, 0, 0) \cdot (DV(1, 0, 0, 0))^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta r}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} & \frac{\beta}{\gamma_U + \mu_B} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

es la matriz de la siguiente generación.

Puesto que los valores propios de M son:

$$\lambda_1 = \frac{r\beta}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \quad y \quad \lambda_2 = 0,$$

entonces el número reproductivo básico R_0 está dado por

$$R_0 = \frac{r\beta}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)}, \quad (4.5)$$

el cual se interpreta biológicamente como sigue: dado que el tiempo de vida de un macrófago infectado es $\frac{1}{\mu_I}$ y la razón en la cual un macrófago infectado da origen a nuevos macrófagos infectados es $\frac{r\beta}{\gamma_U + \mu_B}$, entonces $\frac{r\beta}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)}$ es el número de infecciones secundarias que surgen de un macrófago infectado durante su periodo de vida media.

4.5. Puntos de Equilibrio

Los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales (4.3) están dados por las soluciones del sistema algebraico de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U &= 0 \\
 \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I &= 0 \\
 r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B &= 0 \\
 k_I (1 - T) T M_I - \mu_T T &= 0.
 \end{aligned} \tag{4.6}$$

De la primera y la segunda ecuación del sistema algebraico (4.6) se obtiene

$$M_U = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = g(B), \quad M_I = \frac{\beta B g(B)}{\alpha_T T + \mu_I} \tag{4.7}$$

respectivamente.

Reemplazando las anteriores expresiones en la tercera ecuación del sistema (4.6) se obtiene

$$B = 0 \text{ o } g(B) \left(\frac{r\beta}{\alpha_T T + \mu_I} - \gamma_U \right) = \mu_B,$$

por tanto

$$M_U = g(B) = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = \frac{\mu_B (\alpha_T T + \mu_I)}{r\beta - \gamma_U (\alpha_T T + \mu_I)},$$

de donde

$$B = \frac{\mu_U (r\beta - \gamma_U (\alpha_T T + \mu_I)) - \mu_U \mu_B (\alpha_T T + \mu_I)}{\mu_B \beta (\alpha_T T + \mu_I)}, \tag{4.8}$$

que se puede expresar como

$$B = \frac{\mu_U \mu_I (\gamma_U + \mu_B) \left(\frac{r\beta}{\mu_I (\gamma_U + \mu_B)} - \frac{\alpha_T T + \mu_I}{\mu_I} \right)}{\mu_B \beta (\alpha_T T + \mu_I)},$$

y utilizando (4.5)

$$B = \frac{\mu_U \mu_I (\gamma_U + \mu_B) \left(R_0 - \frac{\alpha_T T + \mu_I}{\mu_I} \right)}{\mu_B \beta (\alpha_T T + \mu_I)}. \tag{4.9}$$

De la cuarta ecuación del sistema (4.6) se tiene

$$T = 0 \text{ o } k_I (1 - T) M_I - \mu_T T = 0.$$

Consideremos ahora el caso en el que $T = 0$, entonces pueden suceder dos subcasos

1. $B = 0$ entonces $M_I = 0$ y $M_U = 1$ y obtenemos el primer equilibrio $E_1 = (1, 0, 0, 0) \in \Omega$, denominado equilibrio libre de infección.

2. $B = \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{\mu_B\beta} (R_0 - 1)$ lo que implica que $M_I = \frac{\beta B g(B)}{\mu_I}$, $M_U = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = g(B)$.

Se obtiene así el segundo equilibrio $E_2 = (M_U, M_I, B, 0)$, denominado el equilibrio endémico en ausencia de células T .

Además $E_2 \in \Omega$, en efecto, en este caso el sistema (4.6) se reescribe como

$$\begin{aligned}\mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U &= 0 \\ \beta B M_U - \mu_I M_I &= 0 \\ r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B &= 0.\end{aligned}\tag{4.10}$$

Puesto que $\mu_U \leq \mu_I$ y $g(B) = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B}$ se tiene que

$$\mu_U = g(B)(\mu_U + \beta B) \leq \mu_I,\tag{4.11}$$

es decir,

$$\frac{g(B)}{\mu_I} \leq \frac{1}{\mu_U + \beta B}$$

multiplicando la anterior desigualdad por βB se deduce que

$$M_I = \frac{\beta B M_U}{\mu_I} \leq \frac{\beta B}{\mu_U + \beta B} = \frac{\mu_U + \beta B - \mu_U}{\mu_U + \beta B} = 1 - \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = 1 - M_U,$$

es decir

$$M_I + M_U \leq 1.$$

Ahora obsérvese que

Si $R_0 < 1$ entonces $B < 0$ por lo tanto B no satisface la condición del conjunto Ω .
Si $R_0 = 1$ entonces $B = 0$ por lo tanto $M_U = 1, M_I = 0, B = 0, T = 0$ obteniendo el equilibrio libre de infección $(1, 0, 0, 0)$.

Si $R_0 > 1$ entonces $B > 0$, se probará que $B \leq \frac{r}{\mu_B}$.

De (4.5) y (4.8), considerando que $T = 0$ se tiene

$$B = \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{r}{\mu_B} - \frac{\mu_U}{\mu_I} \left(\frac{\mu_I \gamma_U + \mu_B \mu_I}{\mu_B \beta} \right),$$

pero como $\mu_U \leq \mu_I$ entonces multiplicando por $\frac{r}{\mu_B}$ se llega a que

$$\frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{r}{\mu_B} \leq \frac{r}{\mu_B}$$

así

$$B = \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{r}{\mu_B} - \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{\mu_I \gamma_U + \mu_B \mu_I}{\mu_B \beta} \leq \frac{r}{\mu_B} - \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{\mu_I \gamma_U + \mu_B \mu_I}{\mu_B \beta}.$$

En consecuencia

$$B = \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{\mu_B\beta} (R_0 - 1) \leq \frac{r}{\mu_B}.$$

Los resultados, obtenidos hasta el momento, sobre la existencia de puntos de equilibrio del sistema (4.3) se resumen en el siguiente resultado.

Teorema 4.5.1 *El sistema (4.3) siempre tiene el equilibrio libre de infección $E_1 = (1, 0, 0, 0)$. Si $R_0 > 1$ además de E_1 existe el equilibrio $E_2 = (M_U, M_I, B, 0)$ en Ω donde $M_U = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = g(B)$, $M_I = \frac{\beta B g(B)}{\mu_I}$, $B = \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{\mu_B\beta} (R_0 - 1)$.*

Consideremos ahora el caso en el que $T \neq 0$, por tanto $k_I(1 - T)M_I - \mu_T = 0$, y pueden suceder dos subcasos, para los cuales denotaremos las variables como M_U^* , M_I^* , B^* y T^* .

Nótese en primer lugar que $B^* = 0$ no puede ocurrir ya que en este caso $M_I^* = 0$ lo que produce $\mu_T = 0$ lo cual no puede ser, por tanto

$$B^* = \frac{\mu_U\mu_I(\gamma_U + \mu_B) \left(R_0 - \frac{\alpha_T T^* + \mu_I}{\mu_I} \right)}{\mu_B\beta(\alpha_T T^* + \mu_I)},$$

$$M_U^* = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B^*} = g(B^*),$$

$$M_I^* = \frac{\beta B^* g(B^*)}{\alpha_T T^* + \mu_I},$$

valores que dependen de T^* .

La existencia de T^* muestra que es un cero de un polinomio de segundo grado con coeficientes que dependen de los parámetros del sistema (4.3).

De (4.7)

$$M_I^* = \frac{\beta B^* g(B^*)}{\alpha_T T^* + \mu_I} = \frac{\mu_U(1 - g(B^*))}{\alpha_T T^* + \mu_I},$$

y utilizando (4.8)

$$M_I^* = \frac{\mu_U(r\beta - (\alpha_T T^* + \mu_I)(\gamma_U + \mu_B))}{(\alpha_T T^* + \mu_I)(r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I))},$$

por tanto sustituyendo esta expresión en la ecuación

$$k_I(1 - T^*)M_I^* - \mu_T = 0,$$

se obtiene que

$$(1 - T^*)(k_I\mu_U(r\beta - (\alpha_T T^* + \mu_I)(\gamma_U + \mu_B))) - \mu_T(\alpha_T T^* + \mu_I)(r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)) = 0,$$

desarrollando algunos factores, factorizando y agrupando términos, resulta .

$$(\alpha_T\mu_U k_I(\gamma_U + \mu_B) + \alpha_T^2\mu_T\gamma_U)(T^*)^2$$

$+(-(\alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \mu_U k_I (r\beta - \mu_I (\gamma_U + \mu_B))) + \alpha_T \mu_T r \beta - 2\alpha_T \mu_T \mu_I \gamma_U) T^*$
 $+ \mu_U k_I (r\beta - \mu_I (\gamma_U + \mu_B)) - \mu_T \mu_I r \beta + \mu_T \mu_I^2 \gamma_U = 0,$
 es decir T^* es un cero de la función f definida por $f(T) = b_2 T^2 + b_1 T + b_0$, donde

$$b_2 = \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \alpha_T^2 \mu_T \gamma_U.$$

$$\begin{aligned}
 b_1 &= -(\alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \mu_U k_I (r\beta - \mu_I (\gamma_U + \mu_B))) + \alpha_T \mu_T r \beta - 2\alpha_T \mu_T \mu_I \gamma_U. \\
 &= -(\alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \frac{\alpha_T}{\alpha_T} \mu_U k_I \mu_I (\gamma_U + \mu_B) (R_0 - 1) + \alpha_T \mu_T r \beta - 2\alpha_T \mu_T \mu_I \gamma_U).
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 b_0 &= \mu_U k_I (r\beta - \mu_I (\gamma_U + \mu_B)) - \mu_T \mu_I r \beta + \mu_T \mu_I^2 \gamma_U. \\
 &= \frac{\alpha_T}{\alpha_T} \mu_U k_I \mu_I (\gamma_U + \mu_B) (R_0 - 1) - \mu_T \mu_I r \beta + \mu_T \mu_I^2 \gamma_U,
 \end{aligned}$$

y así la existencia de T^* depende de la localización de los ceros del polinomio $f(T)$, en la que se utiliza la regla de los signos de Descartes. Estudiamos esto a continuación.

