



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

Facultad de Ingeniería

**Comportamiento periódico en sistemas de ecuaciones
diferenciales que describen el proceso endémico de la
Leptospirosis**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN MATEMÁTICAS APLICADAS

P R E S E N T A :
Hugo Emanuel Sánchez Hernández

Asesor:
Dr. Jorge X. Velasco Hernández

Querétaro, Qro. Agosto 2015

Índice general

| | |
|---|-----------|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1. ¿Qué es la leptospirosis? | 1 |
| 1.2. ¿Cómo es la bacteria leptospira? | 2 |
| 1.3. ¿Cómo se transmite? | 3 |
| 1.4. Antecedentes matemáticos aplicados a esta enfermedad | 3 |
| 1.5. Contenido de la tesis | 3 |
| 2. Modelo matemático de la leptospirosis | 5 |
| 2.1. Compartimientos del modelo | 5 |
| 2.2. Un modelo general para los compartimientos epidémicos en una población heterogénea | 8 |
| 2.3. Método de Van den Driessche | 9 |
| 2.4. El número reproductivo básico | 11 |
| 2.5. Método de Van den Driessche aplicado al modelo de la leptospirosis | 12 |
| 3. Análisis Cualitativo del Sistema | 14 |
| 3.1. Puntos de equilibrio | 14 |
| 3.1.1. Punto de equilibrio libre de enfermedad | 15 |
| 3.1.2. Punto de equilibrio de infección endémica | 15 |
| 3.2. Linealización | 17 |
| 3.2.1. Procedimiento de linealización | 18 |
| 3.2.2. Linealización en el punto de equilibrio libre de enfermedad | 19 |
| 3.3. Criterio de Routh-Hurwitz | 20 |
| 3.4. Estabilidad por el método directo de Lyapunov | 23 |
| 3.4.1. Función de Lyapunov para el modelo de la leptospirosis | 24 |
| 4. Simulación numérica del modelo | 27 |
| 4.1. Simulación numérica del modelo en los puntos de equilibrio | 27 |
| 4.2. Simulación numérica del modelo en casos generales | 29 |
| 5. Discusión | 33 |
| Bibliografía | 35 |

Capítulo 1

Introducción

1.1. ¿Qué es la leptospirosis?

Las enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias, hongos y parásitos perduran en nuestros tiempos como un problema real de salud pública para múltiples grupos de poblaciones, ya sea, a través del surgimiento de nuevos agentes etiológicos, el resurgimiento de otros padecimientos que se consideraban controlados, la carencia de medidas diagnósticas, preventivas y terapéuticas para otros procesos infecciosos o el funcionamiento deficiente de los sistemas de salud proveedores de atención para tales males.

Como se menciona en [4], una zoonosis es cualquier enfermedad que puede transmitirse de los animales a los seres humanos. La palabra se deriva del griego zoo (animal) y nosis (enfermedad). Se trata de enfermedades que afectan generalmente a los animales vertebrados, incluyendo al hombre.

De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología y su artículo “Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Leptospirosis” [2], la leptospirosis es una zoonosis que afecta principalmente a los humanos y animales, es causada por una bacteria del género *Leptospira* de distribución mundial tanto en áreas urbanas como en rurales. Esta enfermedad se ha establecido en muchos países debido a la dificultad del diagnóstico clínico y la carencia de diagnóstico de laboratorio. Se estima globalmente que 10 millones de personas se infectan de leptospirosis cada año y es difícil estimar exactamente cuántos de ellos mueren por este padecimiento, en gran medida por que los decesos ocurren en países donde las muertes no son sujetas a notificación rutinaria. Esta enfermedad es entonces endémica en países con clima tropical y subtropical con amplio potencial endémico. Se presenta frecuentemente con picos estacionales, algunas veces en brotes y está asociada con cambios climáticos principalmente inundaciones, inadecuadas condiciones de higiene y la ocupación o actividades recreativas.

La leptospirosis presenta una frecuencia estacional, incrementándose con el aumento de lluvias y con ocurrencias de epidemias asociadas con cambios en el comportamiento humano, contaminación del agua con animales o con aguas residuales, cambios en la densidad de reservorios animales, o a partir de un desastre natural como ciclones o inundaciones. En los humanos los síntomas presentan un gran espectro, desde infecciones asintomáticas, cuadros febriles no específicos, problemas

gástricos, musculares, renales, meníngeos, y en raras ocasiones muertes.

