

Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue

María Eugenia

Puerta Yepes

Editora académica



MATEMÁTICAS

COLECCIÓN ACADÉMICA

Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue

María Eugenia Puerta Yepes

Editora académica



Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue / Andrea Arévalo-Cortés...
[et al.] ; María Eugenia Puerta Yepes, editora académica. -- Medellín : Editorial EAFIT, 2025.

254 p. ; il. ; 24 cm. -- (Académica).

ISBN: 978-958-720-986-0

ISBN: 978-958-720-987-7 (versión EPUB)

ISBN: 978-958-720-988-4 (versión PDF)

1. Dengue – Diagnóstico. 2. Dengue – Prevención y control. 3. Dengue – Modelos matemáticos. 4. Dengue – Investigaciones – Colombia. 5. Epidemiología – Modelos matemáticos. 6. Enfermedades transmitidas por vectores. I. Puerta Yepes, María Eugenia, edit. II. Tít. III. Serie.

614.58852 cd 23 ed.

M689

Universidad EAFIT - Centro Cultural Biblioteca Luis Echavarría Villegas

Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue

Primera edición: julio de 2025

© Editorial EAFIT

Carrera 49 No. 7 sur – 50. Medellín, Antioquia

<http://www.eafit.edu.co/editorial>

Correo electrónico: obraseditorial@eafit.edu.co

ISBN: 978-958-720-986-0

ISBN: 978-958-720-987-7 (versión EPUB)

ISBN: 978-958-720-988-4 (versión PDF)

DOI: <https://doi.org/10.17230/978-958-720-986-0>

Coordinación editorial: Heiner Mercado Percia

Corrección de textos: Christian Martínez y Heiner Mercado Percia

Diseño y diagramación: Daniel Felipe Loaiza

Imagen de carátula: www.freepik.es

Universidad EAFIT | Vigilada Mineducación. Reconocimiento como Universidad: Decreto Número 759, del 6 de mayo de 1971, de la Presidencia de la República de Colombia. Reconocimiento personería jurídica: Número 75, del 28 de junio de 1960, expedida por la Gobernación de Antioquia. Acreditada institucionalmente por el Ministerio de Educación Nacional hasta el 2026, mediante Resolución 2158 emitida el 13 de febrero de 2018.

Prohibida la reproducción total o parcial, por cualquier medio o con cualquier propósito, sin la autorización escrita de la editorial

Editado en Medellín, Colombia

Capítulo 4

Matemáticas para entender el dengue

DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch4

Diana Paola Lizarralde y María Eugenia Puerta-Yepes

Introducción

En las últimas décadas ha habido un gran interés por comprender e identificar los principales factores involucrados en la transmisión y propagación de enfermedades infecciosas a través de diferentes estrategias como la formulación de modelos basados en sistemas de ecuaciones ordinarias [127, 128], la construcción de mapas de riesgo considerando factores externos (sociales y ambientales) [125, 126, 129], el análisis de las características de desarrollo de la población de vectores a través de ensayos experimentales [130, 131], y la formulación de modelos estadísticos que consideran la información de las redes sociales [132], entre otros. Todos estos enfoques requieren información para obtener soluciones, formular estrategias de control o hacer predicciones sobre la propagación de enfermedades infecciosas.

El enfoque de este capítulo son los modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que se formulan como problemas de valor inicial (IVP) dados por

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \theta), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \quad (2)$$

donde $t \in [t_0, t_k]$, $t_k > t_0$, θ es el vector de parámetros,

$\mathbf{x}$ corresponde al vector de variables de estado y $\mathbf{x}_0$ corresponde al vector de condiciones iniciales. Dependiendo de la naturaleza del campo vectorial dado por la función ($\mathbf{f}$) se puede o no tener una solución analítica. En particular, para los modelos que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas, como el dengue, generalmente no es posible obtener dicha solución; por lo tanto, es necesario usar métodos numéricos con el fin de obtener las trayectorias del modelo. Para calcular estas soluciones es necesario definir valores para los parámetros (θ) y las condiciones iniciales ($\mathbf{x}_0$), teniendo en cuenta las características del fenómeno bajo estudio. Adicionalmente, se analizará el comportamiento de dichos sistemas a través de la definición de un umbral (el número reproductivo básico), el cual permite determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema.

Formulación de los modelos matemáticos

Los modelos y resultados obtenidos en epidemiología matemática por Kermack, Mackendrick y Ross han sentado las bases en la formulación de nuevos modelos compartimentales para comprender y estudiar la dinámica de diferentes enfermedades como la viruela, el sarampión, el dengue y el sida, por nombrar algunos [133–135]. Por consiguiente, en los últimos años ha habido un crecimiento exponencial en la formulación de varios modelos epidemiológicos para comprender la transmisión, estudiar la propagación de una enfermedad en particular y evaluar estrategias de control y vacunación, entre otros [127, 128, 136, 137].

En consecuencia, surge la necesidad de plantear algunos objetivos generales para guiar la investigación en el campo de la formulación de nuevos modelos epidemiológicos [138,139]. Entre estos se encuentran, por ejemplo, un mejor entendimiento e interpretación de los puntos de equilibrio, así como el análisis de estabilidad, no considerar un único valor para cada parámetro, y tratar de debilitar el supuesto de una población distribuida de manera homogénea, además de incorporar la dispersión de la enfermedad a nivel espacial. En este punto es importante resaltar que la formulación de modelos depende de la pregunta específica a la que se quiera dar respuesta; por ejemplo, un modelo que quiere únicamente entender la transmisión de cierta enfermedad puede ser diferente de un modelo que busque evaluar la efectividad de diferentes estrategias de control y estos a su vez serán distintos de un modelo que pretenda analizar la dispersión de una enfermedad de una población a otra.

Por ejemplo, el modelo introducido por [140] fue formulado para describir la dinámica de transmisión del virus dengue, pero además para evaluar estrategias de control sobre la población de mosquitos. Por esta razón, se consideraron todas las etapas de desarrollo de los mismos (huevo, larva y pupa) que corresponden a las primeras tres ecuaciones, las siguientes tres aluden a la población adulta de mosquitos (susceptibles, expuestos e infecciosos) y las últimas cuatro corresponden a la población humana (susceptibles, expuestos, infecciosos y recuperados). En este modelo, los parámetros que representan el control son μ'_l, μ'_p, μ_w

que se interpretan como la mortalidad producida en larvas, pupas y mosquitos adultos como consecuencia de la aplicación de controles químicos (larvicidas, fumigaciones) en cada etapa del vector. Todos los detalles de la formulación se encuentran en (3).