Nótese en primer lugar que procediendo análogamente a casos anteriores (ver por ejemplo pag.42) se obtiene que

$$M_I^* + M_U^* \leq 1.$$

De (4.9) se deduce que $B^* > 0$ si y solo si $R_0 > \frac{\alpha_T T^* + \mu_I}{\mu_I}$ si y solo si

$$T^* < T_M = \frac{\mu_I}{\alpha_T} (R_0 - 1),$$

y por tanto una condición necesaria y suficiente para que T^* sea mayor que cero es que $R_0 > 1$.

Por (4.8)

$$B^* = \frac{\mu_U r \beta - (\gamma_U + \mu_B) (\alpha_T T^* + \mu_I) \mu_U}{\mu_B \beta (\alpha_T T^* + \mu_I)},$$

en consecuencia

$$B^* < \frac{\mu_U r}{\mu_B (\alpha_T T^* + \mu_I)},$$

pero como $\mu_U \leq \mu_I$ entonces $\mu_U \leq \alpha_T T^* + \mu_I$ por lo tanto

$$\frac{\mu_U}{\alpha_T T^* + \mu_I} \leq 1,$$

es decir,

$$\frac{\mu_U r}{\mu_B (\alpha_T T^* + \mu_I)} \leq \frac{r}{\mu_B},$$

y así

$$B^* \leq \frac{r}{\mu_B}.$$

Puesto que

$$T_M = \frac{\mu_I}{\alpha_T}(R_0 - 1),$$

los coeficientes de f se pueden reescribir como:

$$\begin{aligned} b_2 &= \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \alpha_T^2 \mu_T \gamma_U. \\ b_1 &= -(\alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T_M + \alpha_T \mu_T r \beta - 2\alpha_T \mu_T \mu_I \gamma_U). \\ b_0 &= \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T_M - \mu_T \mu_I r \beta + \mu_T \mu_I^2 \gamma_U. \end{aligned}$$

Más aún el término independiente b_0 de $f(T)$ se puede expresar como,

$$b_0 = \mu_U k_I \mu_I (\gamma_U + \mu_B) \left(R_0 - \left(1 + \frac{\mu_T \mu_I (r \beta - \mu_I \gamma_U)}{\mu_U k_I \mu_I (\gamma_U + \mu_B)} \right) \right),$$

por lo tanto

$$b_0 = \mu_U k_I \mu_I (\gamma_U + \mu_B) (R_0 - (1 + \eta)),$$

donde $\eta = \frac{\mu_T (r \beta - \mu_I \gamma_U)}{\mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B)}$.

Nótese que $\frac{\mu_T (r \beta - \mu_I \gamma_U)}{\mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B)} > 0$ ya que $R_0 > 1$.

Obsérvese que b_2 es positivo, b_0 es positivo o negativo si R_0 es mayor o menor que $1 + \eta$ respectivamente y b_1 puede ser positivo o negativo, así los cambios de signo que pueden ocurrir en los coeficientes de $f(T)$ se resumen en la siguiente tabla,

Caso	b_2	b_1	b_0	Raíces
I	+	+	+	0 cambios de signo: Existen 0 raíces positivas
II	+	+	-	1 cambio de signo: Existe 1 raíz positiva
III	+	-	+	2 cambios de signo: Existen 2 raíces positivas o ninguna
IV	+	-	-	1 cambio de signo: Existe 1 raíz positiva

Tabla 2. Cambio de signo de los coeficientes de $f(T)$

y demostramos que, bajo ciertas condiciones, únicamente pueden ocurrir el caso III y el IV y que una sola de las raíces del polinomio $f(T)$ se encuentra en un intervalo adecuado.

La función $f(T)$ se puede reescribir de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
f(T) &= (\alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \alpha_T^2 \mu_T \gamma_U) T^2 \\
&\quad + (- (\alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) + \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T_M + \alpha_T \mu_T r \beta - 2 \alpha_T \mu_T \mu_I \gamma_U)) T \\
&\quad + \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T_M - \mu_T \mu_I r \beta + \mu_T \mu_I^2 \gamma_U \\
&= \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T^2 - \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T_M T \\
&\quad + \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T_M - \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) T \\
&\quad + \alpha_T^2 \mu_T \gamma_U T^2 - \alpha_T \mu_T r \beta T + 2 \alpha_T \mu_T \mu_I \gamma_U T - \mu_T \mu_I r \beta + \mu_T \mu_I^2 \gamma_U \\
&= \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) (T - 1) (T - T_M) + \mu_T (\alpha_T T + \mu_I) (\alpha_T \gamma_U (T + \frac{\mu_I}{\alpha_T}) - r \beta),
\end{aligned}$$

en consecuencia

$$f(T) = \alpha_T \mu_U k_I (\gamma_U + \mu_B) (T - 1) (T - T_M) + \mu_T (\alpha_T T + \mu_I) (\alpha_T \gamma_U (T + \frac{\mu_I}{\alpha_T}) - r \beta).$$

Nótese que

$$\begin{aligned}
\alpha_T \gamma_U (T_M + \frac{\mu_I}{\alpha_T}) - r \beta &= \alpha_T \gamma_U \frac{\mu_I}{\alpha_T} ((R_0 - 1) + 1) - r \beta \\
&= \gamma_U \mu_I R_0 - r \beta \\
&= \gamma_U \mu_I \frac{r \beta}{\mu_I (\mu_B + \gamma_U)} - r \beta \\
&= r \beta (\frac{\gamma_U}{(\mu_B + \gamma_U)} - 1) < 0,
\end{aligned}$$

ya que $\frac{\gamma_U}{(\mu_B + \gamma_U)} < 1$.

Por lo tanto

$$f(T_M) = \mu_T (\alpha_T T_M + \mu_I) (\alpha_T \gamma_U (T_M + \frac{\mu_I}{\alpha_T}) - r \beta) < 0, \quad (4.12)$$

y si $1 < T_M$ entonces

$$\alpha_T \gamma_U (1 + \frac{\mu_I}{\alpha_T}) - r \beta < \alpha_T \gamma_U (T_M + \frac{\mu_I}{\alpha_T}) - r \beta,$$

lo que implica que

$$f(1) = \mu_T (\alpha_T + \mu_I) (\alpha_T \gamma_U (1 + \frac{\mu_I}{\alpha_T}) - r \beta) < 0. \quad (4.13)$$

y en lo que sigue de esta sección nos proponemos demostrar el siguiente resultado.

Lema 4.5.1 *Si $R_0 > 1 + \eta$, existe una única raíz positiva de $f(T)$ menor que T_{min} donde $T_{min} = \min\{1, T_M\}$.*

Demostración Para la demostración de este lema se consideran los cambios de signos de los coeficientes de $f(T)$ (ver tabla (2)), y se analiza cada uno de los posibles casos.

Caso I: Obsérvese que en éste caso $R_0 > 1 + \eta$, pero no puede ocurrir que b_0, b_1, b_2 sean positivos simultáneamente ya que si lo fuesen entonces $f(T) = b_2T^2 + b_1T + b_0 > 0$ para todo $T > 0$ lo cual es absurdo ya que por (4.12) y (4.13), $f(T_{min}) < 0$.

Caso II: Obsérvese que en este caso $R_0 < 1 + \eta$, y puede suceder que $T_{min} = T_M$ ó $T_{min} = 1$.

En cualquiera de los dos casos $f(0) = b_0 < 0$, por (4.12) ó (4.13), $f(T_{min}) < 0$ y puesto que $f'(T) = 2b_2T + b_1$, así $f'(0) = b_1 > 0$ lo que implica que la única raíz positiva de $f(T) = 0$ es mayor que T_{min} y por tanto no se encuentra en el intervalo $(0, T_{min})$.

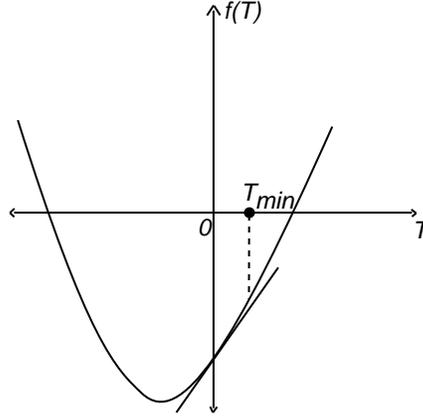


Figura 6. Parábola donde, $T_{min} = \min\{1, T_M\}$, $f(T_{min}) < 0$, $f(0) = b_0 < 0$ y $f'(0) = b_1 > 0$.

Caso III: Obsérvese que en este caso $R_0 > 1 + \eta$, y puede suceder que $T_{min} = T_M$ ó $T_{min} = 1$.

En cualquiera de los dos casos $f(0) = b_0 > 0$, por (4.12) ó (4.13), $f(T_{min}) < 0$ lo que significa que el polinomio $f(T)$ tiene una raíz positiva en el intervalo $(0, T_{min})$ y puesto que $f'(T) = 2b_2T + b_1$, entonces $f'(0) = b_1 < 0$, la otra raíz positiva es mayor que T_{min} y por tanto no cumple con las condiciones de Ω .