La leptospirosis es reconocida como una de las enfermedades reemergentes de mayor importancia mundial. Constituye un problema creciente de salud pública, evidenciado por el aumento de las tasas de incidencia y múltiples brotes en todos los continentes. Sin embargo, es una enfermedad muy desatendida y por ello se desconoce su carga global.

En epidemiología matemática se han estudiado muchas enfermedades infecciosas, tales como, tuberculosis, meningitis meningocócica, gripe A(H1N1), enfermedad de Chagas, SARS, viruela, SIDA, cólera, malaria, etc; todas ellas con el fin de su propagación. En el caso de la Leptospirosis, su situación y perspectivas hacen necesario el contar con procedimientos específicos para la detección oportuna de caso e implementación de acciones de control.

1.2. ¿Cómo es la bacteria leptospira?

Se puede apreciar en el artículo [4] que las espiroquetas son células helicoidales flexibles, que miden de 0,1 μm de diámetro y 6 a 24 μm de largo. La leptospira es una bacteria estrechamente enrollada, aeróbica, que vive por largo tiempo en agua fresca, estiércol, barro y ambientes marinos, en asociación con animales y seres humanos.

Se conocen dos tipos de Leptospira: *L. interrogans*, patógena para el hombre y animales, la cual, se ilustra en la Figura 1.1 a) y *L. biflexa*, que no provoca enfermedad, Figura 1.1 b).

La *L. interrogans* tiene a su vez más de 200 variantes serológicas, que se asocian con distintos animales y afectan a diferentes órganos, siendo cada una responsable de estados mórbidos más o menos benignos. Sin embargo, estudios genéticos de la leptospira han demostrado que en un mismo grupo genético pueden haber varios serotipos diferentes.

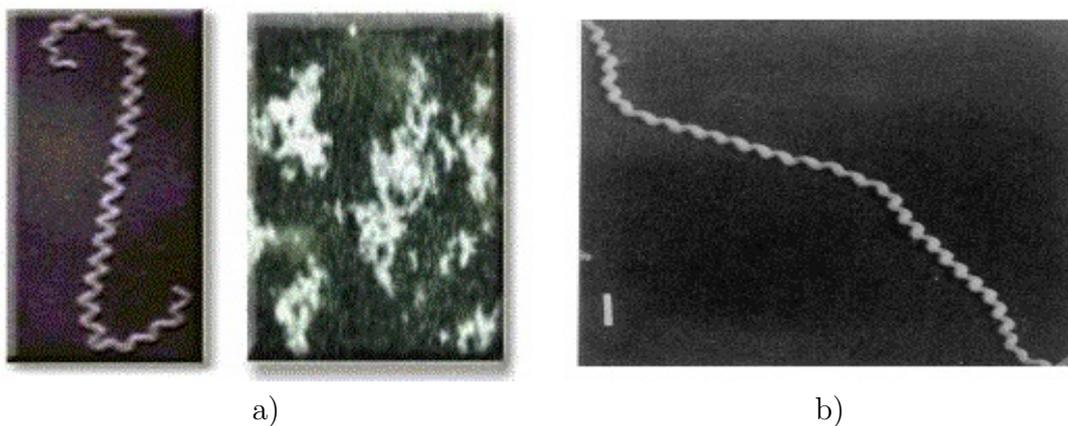


Figura 1.1 a) Espiroqueta debe su nombre a su forma de espiral, b) leptospira interrogans icterohaemorrhagie [3].

1.3. ¿Cómo se transmite?

El hombre es introducido en la cadena epidemiológica de modo accidental (hospedero transitorio), por contacto con el agua (importante medio de transmisión), suelo, o exposición directa a las excretas contaminadas de algunos roedores o animales domésticos y salvajes infectados, adquiriendo la infección y enfermado algunas veces. Es rara la transmisión de persona a persona, pues el hombre representa el final de la cadena de transmisión.