$$\begin{aligned}
\frac{dE}{dt} &= \phi \left(1 - \frac{E(t)}{C'} \right) W(t) - (\sigma_e + \mu_e)E(t) \\
\frac{dL}{dt} &= \sigma_e E(t) - (\sigma_l + \mu_l + \mu'_l)L(t) \\
\frac{dP}{dt} &= \sigma_l L(t) - (\sigma_p + \mu_p + \mu'_p)P(t) \\
\frac{dW_1}{dt} &= \sigma_p P(t) - \left[\beta_w \frac{I(t)}{N} + \mu_w + \mu'_w \right] W_1(t) \\
\frac{dW_2}{dt} &= \beta_w \frac{I(t)}{N} W_1(t) - (\gamma_w + \mu_w + \mu'_w)W_2(t) \\
\frac{dW_3}{dt} &= \gamma_w W_2(t) - (\mu_w + \mu'_w)W_3(t) \\
\frac{ds}{dt} &= \mu_h - \left[\beta_h \frac{W_3(t)}{W(t)} + \mu_h \right] s(t) \\
\frac{de}{dt} &= \beta_h \frac{W_3(t)}{W(t)} s(t) - (\gamma_h + \mu_h)e(t) \\
\frac{di}{dt} &= \gamma_h e(t) - (\sigma_h + \mu_h)i(t) \\
\frac{dr}{dt} &= \sigma_h i(t) - \mu_h r(t)
\end{aligned} \tag{3}$$

Por otro lado, [141] muestran que un modelo SIR (que permite ver la población susceptible, la infectada y la recuperada, de ahí la sigla) puede ser suficiente para simular la transmisión de dengue en algunas poblaciones, es decir, no siempre es necesario considerar de manera explícita la población de mosquitos (4).

$$\begin{aligned}
\frac{dH_S}{dt} &= B_H - \beta \frac{H_I}{H} H_S - \mu_H H_S \\
\frac{dH_I}{dt} &= \beta \frac{H_I}{H} H_S - (\gamma_H + \mu_H) H_I \\
\frac{dH_R}{dt} &= \gamma H_I - \mu_H H_R
\end{aligned} \tag{4}$$

Respecto a la dispersión y transmisión de una enfermedad de una población a otra, en los últimos años ha tomado fuerza la formulación de modelos metapoblacionales [142]. Estos consisten en dividir las poblaciones en varias subpoblaciones, y así formular un modelo para cada subpoblación teniendo en cuenta la movilidad de un grupo al otro. Por ejemplo, en el modelo (5), se consideran dos subpoblaciones, N_1 y N_2 . Para cada subpoblación se formuló un modelo sir, en el que los parámetros son diferentes para cada población. Además, se definen los parámetros p_{ij} como la fracción de tiempo durante la cual están los individuos del parche i en el parche j [139].

$$\begin{aligned}
S'_1 &= -\beta_1 p_{11} S_1 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] - \beta_2 p_{12} S_1 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] \\
I'_1 &= \beta_1 p_{11} S_1 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] + \beta_2 p_{12} S_1 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] - \gamma_1 I_1 \\
S'_2 &= -\beta_1 p_{21} S_2 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] - \beta_2 p_{22} S_2 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] \\
I'_2 &= \beta_1 p_{21} S_2 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] + \beta_2 p_{22} S_2 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] - \gamma_2 I_2
\end{aligned} \tag{5}$$

Dependiendo de la pregunta que se formule, un modelo puede ser más complejo que otros, este hecho se ve reflejado, por

ejemplo, en el número de variables y el número de parámetros a estimar, como se puede observar en (3), (4) y (5). Aunque al mismo tiempo los modelos epidemiológicos nos pueden guiar hacia la pregunta de cuál información es necesaria para tener un mejor entendimiento del fenómeno en estudio, también nos permiten formular hipótesis y validarlas a través de diferentes escenarios y determinar cuáles parámetros resultan más relevantes para la ocurrencia o no de una epidemia [143].

Por otro lado, es necesario estar conscientes de que los modelos epidemiológicos son una simplificación de la realidad [143], es decir, siempre se van a quedar por fuera factores que no se pueden incorporar por falta de información o de entendimiento del modelador, así como por un alto nivel de incertidumbre en la información disponible. Por ejemplo, cuando se formuló el modelo de transmisión del virus dengue para simular la epidemia ocurrida en el año 2010 en el municipio de Bello [144] se consideró la posibilidad de incluir la transmisión por diferentes serotipos del virus siguiendo las ideas presentadas por [145]; sin embargo, la idea tuvo que ser desechada debido a que en la información disponible los casos de dengue no están clasificados por serotipos (Sistema de Vigilancia en Salud Pública, SIVIGILA http://portalsivigila.ins.gov.co/sivigila/documentos/Docs_1.php).

Definición de rangos apropiados para los parámetros y condiciones iniciales del modelo a partir de la información disponible

Una de las mayores dificultades que se presenta en la aplicación de los modelos presentados anteriormente es definir valores apropiados para cada parámetro de manera que estos tengan sentido biológico. Además, se espera que con estos valores sea posible ajustar el modelo a datos reales (para más detalles acerca del proceso de ajuste consultar el capítulo , teniendo en cuenta que cada población de vectores tiene tasas de desarrollo diferentes [146].

Para los parámetros de transición, primero se considera una cohorte de individuos infectados, luego se define $u(s)$ como el número de individuos infectados que después de un tiempo (s) continúan estando infectados. Ahora, si una fracción α de individuos infectados dejan de estarlo por unidad de tiempo, entonces

$$\begin{aligned}u'(s) &= \alpha u(s) \\ u(s) &= u(0)e^{-\alpha s}\end{aligned}$$

Por lo tanto, el promedio del período infectado en condiciones de laboratorio sigue una distribución exponencial con valor esperado igual a $1/\alpha$, donde α se define como el período de tiempo durante el cual un individuo permanece infectado.

Por otro lado, para definir los parámetros de mortalidad formulamos el siguiente problema de valor inicial:

$$P'(t) = -\mu P(t)$$

$$P(0) = P_0$$

que tiene como solución $P(t) = P_0 e^{-\mu t}$, donde μ representa la tasa de mortalidad. La condición inicial (P_0) es dada por el modelador con base en la información disponible.

Respecto al cálculo de las condiciones iniciales de cada modelo, estas dependen de la información que se tenga de experimentos en el laboratorio, tamaños de las poblaciones y número de casos reportados por las entidades oficiales de cada país. La disponibilidad y la precisión varían de un lugar a otro.

Número reproductivo básico

El valor del número reproductivo básico (R_0) puede interpretarse como el número promedio de casos secundarios que puede producir un solo caso si se introduce en una población susceptible. Este número proporciona información sobre si la enfermedad se establecerá o no en la población [147].

Diferentes estrategias para calcular el R_0 han sido propuestas, sin embargo, no todas arrojan los mismos resultados y dependiendo de la complejidad del modelo es posible usar una u otra. En este capítulo explicaremos cómo calcular el R_0 de modelos que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas a partir del cálculo de la *matriz de la siguiente generación*. Para una discusión más detallada de la historia del R_0 y de las ventajas

y desventajas de diferentes estrategias para el cálculo del mismo recomendamos revisar [148, 149].