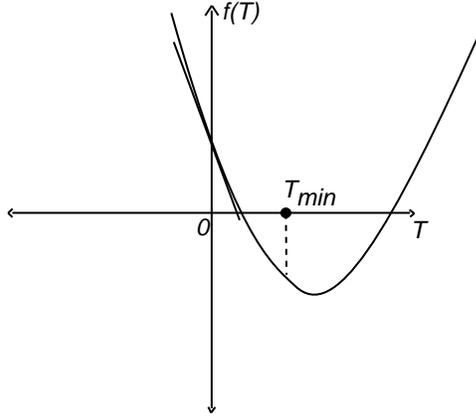


Figura 7. Parábola donde, $T_{min} = \min\{1, T_M\}$, $f(T_{min}) < 0$ y $f(0) = b_0 > 0$.

Caso IV: Obsérvese que en este caso $R_0 < 1 + \eta$, y puede suceder que $T_{min} = T_M$ ó $T_{min} = 1$.

En cualquiera de los dos casos $f(0) = b_0 < 0$, $f(T_{min}) < 0$ y $f'(0) = b_1 < 0$ lo que implica que la única raíz positiva de $f(T) = 0$ es mayor que T_{min} y por tanto no se encuentra en el intervalo $(0, T_{min})$.

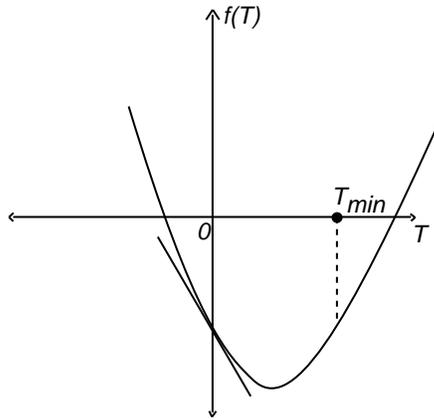


Figura 8. Parábola donde, $T_{min} = \min\{1, T_M\}$, $f(T_{min}) < 0$, $f(0) = b_0 < 0$ y $f'(0) = b_1 < 0$.

De las anteriores consideraciones se concluye que existe un equilibrio endémico, donde co-existen todas las poblaciones, $E_3 = (M_U^*, M_I^*, B^*, T^*)$, en Ω si y solo si $R_0 > 1 + \eta$.

Finalmente los resultados en cuanto a la existencia de puntos de equilibrio del sistema

(4.3) se resumen en el siguiente teorema

Teorema 4.5.2 *Los puntos de equilibrio del sistema (4.3) están determinados de la siguiente manera*

- (i) *Siempre existe el punto de equilibrio E_1 en Ω .*
- (ii) *Si $R_0 > 1$, además de E_1 , existe un equilibrio endémico E_2 en Ω .*
- (iii) *Si $R_0 > 1 + \eta$, además de E_1 y E_2 , existe un equilibrio endémico E_3 en Ω .*

4.6. Análisis de Estabilidad de los Puntos de Equilibrio

En esta sección se trata la estabilidad, fundamentalmente local, de los puntos de equilibrio del sistema (4.3). Las herramientas conceptuales básicas son el teorema de Hartman-Grobmann y las funciones de Lyapunov.

4.6.1. Estabilidad del Equilibrio Libre de Infección

Teorema 4.6.1 *Para el punto de Equilibrio Libre de Infección del sistema (4.3) se tiene:*

- (i) *Si $R_0 < 1$, el punto de equilibrio E_1 es local y asintóticamente estable.*
- (ii) *Si $R_0 > 1$, el punto de equilibrio E_1 es inestable.*

Demostración

La matriz Jacobiana del sistema (4.3) está dada por

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_U - \beta B & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -\alpha_T T - \mu_I & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & r & -\gamma_U M_U - \mu_B & 0 \\ 0 & (1 - T)Tk_I & 0 & k_I M_I(1 - 2T) - \mu_T \end{pmatrix},$$

la cual, evaluada en el punto de equilibrio $E_1 = (1, 0, 0, 0)$ es:

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\mu_U & 0 & -\beta & 0 \\ 0 & -\mu_I & \beta & 0 \\ 0 & r & -(\gamma_U + \mu_B) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_T \end{pmatrix},$$

el polinomio característico de $J(E_1)$ está dado por:

$$p(\lambda) = (\mu_T + \lambda)(\mu_U + \lambda)[\lambda^2 + (\gamma_U + \mu_B + \mu_I)\lambda + \mu_I(\gamma_U + \mu_B) - r\beta],$$

así los valores propios de $J(E_1)$ son $\lambda_1 = -\mu_T$, $\lambda_2 = -\mu_U$ y las raíces de

$$q(\lambda) = \lambda^2 + (\gamma_U + \mu_B + \mu_I)\lambda - \mu_I(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1) = 0.$$

Aplicando el criterio de Routh - Hurwitz (3.4.1) al polinomio $q(\lambda)$ se tiene

$$\begin{aligned} D_1 &= a_1 = \gamma_U + \mu_B + \mu_I > 0 \\ D_2 &= a_1 a_2 \\ &= -\mu_I(\gamma_U + \mu_B + \mu_I)(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1) > 0 \quad \text{si y solo si } R_0 < 1. \end{aligned}$$

En consecuencia, las raíces del polinomio $q(\lambda)$ tienen parte real negativa si y solo si $R_0 < 1$, lo cual implica que todas las raíces del polinomio característico $p(\lambda)$ tienen parte real negativa si y solo si $R_0 < 1$, lo que significa que $E_1 = (1, 0, 0, 0)$ es local y asintóticamente estable cuando $R_0 < 1$ e inestable cuando $R_0 > 1$.

Obsérvese que cuando $R_0 = 1$ un valor propio de $J(E_1)$ es nulo, así E_1 es un punto de equilibrio no hiperbólico y el teorema de Hartman-Grobman no permite decidir acerca de la estabilidad local del punto de equilibrio.

En el siguiente teorema se demuestra, aplicando el Teorema de LaSalle-Lyapunov que E_1 es globalmente asintóticamente estable para $R_0 \leq 1$. La demostración sigue la línea establecida en [14] y en ella se han incluido los detalles de carácter técnico lo cual proporciona facilidad al estudio de la misma.

Teorema 4.6.2 *Si $R_0 \leq 1$ entonces E_1 es globalmente asintóticamente estable.*

Demostración Se considera la función $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ de clase C^1 sobre Ω definida como

$$V(M_U, M_I, B, T) = rM_I + \mu_I B.$$

Para esta función se tiene que $V(E_1) = 0$ y $V(x) > 0$ para $x \in \Omega$, $x \neq E_1$. Verificamos que para \dot{V} , la derivada orbital de V , se tiene que $\dot{V} \leq 0$.

La derivada de V a lo largo de las curvas solución del sistema (4.3), es

$$\begin{aligned} \dot{V} &= r(\beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I) + \mu_I(r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B) \\ &= B M_U(r\beta - \mu_I \gamma_U) - \mu_I \mu_B B - r\alpha_T M_I T. \end{aligned}$$

puesto que la condición $R_0 \leq 1$ equivale a

$$r\beta - \mu_I \gamma_U \leq \mu_I \mu_B,$$

entonces

$$\begin{aligned} \dot{V} &\leq B M_U \mu_I \mu_B - \mu_I \mu_B B - r\alpha_T M_I T \\ &= \mu_I \mu_B B (M_U - 1) - r\alpha_T M_I T \leq 0, \end{aligned}$$

ya que $M_U \leq 1$.

Ahora se determina el conjunto en el cual $\dot{V} = 0$ y para lo cual se considera los casos $R_0 < 1$ y $R_0 = 1$.

Como

$$r\beta - \mu_I\gamma_U = \mu_I\mu_B + (\gamma_U + \mu_B)\mu_I(R_0 - 1),$$

la derivada orbital de V es equivalente a

$$\dot{V} = (r\beta - \mu_I\gamma_U)B \left(M_U - \frac{\mu_I\mu_B}{\mu_I\mu_B + (\gamma_U + \mu_B)\mu_I(R_0 - 1)} \right) - r\alpha_T M_I T,$$

por tanto, $\dot{V} = 0$ si y solo si

$$B = 0 \text{ o } M_U = \frac{\mu_I\mu_B}{\mu_I\mu_B + (\gamma_U + \mu_B)\mu_I(R_0 - 1)} \text{ y } M_I = 0 \text{ o } T = 0.$$

Obsérvese en primer lugar que si $R_0 = 1$ entonces la derivada orbital de V es

$$\dot{V} = (r\beta - \mu_I\gamma_U)B(M_U - 1) - r\alpha_T M_I T,$$

y así $\dot{V} = 0$ si y solo si $M_U = 1$ ó $B = 0$ y $M_I = 0$ ó $T = 0$ y se tiene:

- Si $M_U = 1$ y $T = 0$ entonces $B = 0$ y $M_I = 0$.
- Si $M_U = 1$ y $M_I = 0$ entonces $B = 0$ y $\frac{dT}{dt} = -\mu_T T$.
- Si $B = 0$ y $T = 0$ entonces $M_I = 0$ y $\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U$.
- Si $B = 0$ y $M_I = 0$ entonces $\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U$ y $\frac{dT}{dt} = -\mu_T T$.

y por tanto cuando $R_0 = 1$ el mayor conjunto invariante donde $\dot{V} = 0$ es

$$\Theta = \{(M_U, M_I, B, T) \in \Omega : B = 0 \text{ y } M_I = 0\} \quad (4.14)$$

En segundo lugar, si $R_0 < 1$ entonces M_U no puede tomar el valor de

$$M_U = \frac{\mu_I\mu_B}{\mu_I\mu_B + (\gamma_U + \mu_B)\mu_I(R_0 - 1)}$$

ya que como $(\gamma_U + \mu_B)\mu_I(R_0 - 1) < 0$ entonces puede suceder que

- $\mu_I\mu_B + (\gamma_U + \mu_B)\mu_I(R_0 - 1) < 0$ lo que implica que $M_U < 0$, imposible.
- $\mu_I\mu_B + (\gamma_U + \mu_B)\mu_I(R_0 - 1) > 0$ y por tanto $M_U > 1$, absurdo.

y así cuando $R_0 < 1$, se tiene que $\dot{V} = 0$ únicamente cuando $B = 0$ y $T = 0$ ó $B = 0$ y $M_I = 0$ y por tanto

- Si $B = 0$ y $T = 0$ entonces $\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U$ y $M_I = 0$
- Si $B = 0$ y $M_I = 0$ entonces $\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U$ y $\frac{dT}{dt} = -\mu_T T$

y entonces cuando $R_0 < 1$ el mayor conjunto invariante en el cual $\dot{V} = 0$ está dado por (4.14).