La bacteria se transmite fundamentalmente a través de la orina de animales infectados, aunque puede encontrarse también en otros fluidos corporales. Los animales infectados, especialmente los roedores y animales silvestres, generalmente no presentan síntomas. La leptospira se elimina rápidamente de todos los tejidos, excepto del cerebro, los ojos y los riñones, donde sobrevive y se multiplica para luego eliminarse a través de la orina. La bacteria permanece en el huésped por semanas o meses y, en el caso de los roedores, puede reproducirse y ser eliminada durante toda la vida.

Una vez que es excretada viva por el huésped, sobrevive por semanas o meses en el agua y en el suelo. Tanto el ser humano como los animales adquieren la infección por contacto directo con agua contaminada, desde donde penetra en el cuerpo a través de erosiones o cortes en la piel y de las mucosas de ojos, nariz y boca. El ser humano también puede contraer la enfermedad por contacto directo con sangre, tejidos, órganos y orina de animales infectados. Aunque es infrecuente, es posible infectarse al ingerir agua o alimentos contaminados. La transmisión persona a persona es extremadamente rara.

Los roedores son los principales reservorios de la bacteria y, por lo tanto, los animales que la transmiten con mayor frecuencia al hombre. Las ratas, son reservorios del serovar icterohemorrhagiae, que provoca ictericia y causa una de las formas más graves de la enfermedad. Es por esta razón, que en la presente tesis se estudiará a fondo la dinámica de transmisión de la enfermedad en una población de roedores.

1.4. Antecedentes matemáticos aplicados a esta enfermedad

En un estudio que se realizó en una zona urbana de Brasil [1] se desarrolló un modelo matemático, en el cual se podía analizar el comportamiento de esta enfermedad. Se presentaron también sus principales fuentes de contagio de la enfermedad. Sin embargo, quedaron pendientes las preguntas, ¿cómo estimar los parámetros de transmisión? Y, ¿cómo mejorar el modelo en los reservorios de los roedores y en el ambiental?

1.5. Contenido de la tesis

En esta tesis se dio seguimiento al estudio del modelo basado en ecuaciones diferenciales para describir la dinámica de la propagación de la bacteria leptospira,

desarrollado en Brasil. Este modelo se puede utilizar para evaluar el efecto de la introducción de leptospiras sobre la dinámica de la transmisión de leptospirosis. En el Capítulo 2 se describe este modelo y se hace un primer análisis de estabilidad del sistema en un punto de equilibrio. Este análisis consiste en aplicar el método de Van den Driessche al sistema de ecuaciones y encontrar el número reproductivo básico (\mathcal{R}_0). Este número es quizás lo más importante en el estudio de una epidemia. Sabiendo el valor de \mathcal{R}_0 se puede concluir conceptos importantes sobre tendencias y comportamientos que tendrá una enfermedad infecciosa a largo plazo. Por ejemplo, si $\mathcal{R}_0 < 1$ entonces la enfermedad no provocará cambios drásticos en la población y la enfermedad desaparecerá, en contrario, si $\mathcal{R}_0 > 1$ decimos que la enfermedad se propagará en la población, provocando brotes epidémicos y quizás muertes de individuos. Sin embargo, es el análisis cualitativo de un sistema de ecuaciones diferenciales el que puede asegurar que el comportamiento de la dinámica de transmisión de la enfermedad infecciosa sea así para tiempos muy grandes.

En epidemiología los modelos matemáticos de interés son los modelos que son estables. En el Capítulo 3 se da la definición de estabilidad y se procede a verificarla para el sistema de la leptospirosis. Como este modelo es un sistema de ecuaciones diferenciales no lineal es prácticamente imposible encontrar la solución analítica del sistema, entonces se realiza un análisis cualitativo del modelo matemático que consiste en estudiar el comportamiento del sistema no lineal cerca de los puntos de equilibrio mediante el proceso de linearización. Después se aplican ciertos criterios que ayudan a la teoría cualitativa a concluir con la estabilidad del sistema, como lo es el criterio de Routh-Hurwitz y el método directo de Lyapunov.

Después del análisis cualitativo se realizan simulaciones del sistema queriendo comprobar los resultados del análisis cualitativo. Estas simulaciones se presentan en el Capítulo 4 intentando ejemplificar el comportamiento y tendencias que tendría la infección si se modifican las condiciones iniciales y los parámetros de transmisión del modelo.