El método de la matriz de la siguiente generación para calcular el número reproductivo básico

Este método fue desarrollado por [150, 151]. Para el cálculo del R_0 a través de esta metodología se considera únicamente las ecuaciones en donde se producen nuevas infecciones y cambios de estado entre individuos infectados. A este conjunto de ecuaciones se le denomina *subsistema de infectados*. Enseguida, se debe linealizar este subsistema alrededor del punto de equilibrio libre de la enfermedad (este punto siempre existe). El sistema ya linealizado se puede describir por una matriz jacobiana, que puede descomponerse en la suma de dos matrices T y Σ . La matriz T describe la producción de nuevas infecciones, mientras que la Σ describe los cambios de estado, incluyendo los removidos por muerte o por adquisición de inmunidad. Finalmente, construimos la matriz de la siguiente generación (NGM, *next-generation matrix*) $K = -T\Sigma^{-1}$. El R_0 estará dado por el *radio espectral* de esta matriz, es decir, por el valor propio dominante de la matriz K .

Teoría de estabilidad

En general, no es posible obtener soluciones analíticas para los modelos epidemiológicos, por esta razón es necesario enfocarse en entender la evolución de las enfermedades a partir de un análisis cualitativo de los mismos. Para esto es importante efectuar

un análisis de estabilidad alrededor de los puntos de equilibrio de cada modelo. Gran parte de la teoría que se desarrollará acerca de la estabilidad de sistemas de ecuaciones diferenciales en este capítulo se debe al matemático ruso Aleksandr Lyapunov (1857-1918). Lyapunov en su tesis doctoral publicada en 1892 formaliza el estudio de estabilidad que se venía haciendo en esa época. A continuación, se presentan los fundamentos de la teoría de estabilidad que hoy lleva su nombre [152, 153].

Definición 1. Un punto $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, si $\mathbf{f}(\mathbf{x}^*) = 0$. Es decir, son los puntos donde las soluciones son constantes.

Definición 2. El punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ es

- *estable*, si para cada $\epsilon > 0$, existe un $\delta = \delta(\epsilon) > 0$, tal que si

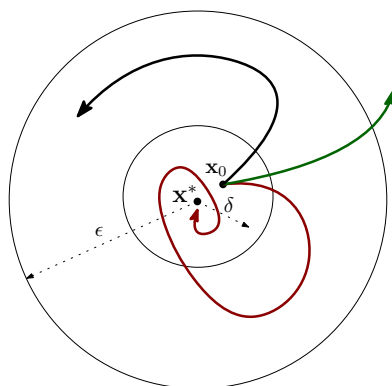
$$\|\mathbf{x}^0 - \mathbf{x}^*\| < \delta \Rightarrow \|\varphi(t, \mathbf{x}^0) - \mathbf{x}^*\| < \epsilon, \quad \forall t \geq 0$$

- *inestable*, si no es estable
- *asintóticamente estable*, si el punto es estable y δ puede elegirse de modo que

$$\|\mathbf{x}^0 - \mathbf{x}^*\| < \delta \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \|\varphi(t, \mathbf{x}^0) - \mathbf{x}^*\| = 0.$$

La figura 12 ilustra estas definiciones.

Figura 12: $\mathbf{x}^*$ representa un punto de equilibrio del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$.



Nota: La curva negra ilustra la definición de punto *estable*. La curva verde muestra la definición de punto *inestable*. La curva roja representa la definición de punto *asintóticamente estable*.

Para clasificar los puntos de equilibrio de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales se aplican con frecuencia dos métodos. El primero aproxima el comportamiento del sistema no lineal, a través de un sistema lineal asociado, este enfoque se conoce como *primer método de Lyapunov* o *método indirecto*. El segundo, conocido como *método directo de Lyapunov*, requiere la construcción de funciones definidas (o semidefinidas) positivas cuyas derivadas a lo largo de las trayectorias sean definidas o semidefinidas negativas. Una pregunta que surge de manera natural es la siguiente: ¿cuál de estos métodos resulta más adecuado para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio asociados a los modelos epidemiológicos? Para responder parte de este interrogante se presenta una clasificación de los puntos de equilibrio, en hiperbólicos y no hiperbólicos.

Definición 3. Un punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ se dice hiperbólico si todos los valores propios (λ) de la matriz jacobiana alrededor de este punto ($D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)$) tienen parte real distinta de 0. De lo contrario, $\mathbf{x}^*$ se dice no-hiperbólico.

Definición 4. Si $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, entonces la ecuación diferencial lineal $\dot{\mathbf{x}} = D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)\mathbf{x}$ se denomina linealización del campo vectorial $\mathbf{f}$ en el punto $\mathbf{x}^*$. Donde $D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)$ es la matriz Jacobiana de $\mathbf{f}$ en el punto $\mathbf{x}^*$.

Para clasificar los puntos de equilibrio del sistema no lineal $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, lo primero que se debe hacer es linealizar el sistema alrededor del punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$. En este punto hay dos formas de proceder para determinar si $\mathbf{x}^*$ es o no hiperbólico. Se puede o bien calcular directamente los valores propios de la matriz $D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)$ o bien aplicar el criterio de Routh-Hurwitz, que debe su nombre a dos matemáticos (uno inglés y el otro alemán) que llegaron a resultados equivalentes por separado. Este criterio afirma que si se tiene un polinomio característico de grado k , se pueden construir k matrices de tal manera que los valores propios del sistema asociado a este polinomio tienen parte real negativa si y solo si el determinante de cada matriz que se construyó es mayor que 0. Este resultado se resume en el siguiente teorema:

Teorema 1. *Dado el polinomio característico*

$$\lambda^k + a_1\lambda^{k-1} + a_2\lambda^{k-2} + \cdots + a_k = 0,$$

definimos k matrices como sigue:

$$H_1 = [a_1], \quad H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix}, \quad H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix}, \cdots,$$

$$H_j = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \cdots & a_j \end{bmatrix}, \cdots,$$

$$H_k = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a_k \end{bmatrix}$$

donde el término (l, m) de la matriz H_j es

- a_{2l-m} si $0 < 2l - m < k$
- 1 si $2l = m$
- 0 si $2l < m$ o $2l > k + m$

Entonces todos los valores propios tienen parte real negativa si y solo si $\det(H_j) > 0$ para $j = 1, 2, \dots, k$.

Al aplicar el método indirecto de Lyapunov o método de linealización se puede concluir el comportamiento de $\mathbf{x}^*$ a partir de la linealización del sistema alrededor de este punto como se enuncia en el siguiente teorema:

Teorema 2. (*Método indirecto de Lyapunov*) Sea $f \in C^1$.

- Si todos los valores propios de la matriz Jacobiana $Df(\mathbf{x}^*)$ tienen parte real negativa, entonces el punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ de $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$ es asintóticamente estable
- Si al menos uno de los valores propios de la matriz Jacobiana $Df(\mathbf{x}^*)$ tiene parte real positiva, entonces el punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ de $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$ es inestable

Se debe tener cuidado al aplicar el método indirecto de Lyapunov, ya que no dice nada acerca del comportamiento de $\mathbf{x}^*$ si tiene asociado un valor propio con parte real igual a 0. Por tanto, el resultado es válido únicamente para los puntos de equilibrio hiperbólicos [153]. Luego, el teorema formulado por Grobman en 1959 y un año después por Hartman garantiza que el comportamiento alrededor de un punto de equilibrio hiperbólico en el sistema linealizado es equivalente al comportamiento en el sistema no lineal:

Teorema 3. (*Grobman-Hartman*) Si $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio hiperbólico de $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$, entonces existe una vecindad de $\mathbf{x}^*$ en la cual f es topológicamente equivalente al campo vectorial lineal $\dot{\mathbf{x}} = Df(\mathbf{x}^*)\mathbf{x}$.