En resumen cuando, $R_0 \leq 1$ el mayor conjunto invariante para el cual $\dot{V} = 0$ está dado por (4.14).

En este conjunto el sistema (4.3) se reduce a

$$\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U, \quad \frac{dM_I}{dt} = 0, \quad \frac{dB}{dt} = 0 \text{ y } \quad \frac{dT}{dt} = -\mu_T T \quad (4.15)$$

la primera ecuación de (4.15) es una ecuación diferencial de primer orden de variables separables cuya solución es

$$M_U(t) = 1 + M_U(0)e^{-\mu_U t},$$

para la cual claramente $M_U(t)$ tiende a 1 cuando t tiende a infinito.

Análogamente, la cuarta ecuación de (4.15) tiene como solución

$$T = T(0)e^{-\mu_T t},$$

y si t tiende a infinito entonces $T(t)$ tiende a cero.

Lo que implica que trayectorias con condiciones iniciales en el conjunto Θ convergen asintóticamente al punto de equilibrio $E_1 = (1, 0, 0, 0)$. Así, aplicando el teorema de LaSalle-Lyapunov se concluye que E_1 es globalmente asintóticamente estable cuando $R_0 \leq 1$.

4.6.2. **Estabilidad de los Equilibrios Endémicos**

En esta sección se analizará la estabilidad de los puntos de equilibrio que reflejan la persistencia de la infección.

4.6.2.1. **Estabilidad del Equilibrio E_2**

Teorema 4.6.3 *Para el punto de equilibrio endémico $E_2 = (M_U, M_I, B, 0)$ del sistema (4.3) se tiene:*

- (i) *Si $1 < R_0 < 1 + \eta$, el punto de equilibrio E_2 es localmente asintóticamente estable.*
- (ii) *Si $R_0 > 1 + \eta$, el punto de equilibrio E_2 es inestable.*

Demostración

La matriz Jacobiana del sistema (4.3) está dada por

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_U - \beta B & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -\alpha_T T - \mu_I & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & r & -\gamma_U M_U - \mu_B & 0 \\ 0 & (1 - T)T k_I & 0 & k_I M_I (1 - 2T) - \mu_T \end{pmatrix},$$

la cual evaluada en el punto de equilibrio endémico $E_2 = (M_U, M_I, B, 0)$ es

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -\mu_U - \beta B & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -\mu_I & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & r & -\gamma_U M_U - \mu_B & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_I M_I - \mu_T \end{pmatrix},$$

y el polinomio característico de esta matriz es

$$q(\lambda) = -(\lambda - k_I M_I + \mu_T)[-(\mu_U + \beta B + \lambda)[(\lambda + \gamma_U M_U + \mu_B)(\lambda + \mu_I) - r\beta M_U] - \beta M_U(r\beta B - \gamma_U B(\lambda + \mu_I))],$$

por tanto los valores propios de $J(E_2)$ son $\lambda_1 = k_I M_I - \mu_T$ y las raíces del polinomio

$$\begin{aligned} q_1(\lambda) &= -[-(\mu_U + \beta B + \lambda)(\gamma_U M_U + \mu_B + \lambda)(\mu_I + \lambda) + (\mu_U + \beta B + \lambda)r\beta M_U \\ &\quad - r\beta^2 M_U B + \beta M_U \gamma_U B(\mu_I + \lambda)] \\ &= -[-(\lambda^3 + (\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B + \mu_I)\lambda^2 + ((\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B) \\ &\quad + \mu_I(\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B))\lambda + (\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B)\mu_I) \\ &\quad + \beta M_U r(\mu_U + \beta B) + \beta M_U r\lambda - r\beta^2 M_U B + \beta M_U \gamma_U B\mu_I + \beta M_U \gamma_U B\lambda], \end{aligned}$$

por tanto

$$q_1(\lambda) = \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3,$$

con

$$a_1 = \mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B + \mu_I > 0.$$

$$a_2 = (\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B) + \mu_I(\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B) - \beta M_U r - \beta M_U \gamma_U B.$$

$$a_3 = (\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B)\mu_I - \beta M_U r(\mu_U + \beta B) + \beta M_U r\beta B - \beta M_U \gamma_U B\mu_I,$$

y determinamos las condiciones para que λ_1 y las raíces de $q_1(\lambda)$ tengan parte real negativa.

Para estudiar el signo de λ_1 , obsérvese que por el teorema (4.5.1)

$$B = \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{\mu_B \beta}(R_0 - 1),$$

entonces

$$\mu_U + \beta B = \frac{\mu_U \mu_B + \mu_U(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1)}{\mu_B},$$

de donde invirtiendo, multiplicando por μ_U , y utilizando (4.7) se obtiene

$$M_U = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = \frac{\mu_U \mu_B}{\mu_U \mu_B + \mu_U(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1)},$$

expresión en la cual reemplazando R_0 y simplificando resulta

$$M_U = g(B) = \frac{\mu_I \mu_B}{r\beta - \mu_I \gamma_U}, \quad (4.16)$$

y por (4.5.1)

$$M_I = \frac{\beta B g(B)}{\mu_I} = \frac{\left(\frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1)}{\mu_B} \right) \left(\frac{\mu_I \mu_B}{r\beta - \mu_I \gamma_U} \right)}{\mu_I},$$

por tanto M_I se puede reescribir como

$$M_I = \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1)}{r\beta - \mu_I \gamma_U}.$$

Por lo tanto

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= k_I M_I - \mu_T = k_I \left(M_I - \frac{\mu_T}{k_I} \right) \\ &= k_I \left(\frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1)}{r\beta - \mu_I \gamma_U} - \frac{\mu_T}{k_I} \right) \\ &= k_I \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{r\beta - \mu_I \gamma_U} \left(R_0 - \left(1 + \frac{\mu_T(r\beta - \mu_I \gamma_U)}{k_I \mu_U(\gamma_U + \mu_B)} \right) \right), \end{aligned}$$

es decir,

$$\lambda_1 = k_I \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{r\beta - \mu_I \gamma_U} (R_0 - (1 + \eta))$$

y se tiene

- (i) Si $1 < R_0 < 1 + \eta$, entonces el valor propio $\lambda_1 = k_I M_I - \mu_T$ de $J(E_2)$ es negativo. Analizamos ahora el signo de la parte real de las raíces de $q_1(\lambda)$, donde:

$$q_1(\lambda) = \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3,$$

con

$$a_1 = \mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B + \mu_I > 0.$$

$$a_2 = (\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B) + \mu_I(\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B) - \beta M_U r - \beta M_U \gamma_U B.$$

$$a_3 = (\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B) \mu_I - \beta M_U r (\mu_U + \beta B) + \beta M_U r \beta B - \beta M_U \gamma_U B \mu_I,$$

Para estudiar el signo de a_2 obsérvese

$$\begin{aligned} a_2 &= (\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B) + \mu_I(\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B) - \beta M_U r - \beta M_U \gamma_U B \\ &= \mu_U(\gamma_U M_U + \mu_B) + \beta B \mu_B + \mu_I(\mu_U + \beta B) + M_U(\mu_I \gamma_U - \beta r) + \mu_I \mu_B, \end{aligned}$$

y como por (4.16), $M_U = \frac{\mu_I \mu_B}{r\beta - \mu_I \gamma_U}$, entonces

$$M_U(\mu_I \gamma_U - r\beta) + \mu_I \mu_B = 0$$

en consecuencia

$$a_2 = \mu_U(\gamma_U M_U + \mu_B) + \beta B \mu_B + \mu_I(\mu_U + \beta B) > 0,$$

y para a_3 se tiene que:

$$\begin{aligned} a_3 &= (\mu_U + \beta B)(\gamma_U M_U + \mu_B)\mu_I - \beta M_U r(\mu_U + \beta B) + \beta M_U r \beta B - \beta M_U \gamma_U B \mu_I \\ &= \mu_I \mu_U(\gamma_U M_U + \mu_B) + \mu_B \beta B \mu_I - \beta M_U r \mu_U \\ &= \mu_U M_U(\mu_I \gamma_U - r\beta) + \mu_I \mu_B \mu_U + \mu_I \mu_B \beta B \\ &= \mu_U(M_U(\mu_I \gamma_U - r\beta) + \mu_I \mu_B) + \mu_I \mu_B \beta B \\ &= \mu_I \mu_B \beta B, \end{aligned}$$

por lo tanto

$$a_3 = \mu_I \mu_B \beta B > 0$$

y como mediante la realización de algunos cálculos se obtiene que:

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= (\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B)(\mu_U \gamma_U M_U + (\mu_B + \mu_I)(\mu_U + \beta B)) \\ &\quad + \mu_I(\mu_U \gamma_U M_U + \mu_I(\mu_U + \beta B) + \mu_B \mu_U) > 0, \end{aligned}$$

entonces aplicando el criterio de Routh-Hurwitz, se concluye que todas las raíces de $q_1(\lambda)$ tienen parte real negativa.