En conclusión, el estudio de esta enfermedad es un avance más en epidemiología matemática, ya que, se suma a las demás enfermedades infecciosas ya estudiadas. Se conocen ahora (o se pueden conocer), mediante las simulaciones, como se va a comportar la población de reservorios si cambian algunos parámetros de transmisión, o bien, si cambian los tamaños de población y gracias al análisis cualitativo se garantiza que el comportamiento sería así cuando el tiempo sea muy grande. Sin embargo, en mi opinión, deben de existir otros modelos básicos e importantes en el estudio de la leptospirosis que necesitan ser replanteados o extendidos a las necesidades actuales. Sin duda alguna hay todavía mucho camino por recorrer y continuar con proyectos futuros en esta línea de investigación.

Capítulo 2

Modelo matemático de la leptospirosis

Una formulación matemática describe cuantitativamente un fenómeno físico. Si consideramos también las propiedades y características físicas del fenómeno, la interrelación y suposiciones que hay entre ellas obtenemos entonces un modelo matemático. En particular, un modelo matemático ayuda a dar un paso importante en el estudio de una enfermedad infecciosa como lo es la leptospirosis, a través del conjunto de ecuaciones diferenciales que lo componen. Utilizando softwares de computadora es muy posible simularlo. La relevancia de modelar la leptospirosis radica en que puede obtenerse nueva información de la que se tenía, comprender o interpretar hechos que no se tenían claros hasta entonces y de una mejor manera inferir tendencias o comportamientos que puede presentar esta enfermedad.

Una enfermedad infecciosa se estudia en varias áreas de la Ciencia, tal es el caso como, Ciencias de la Salud, Ciencias Ambientales, Biología, etc. Un parámetro de un modelo matemático es un elemento importante a tener en cuenta para la evaluación como para la comprensión del comportamiento de la enfermedad. Las variables son la representación de las diferentes posibilidades de un conjunto de datos; y estos datos en su origen pueden ser de tipo determinísticos o estocásticos.

En la necesidad de obtener información fundamental que nos ayude a comprender el comportamiento de la leptospirosis surge como resultado el sistema dinámico que a continuación se explica.

2.1. Compartimientos del modelo

Los sistemas dinámicos que modelan epidemias están basados en la división de la población huésped en un pequeño número de compartimientos, cada uno conteniendo individuos que son idénticos en términos de sus estados con respecto a la enfermedad en cuestión, en nuestro caso, la leptospirosis. En el siguiente sistema hay 4 compartimientos:

- Roedores Susceptibles (X), roedores que no tienen inmunidad al agente infeccioso, por lo tanto, pueden convertirse en infecciosos si se exponen.

- Roedores Infectados (Y), roedores quienes están actualmente infectados y pueden transmitir la infección a los roedores susceptibles con quienes tengan contacto.
- Leptospiras Transmisibles (L_T), bacterias en el medio ambiente que tienen la capacidad de contagiar individuos.
- Leptospiras no Transmisibles (L_{NT}), bacterias en el medio ambiente que no tienen la capacidad de contagiar individuos.

Se denotará el número de individuos en cada uno de estos compartimientos como X , Y y el número de bacterias por L_T y L_{NT} respectivamente. La población total de individuos es entonces $N = X + Y$ y de bacterias $L = L_T + L_{NT}$.

Teniendo compartimentada la población huésped y la de bacterias, ahora necesitamos un conjunto de ecuaciones que especifiquen como el tamaño de las poblaciones cambian en el tiempo.

El número de individuos en cada compartimiento deberá ser entero, por supuesto, pero si el tamaño de las poblaciones N y L son suficientemente grandes podemos tratar a X , Y , L_T y L_{NT} como variables continuas y expresar nuestro modelo en la forma de cómo cambian en términos de un sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}
\dot{X} &= b(X + (1 - v_1)Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] - v_2 \frac{XY}{X + Y} - v_3 X L_T - mX \\
\dot{Y} &= bv_1 Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3 X L_T - mY \\
\dot{L}_T &= \lambda Y + \varepsilon_2 L_{NT} - (\mu_1 + \varepsilon_1) L_T \\
\dot{L}_{NT} &= \varepsilon_1 L_T - (\mu_2 + \varepsilon_2) L_{NT}
\end{aligned} \tag{2.1.1}$$

La dinámica de este modelo se ilustra en la Figura 2.1.