Por otro lado, el método directo de Lyapunov, a diferencia del método indirecto, se puede aplicar tanto a puntos hiperbólicos como no hiperbólicos. De manera general, consiste en construir una función definida o semidefinida positiva, cuya derivada a lo largo de las trayectorias sea definida o semidefinida negativa. Finalmente, a partir de la construcción de esta función se pueden clasificar los puntos de equilibrio en estable, inestable y asintóticamente estables.

Sin pérdida de generalidad se supone $\mathbf{x}^* = 0$, de no ser así, se define la transformación $\mathbf{y} = \mathbf{x} - \mathbf{x}^*$ y se trabaja con el sistema de ecuaciones $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{g}(\mathbf{y})$, donde $\mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{f}(\mathbf{y} + \mathbf{x}^*)$ tiene un punto de equilibrio en el origen.

Definición 5. Sea $V : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ una función continuamente diferenciable tal que $\mathbf{x}^* = 0 \in D$. V es *definida positiva* sobre D si: (i) $V(\mathbf{x}^*) = 0$

(ii) $V(\mathbf{x}) > 0, \mathbf{x} \neq \mathbf{x}^* \in D$

Definición 6. La *derivada orbital* de V a lo largo de las trayectorias del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ se denota $\dot{V}(\mathbf{x})$ y está dada por

$$\begin{aligned} \dot{V}(\mathbf{x}) &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(\mathbf{x}) \\ &= \left[\frac{\partial V}{\partial x_1}, \frac{\partial V}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial V}{\partial x_n} \right] \cdot \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} \\ &= \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) \end{aligned} \tag{6}$$

donde $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$ y $f(\mathbf{x}) = (f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x}), \dots, f_n(\mathbf{x})) \in C^1(\mathbb{R}^n)$.

Teorema 4. (*Método directo de Lyapunov*) Sea $\mathbf{x}^* = 0$ un punto de equilibrio para el sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$. Sea $V : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ una función continuamente diferenciable sobre una vecindad D de $\mathbf{x}^* = 0$ tal que

$$V(0) = 0, \text{ y } V(\mathbf{x}) > 0 \text{ para todo } \mathbf{x} \in D \text{ con } \mathbf{x} \neq 0 \quad (7)$$

$$\dot{V}(\mathbf{x}) \leq 0 \text{ para todo } \mathbf{x} \in D \quad (8)$$

Entonces $\mathbf{x}^* = 0$ es estable. Además, si

$$\dot{V}(\mathbf{x}) < 0 \text{ para todo } \mathbf{x} \in D, \quad (9)$$

entonces, $\mathbf{x}^* = 0$ es asintóticamente estable.

Definición 7. A una función V que cumple las condiciones del teorema anterior se le llama *función de Lyapunov*

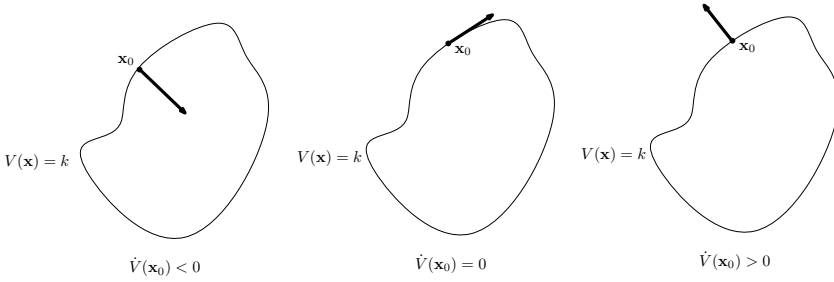
El Teorema 4 se puede interpretar geométricamente. Suponga que se tiene en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias en el plano, donde la derivada orbital de V está dada por (6). Luego,

$$\dot{V}(\mathbf{x}) = \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) = \|\nabla V(\mathbf{x})\| \|\mathbf{f}(\mathbf{x})\| \cos \theta \quad (10)$$

si $\dot{V} < 0$, entonces $\theta > \pi/2$, lo cual implica que la órbita que pasa a través de $\mathbf{x}_0$ está cruzando la curva de nivel de afuera hacia adentro. Si $\dot{V} > 0$, entonces la órbita está cruzando de adentro

hacia fuera de la curva de nivel y si $\dot{V} = 0$, entonces la órbita es tangente a la curva de nivel (ver figura 13).

Figura 13: Interpretación geométrica del método directo de Lyapunov



Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, en la práctica a veces únicamente es posible verificar que la función de Lyapunov V es no-negativa, es decir, que V satisface la condición $V \geq 0$. En estos casos, una extensión del Teorema 4 formulada por LaSalle en su trabajo [154] nos permite determinar la estabilidad global de los puntos de equilibrio.

Teorema 5. (*Principio de invariancia de LaSalle*) Considere el sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ donde $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio. Suponga que existe una función continuamente diferenciable $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ definida positiva en todo el espacio tal que

$$V(x) \rightarrow \infty \text{ si } \|\mathbf{x}\| \rightarrow \infty$$

y que satisface que $V'(x) \leq 0$ para todo t y todo $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$.

Defina el conjunto invariante

$$S = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \mid V'(\mathbf{x}) = 0\}$$

Si $S = \{\mathbf{x}^\}$, entonces $\mathbf{x}^*$ es globalmente asintóticamente estable.*

Análisis de estabilidad en modelos epidemiológicos

Dentro de los sistemas de ecuaciones diferenciales formulados para simular la transmisión de enfermedades infecciosas, generalmente se presentan dos puntos de equilibrio: el punto de equilibrio libre de la enfermedad y el punto de equilibrio endémico [155–157]. De acuerdo con los valores que tomen los parámetros y el R_0 se puede estar en presencia tanto de puntos hiperbólicos como de puntos no-hiperbólicos.

La dificultad que surge al aplicar el método directo de Lyapunov para determinar el tipo de estabilidad de los puntos de equilibrio es que no da un procedimiento algorítmico para construir dichas funciones. En esta dirección se han hecho algunos avances para suponer cierta forma para las funciones de Lyapunov. Por ejemplo, generalizando la idea de las funciones de energía (potencial+cinética) o suponiendo que la función es una forma cuadrática $x^T Q x$, donde Q es una matriz real simétrica. Sin embargo, regularmente no hay un procedimiento establecido para construir dichas funciones. En particular, para modelos epidemiológicos se han planteado las siguientes funciones, que permiten probar la estabilidad de los puntos de equilibrio:

1. Cuádratica:

$$V(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^n c_i (x_i - x_i^*)^2.$$

2. Cuádratica compuesta:

$$V(x_1, x_2, \dots, x_n) = c \left[\sum_{i=1}^n (x_i - x_i^*) \right]^2.$$

3. Logarítmica:

$$V(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^n c_i (x_i - x_i^* - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*}).$$

La última de estas funciones fue formulada para probar la estabilidad en modelos tipo depredador-presa [158, 159] y después fue adaptada para modelos epidemiológicos [160, 161].