Así cuando $1 < R_0 < 1 + \eta$ todos los valores propios de $J(E_2)$ tienen parte real negativa lo cual implica que este punto de equilibrio es localmente asintóticamente estable si y solo si $1 < R_0 < 1 + \eta$.

Si $R_0 > 1 + \eta$ entonces $k_I M_I - \mu_T > 0$ por lo tanto $J(E_2)$ tiene por lo menos un valor propio con parte real positiva en consecuencia E_2 es un equilibrio inestable. Nótese que si $R_0 = 1 + \eta$ entonces la matriz $J(E_2)$ posee un valor propio nulo y por tanto el teorema de Hartman-Grobman no permite decidir sobre la estabilidad del punto de equilibrio no hiperbólico E_2 .

4.6.2.2. Estabilidad del Equilibrio E_3 . Se considera en esta sección el problema de estudiar la estabilidad del punto de equilibrio endémico E_3 del sistema (4.3).

El resultado principal de esta sección es el siguiente.

Teorema 4.6.4 *Si $R_0 > 1 + \eta$ y $\gamma_U \leq \mu_B$, el punto de equilibrio E_3 es globalmente asintóticamente estable en la región*

$$\Omega_1 = \Omega - \{(M_U, 0, 0, T) : 0 \leq M_U \leq 1, 0 \leq T \leq 1\}.$$

La demostración del teorema sigue el esquema general de la realizada en [14] y en ella se han complementado detalles de carácter técnico para facilitar la lectura de la misma. Demostramos inicialmente dos lemas los cuales utilizan la función V , tipo Goh, definida en Ω_1 como

$$V = (a_1 + a_2)[M_U - M_U^* - M_U^* \ln \left(\frac{M_U}{M_U^*} \right)] + (a_3 + a_4)[M_I - M_I^* - M_I^* \ln \left(\frac{M_I}{M_I^*} \right)] \\ + a_5[B - B^* - B^* \ln \left(\frac{B}{B^*} \right)] + a_6[T - T^* - T^* \ln \left(\frac{T}{T^*} \right)],$$

donde a_1 es una constante positiva y

$$a_2 = \left(\frac{\mu_U}{\beta B^* M_U^*} \frac{\mu_B}{\gamma_U} - 1 \right) a_1, \quad a_3 = \frac{\mu_U}{\beta B^* M_U^*} \cdot \frac{\mu_B}{\gamma_U} a_1, \quad a_4 = \frac{\mu_U M_U^*}{\beta B^* M_U^*} a_1 \\ a_5 = \frac{\mu_U M_U^*}{\gamma_U M_U^* B^*} a_1, \quad a_6 = \frac{\alpha_T T^* M_I^*}{k_I M_I^* (1 - T^*) T^*} \cdot \frac{\mu_U M_U^*}{\beta B^* M_U^*} \left(\frac{\mu_B}{\gamma_U M_U^*} + 1 \right) a_1. \quad (4.17)$$

Lema 4.6.1 *La derivada de V a lo largo de las curvas solución del sistema (4.3) satisface la relación $\dot{V} = -f$ donde f está defina como*

$f(x, y, z, w)$

$$= (a_1 + a_2) \left[\mu_U M_U^* \left(x + \frac{1}{x} - 2 \right) + \beta B^* M_U^* \left(xz + \frac{1}{x} - z - 1 \right) \right] \\ + (a_3 + a_4) \left[\beta B^* M_U^* \left(\frac{xz}{y} + y - xz - 1 \right) + \alpha_T T^* M_I^* (yw + 1 - y - w) \right] \\ + a_5 r M_I^* \left(\frac{y}{z} + z - y - 1 \right) + a_5 \gamma_U M_U^* B^* (xz + 1 - x - z) \\ + a_6 k_I M_I^* T^* (y + w - wy - 1) + a_6 k_I M_I^* (T^*)^2 (w^2 y + 1 - w - wy)$$

$$y x = \frac{M_U}{M_U^*}, \quad y = \frac{M_I}{M_I^*}, \quad z = \frac{B}{B^*} \quad y w = \frac{T}{T^*}.$$

Demostración La derivada Orbital de V está dada por

$$\dot{V}(x) = (a_1 + a_2) \left(1 - \frac{M_U^*}{M_U} \right) (\mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U) \\ + (a_3 + a_4) \left(1 - \frac{M_I^*}{M_I} \right) (\beta B M_U - \alpha_T T M_I - \mu_I M_I) \\ + a_5 \left(1 - \frac{B^*}{B} \right) (r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B) \\ + a_6 \left(1 - \frac{T^*}{T} \right) (k_I (1 - T) T M_I - \mu_T T).$$

De las ecuaciones de equilibrio (4.6)

$$\begin{aligned}\mu_U &= \mu_U M_U^* + \beta B^* M_U^*, & \mu_I &= \frac{\beta B^* M_U^*}{M_I^*} - \frac{\alpha_T M_I^* T^*}{M_I^*}, \\ \mu_B &= \frac{r M_I^*}{B^*} - \frac{\gamma_U M_U^* B^*}{B^*}, & \mu_T &= \frac{k_I M_I^* T^*}{T^*} - \frac{k_I M_I^* (T^*)^2}{T^*}.\end{aligned}$$

y sustituyendo los valores de μ_U , μ_I , μ_B , μ_T en \dot{V} se obtiene:

$\dot{V} =$

$$\begin{aligned}& - (a_1 + a_2) \left[\mu_U M_U^* \left(\frac{M_U}{M_U^*} + \frac{M_U^*}{M_U} - 2 \right) + \beta B^* M_U^* \left(\frac{B M_U}{B^* M_U^*} + \frac{M_U^*}{M_U} - \frac{B}{B^*} - 1 \right) \right] \\ & - (a_3 + a_4) \beta B^* M_U^* \left(\frac{M_I}{M_I^*} - \frac{B M_U}{B^* M_U^*} - 1 + \frac{B M_U M_I^*}{B^* M_U^* M_I} \right) \\ & - (a_3 + a_4) \alpha_T M_I^* T^* \left(\frac{T M_I}{T^* M_I^*} + 1 - \frac{M_I}{M_I^*} - \frac{T}{T^*} \right) \\ & - a_5 r M_I \left(\frac{B}{B^*} - \frac{M_I}{M_I^*} - 1 + \frac{M_I B^*}{M_I^* B} \right) - a_5 \gamma_U M_U^* B^* \left(\frac{M_U B}{M_U^* B^*} - \frac{B}{B^*} + 1 - \frac{M_U}{M_U^*} \right) \\ & - a_6 k_I M_I^* T^* \left(\frac{M_I}{M_I^*} + \frac{T}{T^*} - \frac{M_I T}{M_I^* T^*} - 1 \right) - a_6 k_I M_I^* (T^*)^2 \left(\frac{M_I T^2}{M_I^* (T^*)^2} + 1 - \frac{T}{T^*} - \frac{M_I T}{M_I^* T^*} \right),\end{aligned}$$

realizando la sustitución $x = \frac{M_U}{M_U^*}$, $y = \frac{M_I}{M_I^*}$, $z = \frac{B}{B^*}$ y $w = \frac{T}{T^*}$ resulta

$$\dot{V}(x, y, z, w) = -f(x, y, z, w),$$

Lema 4.6.2 *Si $\gamma_U \leq \mu_B$ y $R_0 > 1 + \eta$ entonces la función f es no negativa.*

Demostración De las relaciones (4.17) se obtienen las igualdades

$$\begin{aligned}(a_1 + a_2) \beta B^* M_U^* &= a_3 \beta B^* M_U^* = a_5 \mu_B B^* \\ a_1 \mu_U M_U^* &= a_4 \beta B^* M_U^* = a_5 \gamma_U M_U^* B^* \\ a_6 k_I M_I^* T^* &= (a_3 + a_4) \alpha_T T^* M_I^* + a_6 k_I M_I^* (T^*)^2,\end{aligned}\tag{4.18}$$

y recíprocamente de las igualdades (4.18) se obtienen los valores de las constantes a_2 , a_3 , a_4 , a_5 , a_6 , definidas por (4.17).

Nótese que a_3 , a_4 , a_5 , a_6 son positivas y si $\gamma_U \leq \mu_B$ entonces $a_2 > 0$ ya que de la primera ecuación de equilibrio de (4.6) se tiene

$$\mu_U - \mu_U M_U^* - \beta B^* M_U^* = 0,$$

de donde

$$\frac{\mu_U}{\beta B^* M_U^*} = 1 + \frac{\mu_U}{\beta B^*} > 1,$$

lo que implica que

$$a_2 = \left(\frac{\mu_U}{\beta B^* M_U^*} \frac{\mu_B}{\gamma_U} - 1 \right) a_1 > 0.$$

Utilizando la tercera ecuación de equilibrio de (4.6), los valores de las constantes definidas por (4.17) y las igualdades definidas por (4.18) se encuentra que la función f se puede reescribir como

$$\begin{aligned} & f(x, y, z, w) \\ &= a_2 \mu_U M_U^* \left(x + \frac{1}{x} - 2 \right) + a_1 \mu_U M_U^* \left(x + \frac{1}{x} - 2 \right) + (a_1 + a_2) \beta B^* M_U^* \left(xz + \frac{1}{x} - z - 1 \right) \\ & \quad + (a_3 + a_4) \beta B^* M_U^* \left(\frac{xz}{y} + y - xz - 1 \right) - (a_3 + a_4) \alpha_T T^* M_I^* (y + w - wy - 1) \\ & \quad + a_4 \beta B^* M_U^* \left(\frac{y}{z} + z - y - 1 \right) + a_3 \beta B^* M_U^* \left(\frac{y}{z} + z - y - 1 \right) + a_4 \beta B^* M_U^* (xz + 1 - x - z) \\ & \quad + a_6 k_I M_I^* T^* (y + w - wy - 1) + a_6 k_I M_I^* (T^*)^2 (w^2 y + 1 - w - wy) \\ &= a_2 \mu_U M_U^* \left(x + \frac{1}{x} - 2 \right) + (a_3 + a_4) \beta B^* M_U^* \left(\frac{xz}{y} + \frac{y}{z} + \frac{1}{x} - 3 \right) + a_6 k_I M_I^* (T^*)^2 y (w - 1)^2, \end{aligned}$$

y puesto que la media geométrica de n números positivos siempre es menor o igual que su media aritmética, es decir:

$$\text{sí } b_i > 0 \text{ para } i = 1, 2, \dots, n \text{ entonces } \sum_{i=1}^n b_i \geq n \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n b_i},$$

se sigue que tomando $b_1 = x$, $b_2 = \frac{1}{x}$ que

$$x + \frac{1}{x} - 2 \geq 0,$$

y tomando $b_1 = \frac{xz}{y}$, $b_2 = \frac{y}{z}$, $b_3 = \frac{1}{x}$ que

$$\frac{xz}{y} + \frac{y}{z} + \frac{1}{x} - 3 \geq 0,$$

lo que permite concluir que f es no negativa.