Para lograr un mejor entendimiento del modelo de transmisión de la leptospirosis consideraremos a b como la tasa de nacimientos en una población. Sabemos también que en una población los individuos susceptibles pueden perder la vida sin intervención de las leptospiras, es decir, muerte natural. Esta tasa será denotada por m . Al momento de nacer algunas crías nacen ya infectadas, o bien, se infectan al mamar de un roedor infectado, esta proporción será denotada por v_1 . Naturalmente, los individuos de una población viven en el medio ambiente y tienen contacto sexual, por lo tanto, la tasa de transmisión sexual será v_2 y la tasa de transmisión ambiental será v_3 . Una vez ya infectado un individuo tiene la capacidad de contagiar a la población mediante la cantidad de leptospiras (λ) que éste arroje. Esas leptospiras arrojadas por un individuo infectado están en constante movimiento, en el sentido de que pasan de ser leptospiras transmisibles a no transmisibles a una tasa ε_1 y de no transmisibles a transmisibles a una tasa ε_2 . Estas leptospiras, sin embargo, si no logran hospedarse en un individuo mueren en el medio ambiente a una tasa μ_1 , no obstante, pueden sobrevivir por meses si se encuentran en condiciones cálidas y húmedas, pero aún así, mueren a una tasa μ_2 . Finalmente, la capacidad de carga o persistencia, K , representa el número de individuos que puede soportar una población sin sufrir un impacto negativo, es decir, en la primer ecuación del modelo (2.1.1)

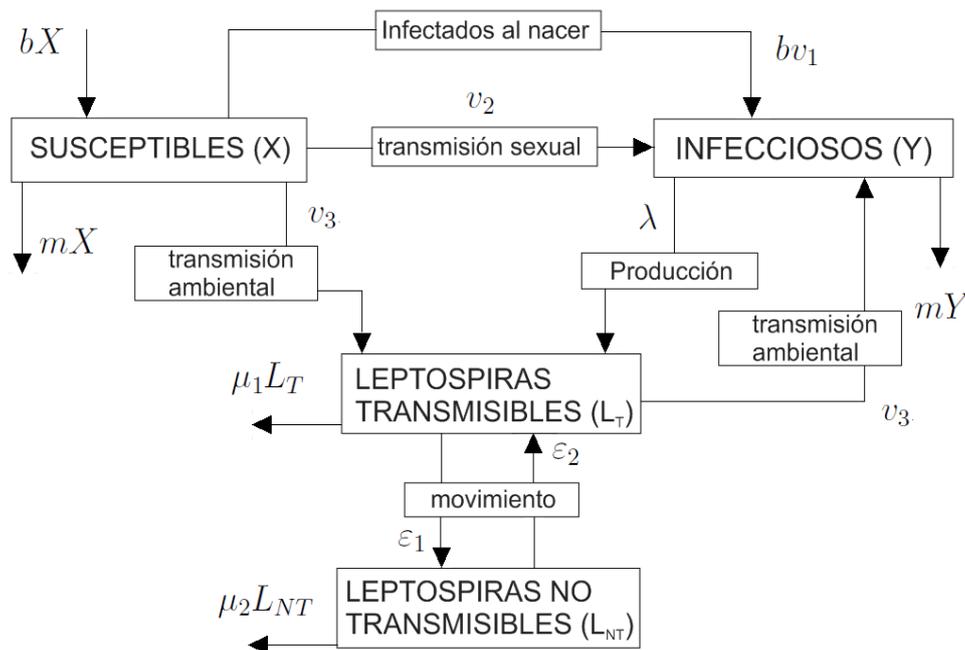


Figura 2.1: Diagrama de los compartimientos del modelo de la leptospirosis.

se puede ver que el término $\frac{b(X+(1-v_1)Y)(X+Y)}{K}$ frena el crecimiento de la población susceptible y cuando se alcanza el número de individuos tal que $X + Y = K$, el crecimiento se anula.