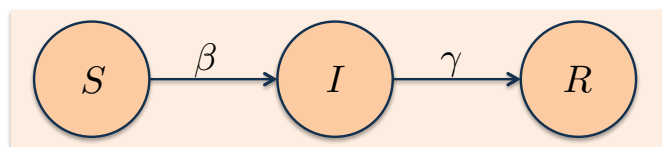
Resultados

En los modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias se asume que las epidemias son procesos determinísticos, es decir, que el comportamiento de las poblaciones está determinado completamente por su historia y por las reglas que describe el modelo [155]. Con el fin de ilustrar las diferentes metodologías descritas en la sección anterior para formular y analizar modelos epidemiológicos presentaremos dos ejemplos.

Ejemplo 1: Formulación del modelo SIR

En el año 1927 Kermack y McKendrick formularon un modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales para explicar la ocurrencia de una epidemia. Este modelo sigue la regla simple de entrada-salida y considera el tamaño de la población constante y acotada. Esta población se divide en tres compartimentos (o grupos): susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R). Dentro del modelo no se considera ni la tasa de muerte ni la de nacimientos. El proceso de transmisión de la enfermedad empieza cuando la población susceptible entra en contacto con un individuo infectado; luego esta tiene una probabilidad β de infectarse. Esta es la tasa a la que decrece la población susceptible y a la que crece la población infectada. Además, la población infectada decrece a una tasa de recuperación (γ) que está asociada a $1/(\text{número días que dura la enfermedad})$. Esta sería la tasa de crecimiento de la población de recuperados. La figura 14 muestra todas estas transiciones:

Figura 14: Modelo SIR. Se muestra un diagrama de flujo que resume las transiciones de un compartimento a otro en el modelo (11).



Fuente: Elaboración propia.

Las ecuaciones que corresponden a esta descripción son las siguientes:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}\tag{11}$$

Análisis cualitativo del modelo SIR

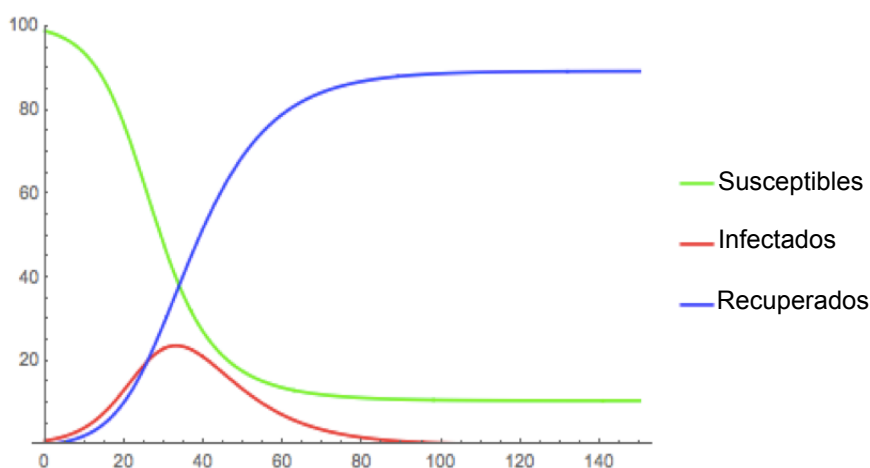
Para determinar, a partir del modelo sir, si efectivamente ocurre o no un brote de la enfermedad que se está modelando, se debe analizar el comportamiento de la ecuación correspondiente al número de infectados. Dentro de este análisis pueden presentarse dos escenarios. El primer escenario ocurre cuando $I = 0$. En este caso no habría infectados y, por tanto, la enfermedad no estaría presente y toda la población sería susceptible. El segundo escenario corresponde a $I > 0$, donde el comportamiento de dI/dt está completamente determinado por el valor que tome la expresión $\beta S - \gamma$, es decir,

$$\begin{aligned}\text{si } I > 0 \text{ y } (\beta S - \gamma) < 0, \text{ entonces } \frac{dI}{dt} &< 0 \\ \text{si } I > 0 \text{ y } (\beta S - \gamma) = 0, \text{ entonces } \frac{dI}{dt} &= 0 \\ \text{si } I > 0 \text{ y } (\beta S - \gamma) > 0, \text{ entonces } \frac{dI}{dt} &> 0.\end{aligned}\tag{12}$$

De la ecuación que corresponde a la población susceptible sabemos que esta no aumenta. En consecuencia, definimos S_0

como la población susceptible inicial. Luego, si $S_0 < \gamma/\beta$, entonces $S(t) < \gamma/\beta$, para cualquier t , así $dI/dt < 0$, luego la enfermedad decrece. De otra manera, cuando $S_0 > \gamma/\beta$, el número de infectados crece hasta alcanzar el máximo valor dado por $S_0 = \gamma/\beta$, y después decrece, es decir, ocurre un brote. En la figura 15 se muestra el comportamiento que siguen las poblaciones de susceptibles, infectados y recuperados al introducir un individuo infectado en una población inicial de 100 individuos susceptibles.

Figura 15: Comportamiento de las poblaciones del modelo SIR



Fuente: Elaboración propia.

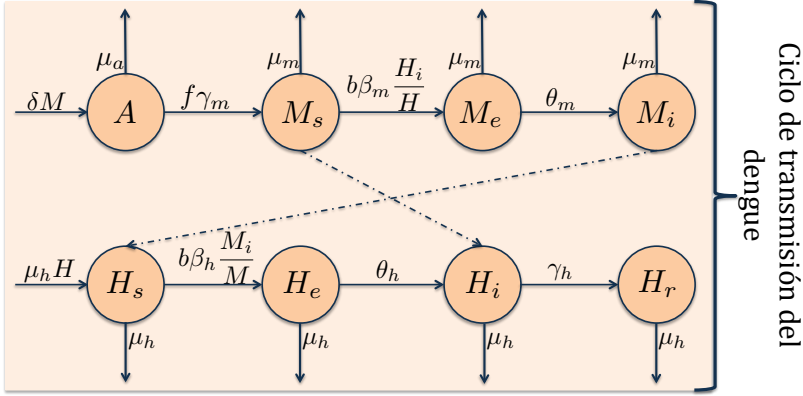
La cantidad $\beta S_0/\gamma$ es el R_0 para el modelo sir. Además, para este modelo el valor del R_0 queda completamente determinado por los valores de los parámetros β , γ y la condición inicial de la población susceptible (S_0).