Demostración del teorema (4.6.4). Es claro que $V(E_3) = 0$ y que $V(x) \geq 0$ para todo x en el interior de Ω . Por el lema (4.6.1) $\dot{V} = -f$ y por el lema (4.6.2) f es no negativa por tanto $\dot{V} \leq 0$ para todo x en el interior de Ω . Puesto que el máximo conjunto invariante en el cual $\dot{V} = 0$ es $\Theta = \{E_3\}$ entonces toda trayectoria con condición inicial en Ω_1 tiende a E_3 cuando t tiende a infinito y así E_3 es globalmente asintóticamente estable en Ω_1 .

4.7. Simulaciones Numéricas

En esta sección se presentan los resultados numéricos y las gráficas que ilustran el crecimiento de, el Mycobacterium Tuberculosis, células T, macrófagos infectados y macrófagos no infectados. Las simulaciones ejemplificadas se realizaron con los valores de los parámetros de la Tabla 3. Recuérdese que el número reproductivo básico R_0 , se define como el número de infecciones secundarias que surgen por un macrófago infectado, cuando éste se introduce en una población de macrófagos no infectados, durante su periodo de vida media. Si R_0 es menor que 1 la infección es eliminada, es decir, decrece hasta extinguirse, si R_0 es mayor que 1 la infección progresa, es decir, que puede establecerse en la población de células no infectadas y si R_0 es igual a 1 entonces cada macrófago infectado genera en promedio un nuevo macrófago infectado por lo tanto cada macrófago infectado es como si se reemplazará a si mismo, es decir, no habrá un brote de la infección, en este trabajo R_0 está dado por

$$R_0 = \frac{r\beta}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)},$$

y en términos de los parámetros originales

$$R_0 = \frac{\bar{r} \frac{\Lambda_U}{\mu_U} \beta}{\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U} + \mu_B},$$

donde \bar{r} es el número promedio de bacterias producidas dentro de un macrófago infectado, β es la tasa de infección, $\bar{\gamma}_U$ es la tasa de mortalidad de los bacilos producida por los macrófagos no infectados, μ_B es tasa de mortalidad de los bacilos, μ_U es la tasa de mortalidad de M_U y Λ_U es la tasa constante de reproducción de M_U .

Obsérvese que el análisis cualitativo realizado al sistema (4.1) está dado en términos del R_0 y éste se encuentra expresado en términos de los parámetros \bar{r} , β y $\bar{\gamma}_U$ que son básicamente los que influyen en la dinámica del Mtb en comparación con los otros parámetros $(\Lambda_U, \mu_U, \mu_B)$.

Parámetros	Figura 9	Figura 10	Figura 11	Unidad	Ref.
Λ_U	1000	1000	1000	$M dia^{-1}$	[14]
T_{max}	50000	50000	50000	células T	[14]
β	$0.7 * 10^{-3}$	$2.25 * 10^{-3}$	$3.5 * 10^{-3}$	$B^{-1} dia^{-1}$	Est.
$\bar{\alpha}_T$	$2 * 10^{-6}$	$2 * 10^{-6}$	$2 * 10^{-6}$	$T^{-1} dia^{-1}$	Est.
\bar{r}	$1.65 * 10^{-4}$	$1.65 * 10^{-4}$	$1.65 * 10^{-4}$	BM^{-1}	Est.
$\bar{\gamma}_U$	$2.9 * 10^{-7}$	$2.9 * 10^{-7}$	$2.9 * 10^{-7}$	$M^{-1} dia^{-1}$	[14]
\bar{k}_I	$0.9 * 10^{-5}$	$0.9 * 10^{-5}$	$0.9 * 10^{-5}$	$M^{-1} dia^{-1}$	Est.
μ_U	0.0033	0.0033	0.0033	dia^{-1}	[14]
μ_I	0.011	0.011	0.011	dia^{-1}	[14]
μ_B	0.012	0.012	0.012	dia^{-1}	[14]
μ_T	0.46	0.46	0.46	dia^{-1}	Est.

Tabla 3. Datos utilizados en las simulaciones numéricas

Por otro lado nótese que R_0 es directamente proporcional a la tasa de infección β , es por ello que las simulaciones numéricas que se presentan están dadas para diferentes valores de la tasa de infección β con los demás parámetros constantes.

Para la figura 9 se tiene que $\beta = 0.7 * 10^{-3}$ y $R_0 = 0.3504 < 1$ y se observa que las soluciones tienden al estado de equilibrio E_1 , es decir, la población de bacilos y macrófagos infectados tienden a ser eliminados a medida que el tiempo avanza, concluyendo así que la infección no se desarrolla.

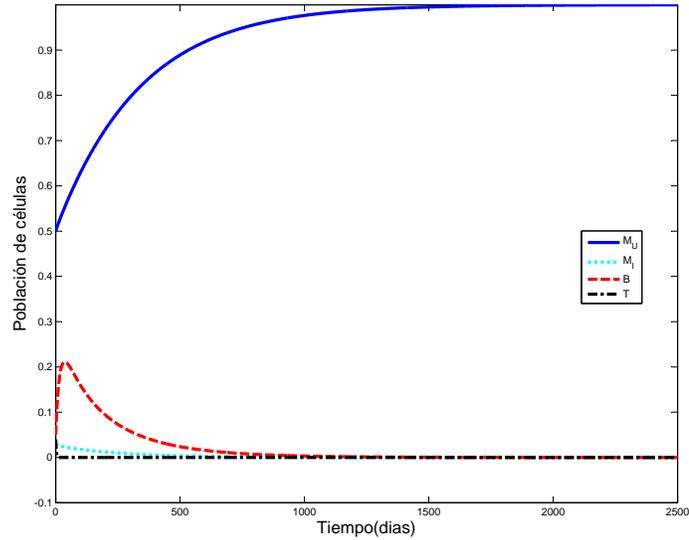


Figura 9. Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la figura 9. En este caso, la tasa de infección es $\beta = 0.7 * 10^{-3}$, $R_0 = 0.3504 < 1$, $E_1 = (1, 0, 0, 0)$, $E_2 = (-0.2269, 0.3680, -25.4880, 0)$, $E_3 = (0.8078, 0.1692, 1.1215, -0.0725)$ y la condición inicial es $(0.5, 0.25, 0.2, 0.3)$. Obsérvese que las soluciones tienden al equilibrio libre de infección E_1 donde el Mtb es eliminado y E_2 , E_3 no existen.

En la figura 10 se considera una tasa de infección más grande, para el caso $\beta = 2.25 \cdot 10^{-3}$ lo que produce $R_0 = 1.1264$ lo que indica que cada macrófago infectado infecta a 1.1264 macrófagos no infectados, durante su vida media, además $1 + \eta = 1.1386$ y claramente $1 < R_0 \leq 1 + \eta$.

Obsérvese que en esta gráfica las soluciones tienden al estado de equilibrio E_2 , donde la infección es combatida únicamente por los macrófagos no infectados y se evidencia que a pesar del aumento de estas células inmunes, la población de bacilos crece aceleradamente tendiendo a mantenerse en un estado donde la población es mayor que la de los macrófagos no infectados y células T , lo cual nos permite sugerir la interpretación de que en este caso el bacilo es capaz de evadir la respuesta inmune, posibilitando su reproducción y la infección de nuevos macrófagos, por lo tanto la infección se desarrolla y persiste.

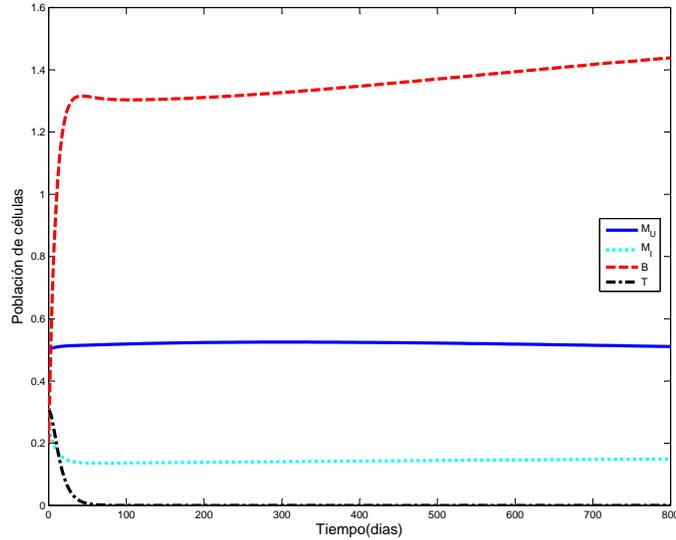


Figura 10. Curso temporal de M_U , M_I , B y T usando los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la gráfica 10. En este caso, la tasa de infección es $\beta = 2.25 \cdot 10^{-3}$, $1 + \eta = 1.1386$, $R_0 = 1.1264 < 1 + \eta$, $E_1 = (1, 0, 0, 0)$, $E_2 = (0.4873, 0.1537, 1.5425, 0)$, $E_3 = (0.4183, 0.1808, 2.0393, -0.0038)$ y la condición inicial es $(0.5, 0.25, 0.2, 0.3)$. Obsérvese que las soluciones tienden al equilibrio endémico E_2 donde la infección se puede interpretar que no es controlada y E_3 no existe.