Ejemplo 2: Formulación de un modelo que simula la transmisión del dengue

Como segundo ejemplo vamos a considerar el modelo que simula la transmisión del dengue para el municipio de Bello (Antioquia) [144]. En él se consideran las dos poblaciones involucradas en el ciclo de transmisión del virus, la de mosquitos y la humana. Dentro de la primera se tienen en cuenta cuatro compartimentos: el primero corresponde a la fase acuática (A) en la que se desarrollan el vector, las larvas y las pupas. Los otros tres compartimentos corresponden a la población adulta de hembras del mosquito dividida en susceptibles (M_s), expuestas (M_e) e infecciosas (M_i). Respecto a la población humana, hay cuatro compartimentos que corresponden a la población susceptible (H_s), expuesta (H_e), infecciosa (H_i) y recuperada (H_r). El modelo toma en cuenta la población humana constante, que no sufre ningún cambio significativo en el lapso en el que ocurre una epidemia de este tipo, mientras que a la población de mosquitos se le permitió variar con el tiempo. Es importante mencionar que estas poblaciones siempre son cantidades positivas, además de que su crecimiento está limitado por los recursos del ambiente, lo que hace que siempre estén en regiones acotadas. En el modelo, A aumenta a una tasa $\delta(1 - A/C)$, donde δ es la tasa de oviposición intrínseca per cápita y C es la capacidad de carga del ambiente. Esta fase disminuye de acuerdo con la tasa de transición de A a la fase adulta (γ_m) y la tasa de mortalidad de la misma (μ_a).

La transmisión del dengue comienza cuando una hembra susceptible de *Ae. aegypti* se alimenta de la sangre de un humano infeccioso, convirtiéndose así en un mosquito expuesto con una tasa de transmisión $b\beta_m H_i/H$ que depende de (a) la tasa de picadura de los mosquitos (b), que es el número promedio de picaduras por mosquito por unidad tiempo, (b) la probabilidad de que un mosquito se infecte después de picar a un humano con dengue (β_m), y (c) la proporción de humanos infectados (H_i/H). El mosquito expuesto se vuelve infeccioso cuando completa el período de incubación extrínseco, que ocurre a una velocidad θ_m . De manera análoga, los humanos susceptibles pasan al compartimento de humanos expuestos a una velocidad $b\beta_h M_i/M$, donde β_h es la probabilidad de que un humano se infecte después de haber sido picado por un mosquito infectado con dengue. Una vez se completa el período de incubación intrínseco, el humano expuesto se convierte en infeccioso a una tasa θ_h . Finalmente, los humanos infecciosos se recuperan a una velocidad γ_h . La figura 16 muestra todas las transiciones descritas en el párrafo anterior.

Figura 16: Modelo de transmisión del dengue. Se muestra un diagrama de flujo que resume las transiciones de un compartimento a otro en el modelo (13).



Fuente: Elaboración propia.

Las ecuaciones que describen este comportamiento son las siguientes:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA}{dt} &= \delta \left(1 - \frac{A}{C}\right) M - (\gamma_m + \mu_a)A \\
 \frac{dM_s}{dt} &= f\gamma_m A - b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - \mu_m M_s \\
 \frac{dM_e}{dt} &= b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - (\theta_m + \mu_m)M_e \\
 \frac{dM_i}{dt} &= \theta_m M_e - \mu_m M_i \\
 \frac{dH_s}{dt} &= \mu_h H - b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - \mu_h H_s \\
 \frac{dH_e}{dt} &= b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - (\theta_h + \mu_h)H_e \\
 \frac{dH_i}{dt} &= \theta_h H_e - (\gamma_h + \mu_h)H_i \\
 \frac{dH_r}{dt} &= \gamma_h H_i - \mu_h H_r
 \end{aligned} \tag{13}$$

Cálculo de los rangos para algunos parámetros del modelo

Para el caso de estudio del municipio de Bello, dado que se tienen datos de laboratorio, es posible definir los rangos iniciales para los parámetros que simulan la velocidad de transición de A a la fase adulta (γ_m), la tasa de transición de un mosquito expuesto a infeccioso (θ_m), la tasa de transición de un humano expuesto a infeccioso (θ_h) y la tasa de recuperación en humanos (γ_h). De esta manera, para el modelo se tiene que:

- La γ_m se define como:

$$\gamma_m = \frac{1}{\text{duración en la fase acuática}}$$

- La θ_m se define como:

$$\theta_m = \frac{1}{\text{duración del período de incubación extrínseco}}$$

- La θ_h se define como:

$$\theta_h = \frac{1}{\text{duración del período de incubación intrínseco}}$$

- La γ_h puede interpretarse como la tasa de transición de humanos infecciosos a recuperados. De esta manera, se puede definir como:

$$\gamma_h = \frac{1}{\text{tiempo de duración de un humano estando infectado}}$$

Por otro lado, siguiendo la metodología presentada en la sección anterior, fue posible calcular los rangos iniciales para los

parámetros que simulan la mortalidad del vector en A (μ_a), la mortalidad en mosquitos adultos (μ_m) y la mortalidad en la población humana (μ_h). Para el caso de esta última, se consideró la información estimada por el dane para la población urbana del municipio de Bello al comienzo (403.235) y al final (412.309) del año 2010.

Otros parámetros como la capacidad de carga (C), la tasa de oviposición intrínseca (δ), la tasa de picadura (b), la fracción de hembras que resultan de todos los huevos (f), las probabilidades de transmisión de humanos a mosquitos y viceversa (β_m y β_h , respectivamente) fueron calculados a partir de resultados experimentales y la información disponible de la zona de estudio [144]. La tabla siguiente resume los rangos de los parámetros para el modelo.

Tabla 15: Parámetros usados en el modelo (13), significado biológico y rangos de valores

Param.	Significado	V. / día	V. / semana
b	Tasa de picadura	[0, 1]	[0, 4]
δ	Tasa de oviposición per cápita	[8, 24]	[55, 165]
γ_m	Tasa de transición de la fase acuática a la adulta	[0.12, 0.2]	[0.84, 1.4]
μ_a	Tasa de mortalidad en la fase acuática	[0.001, 0.5]	[0.007, 0.3]
μ_m	Tasa de mortalidad en la fase adulta	[0.008, 0.03]	[0.06, 0.20]
f	Fracción de hembras que resultan de todos los huevos	[0.42, 0.55]	[0.42, 0.55]
C	Capacidad de carga del ambiente	[6400, 95000]	[6400, 95000]
μ_h	Tasa de nacimiento y mortalidad en la población humana	0.00006	0.0004
β_h	Probabilidad de transmisión de mosquito a humano	[0, 1]	[0, 1]
β_m	Probabilidad de transmisión de humano a mosquito	[0, 1]	[0, 1]
θ_m	Tasa de transición de mosquitos expuestos a infecciosos	[0.08, 0.13]	[0.58, 0.88]
θ_h	Tasa de transición de humanos expuestos a infecciosos	[0.1, 0.25]	[0.7, 1.75]
γ_h	Tasa de recuperación en la población humana	[0.07, 0.25]	[0.5, 1.75]

Fuente: Elaboración propia

Análisis cualitativo del modelo

Para calcular el R_0 del modelo (13) lo primero que necesitó calcularse fue el punto de equilibrio libre de la enfermedad. Para esto debimos resolver el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \delta \left(1 - \frac{A}{C}\right) M - (\gamma_m + \mu_a) A &= 0 \\
 f\gamma_m A - b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - \mu_m M_s &= 0 \\
 b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - (\theta_m + \mu_m) M_e &= 0 \\
 \theta_m M_e - \mu_m M_i &= 0 \\
 \mu_h H - b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - \mu_h H_s &= 0 \\
 b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - (\theta_h + \mu_h) H_e &= 0 \\
 \theta_h H_e - (\gamma_h + \mu_h) H_i &= 0
 \end{aligned} \tag{14}$$

La ecuación que corresponde a los humanos recuperados se puede omitir debido a que la población humana es constante ($H = H_s + H_e + H_i + H_r$). Luego, esta ecuación se puede expresar como una combinación de las ecuaciones que corresponden a los humanos susceptibles, expuestos e infectados. Por otro lado, a partir del sistema (14) se observa que la dinámica de la población de vectores está dada por el subsistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA}{dt} &= \delta \left(1 - \frac{A}{C}\right) M - (\gamma_m + \mu_a) A \\
 \frac{dM}{dt} &= f\gamma_m A - \mu_m M
 \end{aligned} \tag{15}$$

Este tiene como soluciones el punto trivial en el que no hay presencia del vector $P_0 = (0, 0)$, es decir, $A = 0$ y $M = 0$, y el punto en presencia de la población de vectores $P_1 = (A^*, M^*)$, donde $A^* = C \left(1 - \frac{1}{R_M}\right)$, $M^* = \frac{f\gamma_m}{\mu_a} A^*$ y $R_M = \frac{\delta f\gamma_m}{\mu_m(\gamma_m + \mu_a)}$. Desde el punto de vista biológico, esta cantidad se puede interpretar como el número promedio de hembras producidas por una hembra durante su tiempo de vida.

Luego, reemplazando estas expresiones en el sistema (14) tenemos que el punto de equilibrio libre de la enfermedad en presencia de la población de vectores para el sistema (13) es $(A_0, M_0, 0, 0, H_0, 0, 0, 0)$, donde $H_{s_0} = H$.

El subsistema en el que se producen nuevos infectados en cada población del modelo (13) sería:

$$\begin{aligned}\frac{dM_e}{dt} &= b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - (\theta_m + \mu_m) M_e \\ \frac{dM_i}{dt} &= \theta_m M_e - \mu_m M_i \\ \frac{dH_e}{dt} &= b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - (\theta_h + \mu_h) H_e \\ \frac{dH_i}{dt} &= \theta_h H_e - (\gamma_h + \mu_h) H_i\end{aligned}\tag{16}$$

La linealización de este subsistema alrededor del punto de equilibrio libre de la enfermedad está dado por la matriz jacobiana evaluada en este punto:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -(\theta_m + \mu_m) & 0 & 0 & b\beta_m \frac{M_0}{H} \\ \theta_m & -\mu_m & 0 & 0 \\ 0 & b\beta_h \frac{H}{M} & -(\theta_h + \mu_h) & 0 \\ 0 & 0 & \theta_h & -(\gamma_h + \mu_h) \end{pmatrix}$$

donde la matriz de infección es

$$T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & b\beta_m \frac{M_0}{H} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b\beta_h \frac{H}{M} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

y la matriz de transición es

$$\Sigma = \begin{pmatrix} -(\theta_m + \mu_m) & 0 & 0 & 0 \\ \theta_m & -\mu_m & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\theta_h + \mu_h) & 0 \\ 0 & 0 & \theta_h & -(\gamma_h + \mu_h) \end{pmatrix}$$

Finalmente, para este modelo la matriz de la siguiente generación está dada por

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{b\beta_m \theta_h}{(\theta_h + \mu_h)(\gamma_h + \mu_h)} \frac{M_0}{H} & \frac{b\beta_m}{(\gamma_h + \mu_h)} \frac{M_0}{H} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{b\beta_h \theta_m H}{\mu_m(\theta_m + \mu_m)} & \frac{b\beta_h H}{\mu_m M} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

y el R_0 sería

$$R_0 = \sqrt{\frac{b^2 \beta_m \beta_h \theta_m \theta_h}{\mu_m (\theta_m + \mu_m) (\theta_h + \mu_h) (\gamma_h + \mu_h)}} \quad (17)$$

donde $H_{s_0} = H$ and $M_0 = M$. Esta expresión es el promedio geométrico del número de infectados secundarios que se presenta en cada subpoblación.

Ejemplo de análisis de estabilidad

Para ilustrar cómo se realiza el análisis de estabilidad aplicando la teoría introducida en este capítulo, consideraremos el sistema (15) que simula la dinámica de la población de vectores. Recordemos que este sistema tiene dos puntos de equilibrio: $P_0 = (0, 0)$, en el cual no hay presencia de la población de vectores, y el punto $P_1 = (A^*, M^*)$, donde

$$A^* = C \left(1 - \frac{1}{R_M} \right) \quad \text{y} \quad M^* = \frac{f \gamma_m}{\mu_m} A^*$$

$$\text{con } R_M = \frac{f \delta \gamma_m}{\mu_m (\gamma_m + \mu_a)}$$

La estabilidad local del sistema (15) está dada por los valores propios de la matriz jacobiana J alrededor de cada punto de equilibrio. Para esto se deben encontrar las raíces de la ecuación característica $p(\lambda) = \det(J - \lambda I)$. Para el sistema (15) la matriz jacobiana antes de ser evaluada en cada punto de equilibrio está dada por:

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{\delta M}{C} - (\gamma_m + \mu_a) & \delta - \delta \frac{A}{C} \\ f\gamma_m & -\mu_m \end{pmatrix} \quad (18)$$

La ecuación característica que corresponde al punto de equilibrio P_0 es $p_0(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_0$, donde

$$\begin{aligned} a_1 &= (\gamma_m + \mu_a) + \mu_m \\ a_0 &= (\gamma_m + \mu_a)\mu_m(1 - R_M) \end{aligned} \quad (19)$$

Así, el punto de equilibrio P_0 es localmente asintóticamente estable si la parte real de cada valor propio es negativa. Verificar que se cumple esta condición es equivalente a demostrar que los coeficientes de p_0 satisfacen el criterio de Routh-Hurwitz (Teorema 1) para $k = 2$, es decir, que $a_1 > 0$ y que $a_0 > 0$. Se sigue inmediatamente de (19) que $a_0, a_1 > 0$ siempre que $R_M < 1$. Por lo tanto, el equilibrio P_0 es localmente asintóticamente estable si $R_M < 1$. Cuando $R_M > 1$, $a_0 < 0$, lo cual implica que P_0 es inestable.