En la figura 11 se da una tasa de infección aun más grande que la de los casos anteriores para el $\beta = 3.5 * 10^{-3}$ valor para el cual $R_0 = 1.7521$ lo que indica que cada macrófago infectado infecta a 1.7521 macrófagos no infectados durante su vida media, además $1 + \eta = 1.4904$ y claramente $R_0 > 1 + \eta$.

Obsérvese que en esta figura las soluciones tienden al estado de equilibrio endémico E_3 donde la infección es combatida por los macrófagos no infectados y células T, pero a pesar de esta respuesta inmune se observa en la figura que la infección tiende a mantenerse en un estado donde la población de bacilos es mayor que la de los macrófagos no infectados y las células T lo cual permite sugerir la interpretación en este caso de que los bacilos logran realizar su reproducción y la infección a nuevos macrófagos, por tanto la infección nuevamente se desarrolla y persiste.

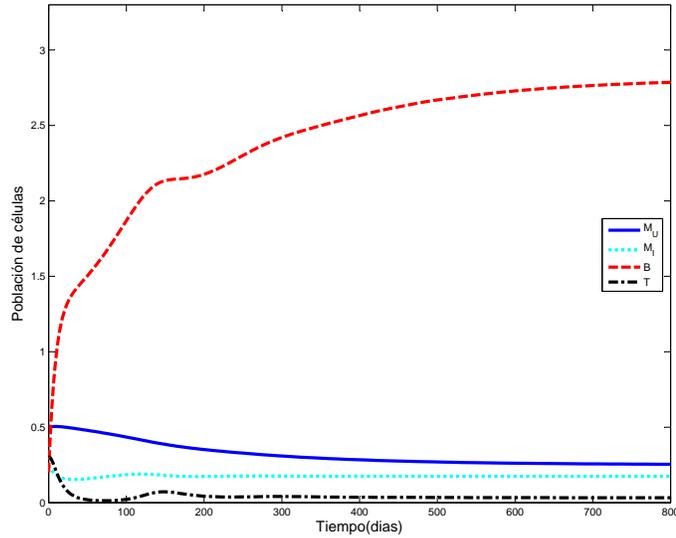


Figura 11. Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la gráfica 11. En este caso, la tasa de infección es $\beta = 3.5 * 10^{-3}$, $1 + \eta = 1.4904$, $R_0 = 1.7521 > 1 + \eta$, $E_1 = (1, 0, 0, 0)$, $E_2 = (0.1377, 0.2586, 5.9023, 0)$, $E_3 = (0.2270, 0.1864, 3.2103, 0.0267)$ y la condición inicial es $(0.5, 0.25, 0.2, 0.3)$. Obsérvese que las soluciones tienden al equilibrio endémico E_3 donde se sugiere interpretar que la infección se desarrolla y persiste.

A continuación se presentan dos gráficas donde co-existen todas las poblaciones. En la gráfica 12 se ha mejorado la tasa de eliminación de los macrófagos infectados causada por las células T y la tasa de eliminación de los bacilos causada por los macrófagos no infectados, conservando los valores de los demás parámetros de la tabla 3 para la figura 11. Nótese que $R_0 = 1.1114$ y $1 + \eta = 1.1055$ y se observa que $R_0 > 1 + \eta$, es decir, se presenta el equilibrio donde co-existen todas las poblaciones (E_3). La gráfica muestra que el número de macrófagos no infectados es mucho más grande que el número de macrófagos infectados y bacilos lo cual nos permite sugerir y considerar la interpretación de que se trata el caso donde la infección es controlada por las células inmunes, es decir, el caso de una TB latente.

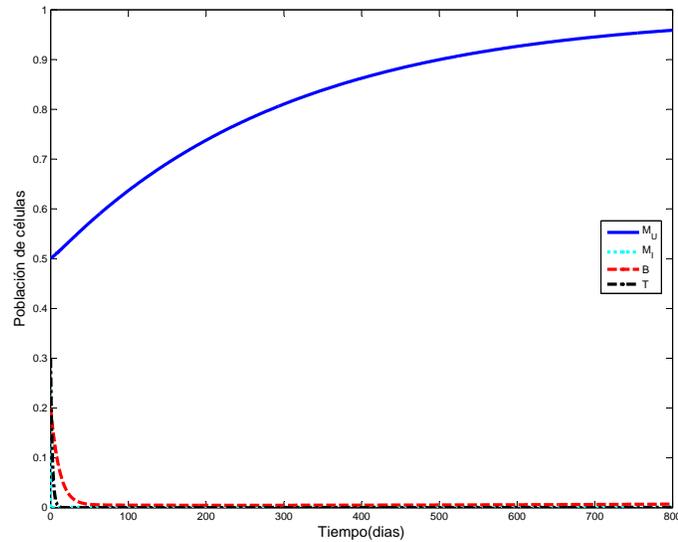


Figura 12. Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la gráfica 11 con un cambio en los parámetros $\bar{\alpha}_T = 3.8 * 10^{-2}$, $\bar{\gamma}_U = 4.8 * 10^{-7}$ (la tasa de infección se conserva). $R_0 = 1.1114$, $1 + \eta = 1.1055$ y la condición inicial es $(0.5, 0.25, 0.2, 0.3)$. Este caso se puede considerar como un caso de TB latente.

La figura 13 se ha elaborado con base en los datos de la columna 4 (figura 11) de la tabla 3 donde se ha alterado bruscamente la tasa de infección $\beta = 16.1 * 10^{-3}$ lo cual aumenta el valor de R_0 a $R_0 = 8.0598$ lo que indica que cada macrófago infectado infecta a 8.0598 macrófagos no infectados durante su vida media. Además $1 + \eta = 5.0367$ y se observa que $R_0 > 1 + \eta$, es decir, se presenta el equilibrio donde co-existen todas las poblaciones (E_3). En este caso la figura muestra que el número de bacilos y macrófagos infectados es mucho mayor que el de las células T y los macrófagos no infectados, lo cual nos permite sugerir la interpretación de que el bacilo consigue evadir la respuesta inmune, representando este caso un estado de TB activa.

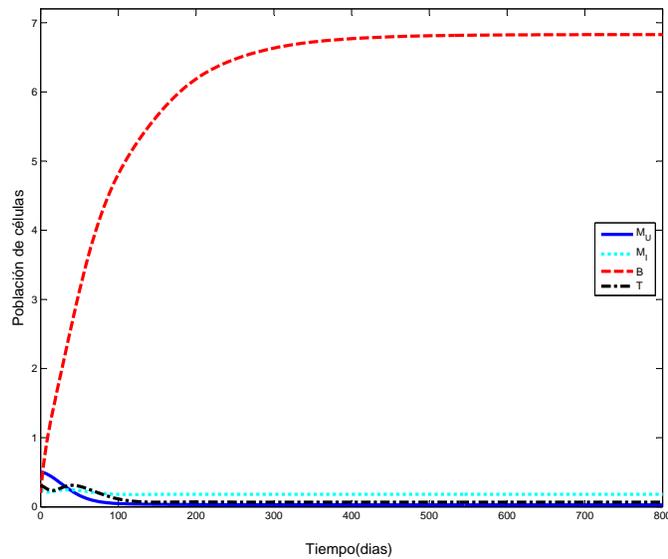


Figura 13. Curso temporal de M_U , M_I , B y T con los valores de los parámetros dados en la tabla 3 para la figura 11. En este caso la tasa de infección es $\beta = 16.1 * 10^{-3}$, $R_0 = 8.0598$, $1 + \eta = 5.0367$ y la condición inicial es $(0.5, 0.25, 0.2, 0.3)$. Obsérvese que las soluciones tienden al equilibrio endémico E_3 . Este caso se puede considerar como un caso de TB activa.

Por otro lado se puede observar en la figura 14 un zoom de las figuras 11 y 13 para indicar únicamente el crecimiento de las células T y lo macrófagos infectados para el modelo 2, con el fin de evidenciar como las células T presentan un crecimiento o decrecimiento logístico por intervalos de tiempo donde se describe en un principio, una fase de retardo, a continuación una fase exponencial, luego una fase estacionaria y por último una fase de muerte.

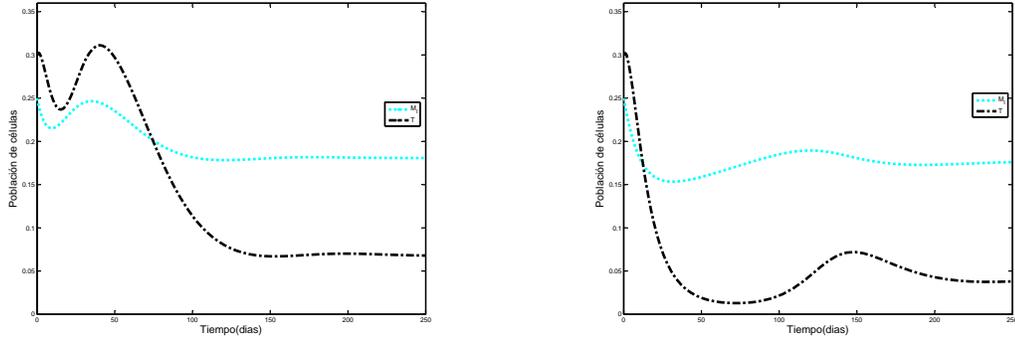


Figura 14. Zoom de las líneas de las poblaciones M_I y T presentadas en la figuras 11 y 13, con el fin de observar el crecimiento logístico de las células T afectado por el crecimiento de los macrófagos infectados

5. CONCLUSIONES

En el desarrollo explícito de este estudio, se realizó una modificación y su respectivo análisis cualitativo, al modelo propuesto en [14] por Eduardo Ibargüen Mondragón, Lourdes Esteva y Leslie Chavez Galán sobre la inmunología celular de la tuberculosis, con el objeto de incorporar otras características que proporcionan cualidades diferentes al mismo.