Se probará la estabilidad global del punto P_0 para $R_M < 1$ a través de la formulación de la función de Lyapunov $\mathcal{V}_0 : R_+^2 \rightarrow R$ dada por

$$\mathcal{V}_0 := A + \frac{\gamma_m + \mu_a}{f\gamma_m} M$$

donde la derivada orbital es

$$\dot{\mathcal{V}}_0 := - \left[\frac{\delta A}{C} + \frac{(\gamma_m + \mu_a)\mu_m}{f\gamma_m} (1 - R_M) \right] M \quad (20)$$

El teorema de Lyapunov-LaSalle [162] establece que para $\mathcal{V}_0 > 0$, si $\dot{\mathcal{V}}_0 \leq 0$, entonces el punto de equilibrio P_0 es globalmente estable. De la ecuación (20) se tiene que $\dot{\mathcal{V}}_0 < 0$ para $R_M < 1$, mientras que si $R_M = 1$, se cumple que $\dot{\mathcal{V}}_0 = 0$ si $M = 0$ o $A = 0$. Finalmente, de (15) se observa que el máximo conjunto invariante contenido en $\dot{\mathcal{V}}_0 = 0$ es el punto de equilibrio P_0 . Por lo tanto, este punto de equilibrio es globalmente asintóticamente estable cuando $R_M \leq 1$.

Por otro lado, cuando $R_M > 1$, entonces el punto de equilibrio P_1 se encuentra en la región de interés biológico. La ecuación característica asociada a este punto de equilibrio es $p_1(\lambda) = \lambda^2 + b_1\lambda + b_0$, donde

$$b_1 = \left[\frac{f\delta\gamma_m}{\mu_m} \left(1 - \frac{1}{R_M} \right) + (\gamma_m + \mu_a) + \mu_m \right]$$

$$b_0 = (\gamma_m + \mu_a)\mu_m(R_M - 1)$$

Luego, el punto de equilibrio P_1 es localmente asintóticamente estable si la parte real de cada valor propio es negativa. Verificar que se cumple esta condición es equivalente a demostrar que los coeficientes de p_1 satisfacen el criterio de Routh-Hurwitz (Teorema 1) cuando $k = 2$, es decir que $b_1 > 0$ y $b_0 > 0$ cuando $R_M > 1$. Así, el punto P_1 es localmente asintóticamente estable cuando $R_M > 1$ e inestable en otro caso.

Ahora, para probar la estabilidad global de P_1 consideramos la función de Lyapunov $\mathcal{V}_1 : R_+^2 \rightarrow R$, dada por

$$\mathcal{V}_1 := \left(A - A^* - \ln \frac{A}{A^*} \right) + \frac{\delta}{f\gamma_m} \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) \frac{M^*}{A^*} \left(M - M^* - \ln \frac{M}{M^*} \right)$$

En equilibrio, el sistema dado por (15) cumple las siguientes relaciones:

$$\begin{aligned} (\gamma_m + \mu_a) &= \delta \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) \frac{M^*}{A^*} \\ \mu_m &= f\gamma_m \frac{M^*}{A^*} \end{aligned}$$

Mediante la sustitución de estas expresiones y algunas simplificaciones, podemos expresar la derivada orbital de la siguiente manera:

$$\dot{\mathcal{V}}_1 := \delta \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) M^* \left[2 - \frac{A}{A^*} \frac{M^*}{M} - \frac{M}{M^*} + \frac{M}{M^*} \frac{C - A}{C - A^*} \left(1 - \frac{A^*}{A} \right) \right]$$

Sumando y restando la expresión $\frac{A^*}{A} \frac{M}{M^*}$ a la ecuación anterior y después de algunas simplificaciones, se tiene que

$$\dot{\mathcal{V}}_1 := \delta \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) M^* \left[\left(2 - \frac{A}{A^*} \frac{M^*}{M} - \frac{A^*}{A} \frac{M}{M^*} \right) - \frac{M}{M^*} \frac{(A - A^*)^2}{A(C - A^*)} \right] \quad (21)$$

El último término dentro de los corchetes en (21) es negativo, pues $A^* < C$. Ahora, definiendo $x_1 = \frac{A}{A^*}$ y $x_2 = \frac{M}{M^*}$ nos permite definir la siguiente función:

$$f(x_1, x_2) = 2 - \frac{x_1}{x_2} - \frac{x_2}{x_1}$$

Como la media geométrica es menor o igual a la media aritmética, se sigue que $f(x_1, x_2) \leq 0$ para x_1 y x_2 . Además, $f(x_1, x_2) = 0$ solo cuando $x_1 = x_2 = 1$. Luego, se sigue que $\dot{V}_1 \leq 0$ y $\dot{V}_1 = 0$ si y solo si $A = A^*$ and $M = M^*$. Esto implica que todas las trayectorias con condiciones iniciales mayores que 0 se aproximan a P_1 cuando $t \rightarrow \infty$, lo cual demuestra la estabilidad global de P_1 .

Conclusiones

Los modelos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas son una herramienta importante para entender y determinar los factores más relevantes dentro del proceso de transmisión. Sin embargo, es importante antes de modelar un fenómeno tener en cuenta la información que hay disponible y las preguntas que se quieren responder con ayuda del modelo. Por ejemplo, para enfermedades como la gonorrea, la sífilis o el resfriado común, puede resultar más apropiado formular modelos tipo SIS (susceptible-infectado-susceptible), donde los individuos no adquieren inmunidad permanente a la enfermedad, mientras que para enfermedades como las paperas o el sarampión, en las que una vez el individuo se recupera no vuelve a ser susceptible, un modelo tipo SIR resulta más apropiado. Para el caso particular de las enfermedades transmitidas por vectores, como el dengue, puede resultar más adecuado considerar las dos poblaciones involucradas en el proceso de transmisión [157]. Si bien es posible formular un modelo sir que simule la transmisión del virus dengue, en

esta formulación los valores que toman los parámetros usados en el modelo para ajustarse a los casos reportados podrían no tener ningún significado biológico. Es importante resaltar que la dificultad que surge al ajustar estos modelos no proviene desde el punto de vista matemático, sino desde el significado y la interpretación que se pueda dar a los valores de los parámetros encontrados en este ajuste (ver capítulo 5).

Adicionalmente, para este tipo de modelos siempre es posible calcular el R_0 , el cual es un valor umbral que ayuda a determinar si la enfermedad se establecerá o no en cierta población bajo ciertas condiciones. La metodología presentada aquí (matriz de la siguiente generación) para calcular este umbral es la más usada y fácil de aplicar a modelos de altas dimensiones. Sin embargo, el valor que se obtiene a través de esta estrategia es el promedio geométrico del número de infectados secundarios que se presenta en cada subpoblación. Es importante mencionar que una de las desventajas de trabajar con los valores promedios es la alta sensibilidad de esta medida a valores extremos (ver [163]).

Finalmente, debido a que no es posible determinar de manera analítica la solución de los modelos presentados en este capítulo, es necesario llevar a cabo un análisis cualitativo de los mismos. Para los modelos epidemiológicos, este análisis tiene como punto de partida el cálculo del R_0 , y los puntos de equilibrio, para enseguida evaluar el comportamiento que tendrán las soluciones alrededor de cada punto. Este análisis se conoce como análisis de estabilidad y nos permite entender el comporta-

miento de la transmisión y evolución de la enfermedad a medida que el tiempo transcurre, teniendo en cuenta las características propias de cada fenómeno que se está estudiando. Además, a partir de este análisis es posible determinar cuáles son los parámetros más sensibles del modelo y definir posibles estrategias de control para frenar la transmisión del virus.