El análisis cualitativo revela la existencia, bajo ciertas condiciones, de tres estados de equilibrio que dependen del número reproductivo básico R_0 , un valor umbral que permite emitir juicios sobre el desarrollo o extinción de la infección, a saber:

- Siempre existe el estado de equilibrio libre de infección E_1 , el cual indica un estado sano donde no hay infección.
- Si $R_0 > 1$ además de E_1 , existe el estado de equilibrio endémico E_2 en el cual la infección es combatida por los macrófagos infectados en ausencia de células T . Este estado se puede considerar que representa una primera barrera de defensa del sistema inmunológico para combatir el Mtb.
- Si $R_0 > 1 + \eta$ además de E_1 y E_2 , existe el estado de equilibrio endémico E_3 donde co-existen todas las poblaciones, que puede considerarse como el estado que representa una segunda barrera de defensa del sistema inmunológico para combatir la bacteria del Mtb.

Por otro lado a partir del análisis de estabilidad se establece lo siguiente:

- Si $R_0 \leq 1$, entonces E_1 es globalmente asintóticamente estable.
- Si $1 < R_0 < 1 + \eta$, entonces E_2 es localmente asintóticamente estable, y E_1 es inestable.
- Si $R_0 > 1 + \eta$ y $\gamma_U \leq \mu_B$, entonces E_3 es globalmente asintóticamente estable, y E_2, E_1 son inestables.

Como consecuencia de los resultados cualitativos, se pueden inferir los siguientes aspectos biológicos:

El modelo describe la existencia de tres estados de equilibrio, los cuales representan los tres estados importantes que presenta el sistema inmunológico, en la lucha contra el Mtb, el primer estado es el libre de infección, el segundo es el estado en el que la infección es combatida por los macrófagos no infectados en ausencia de las células T (interpretado como una primera barrera de defensa), y el último es el estado en el que la infección es combatida por la presencia de los macrófagos no infectados y las células T (interpretado como una segunda barrera de defensa), y la estabilidad de dichos estados depende del valor de R_0 . Así se considera que, cuando se presenta el primer estado la infección no progresa, pero si se dan los dos últimos estados, se observa que a pesar

de la presencia de las células inmunes, la infección se desarrolla y persiste, y en el último estado se puede presentar el caso de la tuberculosis latente o activa, el cual se da dependiendo de las condiciones en las que el sistema inmunológico se encuentre, como se observa en las figuras 11, 12 y 13.

Aunque el modelo propuesto en este estudio es sencillo en comparación con la complejidad de la respuesta inmune contra el Mtb, este predice en términos del número reproductivo básico, una región donde la infección no prospera (cuando $R_0 < 1$), más aun si $R_0 > 1$ la infección prosperaría pero bajo ciertas condiciones, el sistema inmunológico puede obtener un mayor control contra la infección, y dependiendo de estas condiciones el control puede también darse por períodos de tiempo grandes.

En consecuencia, idealmente podría considerarse que las personas idóneas diseñen una vacuna que lleve a un individuo al estado en el cual su sistema inmunológico logre alcanzar las condiciones de tal manera que hagan que $R_0 < 1$ y por tanto la infección no prosperaría.

En los resultados de este estudio se constata matemáticamente los hechos biológicos que ocurren en el sistema inmunológico ante la presencia del Mycobacterium.

Por último, hay que tener en cuenta que, los modelos matemáticos en biología no ambicionan ser infalibles, tan solo pretenden ser útiles, y lo serán siempre que nos proporcionen respuestas realistas, sin necesidad de una complejidad superflua en su planteamiento.

Algunos temas que se podrían investigar basados en el enfoque que se presenta en este estudio son:

- Analizar la estabilidad del punto de equilibrio E_2 del sistema de ecuaciones diferenciales (4.3) cuando $R_0 = 1 + \eta$, ya que en este valor de R_0 , E_2 es un punto de equilibrio no hiperbólico y el teorema de Hartman-Grobman no permite decidir sobre la estabilidad de este.
- Analizar la existencia y la estabilidad del punto equilibrio E_3 del sistema de ecuaciones diferenciales (4.3) cuando $R_0 = 1 + \eta$.
- Analizar la estabilidad global del punto de equilibrio E_2 del sistema de ecuaciones diferenciales (4.3).
- Modificar el modelo estudiado en el sentido de considerar separadamente el efecto de los dos tipos de células T , las asesinas $CD8^+T$ y las ayudantes $CD4^+T$.

Finalmente consideramos que con este tipo de trabajos se está dando un mayor impulso para incursionar en el análisis de temas relacionados con diferentes campos de las ciencias naturales, ciencias sociales y sus aplicaciones, lo que permite, en alguna medida, un mayor conocimiento e interpretación de los diferentes fenómenos que en ellas ocurren

En particular este estudio aporta para que la biomatemática amplíe su impacto científico, lo cual confirma un hecho conocido, una mayor comprensión de los fenómenos de la vida real necesita de la utilización de las ciencias exactas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abbas, A., Lichtman, A. y Pober, J. (1999): *Inmunología Celular y Molecular traducido por Manzana, J., Corral, O. y Disder, M.* Interamericana McGraw - Hill
- [2] Alavez, J.: *Estimación de Parámetros en Ecuaciones Diferenciales Ordinarias: Identificabilidad y Aplicaciones a Medicina.* (Oct. 10, 2007 [citado el 3 de Junio de 2013] *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*): disponible en <http://www.red-mat.unam.mx/foro/volumenes/vol021/estimacion.pdf>
- [3] Brauer, F. and Castillo - Chávez, C. (2010): *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*, Editorial Springer, Berlin - Heidelberg - New York
- [4] Cernuschi, F. (1969): *Experimento, razonamiento y creación en Física.* Monografía no 5. Departamento de asuntos científicos de la unión panamericana. Washington D.C.
- [5] Fabrizio, M.: *Modelización y estudio de la propagación de la infección por Trypanosoma cruzi en escenarios rural y urbano.* (2011 [citado el 4 de marzo de 2014] *Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.* Universidad de Buenos Aires. Fuente / source: Biblioteca Digital de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires): disponible en http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_4927_Fabrizio.pdf
- [6] Fernández, C., Vázquez, Francisco. y Vegas, J.: *Ecuaciones diferenciales y en diferencias. Sistemas dinámicos.* Editorial Thomson. Madrid. 2003
- [7] Guevara, G. (2010). *Ciencias naturales: entre el materialismo y el idealismo.* Editorial Magisterio. Bogotá.
- [8] Hirsch, M.W and Smale, S. *Ecuaciones Diferenciales, Sistemas Dinámicos y Algebra Lineal.* Alianza Universidad, Madrid, 1983.
- [9] López, E.: *Análisis lineal de estabilidad de un modelo matemático para la transmisión de la enfermedad el dengue y el comportamiento numérico del modelo con datos tomados de la población de Tumaco (Nariño).* Departamento de Matemáticas y Estadística. Universidad de Nariño. 2007
- [10] Rodríguez, D.: *Caracterización inmunológica de péptidos sintéticos de proteínas de superficie de Mycobacterium tuberculosis H37Rv.* (Abr. 25, 2012 [citado el 16

- de enero de 2013] Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.): disponible en <http://www.bdigital.unal.edu.co/6980/1/01186466.2012.pdf>
- [11] Sastre, N.: *Tuberculosis pulmonar*. (Ago. 21, 2007 [citado el 16 de enero de 2013] Hospital General de México): disponible en http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/neumo/1tuberculosis_pulmonar.pdf
- [12] Seron, M.: *Estabilidad según Lyapunov. Sistemas Estacionarios*. (Abr. 10, 2001 [citado el 5 de marzo de 2014] Departamento de Electrónica. Universidad Nacional de Rosario(UNR). Argentina): disponible en <http://www.eng.newcastle.edu.au/jhb519/teaching/snolin/material/cap03.pdf>
- [13] Velasco, J.: *Sobre enfermedades infecciosas*. (Mzo. 03, 2011 [citado el 16 de enero de 2013] Departamento de matemática. Universidad Autónoma- Metropolitana Iztapalapa. México, D.F.): disponible en <http://www.misclaneamatematica.org/Misc29/velasco.pdf>
- [14] Ibargüen, E., Esteva, L. and Chávez, L., *A mathematical model for cellular immunology of tuberculosis*, J. Mathematical Biosciences and Engineering 8 (2011),nº.4, 973-986, (2011)
- [15] Ibargüen, E., Esteva, L. y Chávez, L.: *Un modelo matemático sobre la dinámica del Mycobacterium tuberculosis en el granuloma*. Revista colombiana de matemáticas, vol.46(2012)1, Pág. 39-65
- [16] Ibargüen, E., Esteva, L. y Chávez, L.: *Estabilidad global para un modelo matemático sobre la respuesta inmune innata de macrófagos contra el Mycobacterium tuberculosis*. Revista Sigma, 10 (1). Pág. 1-17. <http://coesudenar.edu.co/revistasigma/articulos/Volumen X N0 1/1.pdf>
- [17] Wiggins, S. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer-Verlag, New York, 1990.