Teniendo representado el modelo matemático que describe el comportamiento de la leptospirosis nos preocuparemos en los puntos más explicativos del sistema, es decir, en los puntos que nos den información relevante del modelo. Estos son los puntos de equilibrio del sistema y lo interesante de ellos es precisamente conocer la estabilidad de ellos como lo muestran las siguientes definiciones.

Definición 2.1. Un punto de equilibrio ξ_0 de (2.1.1) se dice ser *estable* si para cada $\epsilon > 0$ podemos encontrar un $\delta > 0$ (dependiente de ϵ) tal que si $\psi(t)$ es cualquier solución de (2.1.1) teniendo $\|\psi(t_0) - \xi_0\| < \delta$, entonces la solución $\psi(t)$ existe para toda $t \geq t_0$ y $\|\psi(t) - \xi_0\| < \epsilon$ para $t \geq t_0$.

Definición 2.2. Un punto de equilibrio ξ_0 de (2.1.1) se dice ser *asintóticamente estable* si es estable y existe un número $\delta_0 > 0$ tal que si $\psi(t)$ es cualquier solución de (2.1.1) teniendo $\|\psi(t_0) - \xi_0\| < \delta_0$, entonces

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \psi(t) = \xi_0.$$

Además, decimos que el punto de equilibrio es *inestable* si no es estable. Es importante tener presente estas definiciones, pues ayudarán en la comprensión de las conclusiones de este capítulo.

2.2. Un modelo general para los compartimientos epidémicos en una población heterogénea

Consideremos una población heterogénea en la cual los individuos son distinguibles por el estado de infección, pero pueden ser agrupados en compartimientos homogéneos. Sea $\xi_i \geq 0$ el número de individuos en cada compartimiento i . Para poder identificar de manera más sencilla los compartimientos relacionados con la infección denotaremos los primeros m compartimientos como los compartimientos que contengan individuos infectados. La distinción entre los compartimientos infectados y no infectados tiene que ser determinada por la interpretación epidemiológica del modelo y no puede ser deducida por la estructura de las ecuaciones solas.

El número reproductivo básico, denotado por \mathcal{R}_0 , es el número esperado de casos nuevos que produciría una persona infectada durante su periodo de contagio en una población de personas susceptibles a la enfermedad, es decir, sin resistencia específica frente a ese patógeno. No tiene en cuenta los casos secundarios no infecciosos ni los producidos por casos secundarios.

Los factores que influyen en el número reproductivo básico son:

- Duración del periodo de infección.
- Probabilidad de transmisión, que influye en la tasa de contagio.
- Contactos de la persona contagiada en un periodo de tiempo determinado, que influye en la tasa de contagio.
- Probabilidad de que un sujeto infectado sea contagioso (influye en la tasa de contagio).

El número reproductivo básico no puede ser determinado solo por la estructura del modelo matemático, pero depende de la definición de los compartimientos infectados y no infectados. Definamos \mathbf{X}_S para ser el conjunto de todos los estados libres de la enfermedad. Es decir,

$$\mathbf{X}_S = \{ \xi \mid \xi_i = 0 \quad \forall i \leq m \}$$

Para calcular \mathcal{R}_0 es importante distinguir nuevas infecciones de todos los otros cambios en la población. Por tal motivo, tenemos la necesidad de definir una matriz, cuyas entradas describan los movimientos de transmisión del modelo. Entonces, se aplicará el método de Van den Driessche. Este método consiste en definir, a partir del modelo dado, dos nuevas funciones \mathcal{F} y \mathcal{V} que representan las tasas de nueva infección y transferencia de individuos dentro y fuera de los compartimientos, respectivamente. Entonces, haciendo algunos cálculos obtener la llamada matriz de siguiente generación, en la cual, podremos encontrar el valor del número reproductivo básico como el radio espectral de esta matriz.

2.3. Método de Van den Driessche

El método de Van den Driessche [5] es un algoritmo para encontrar el número reproductivo básico. Este define el modelo en nuevas funciones para facilitar los cálculos y resultados.

Sean \mathcal{F}_i la tasa de aparición de nuevas infecciones en el compartimiento i , \mathcal{V}_i^+ la tasa de transferencia de individuos dentro del compartimiento i por todos los otros medios y \mathcal{V}_i^- la tasa de transferencia de individuos afuera del compartimiento i . Asumiendo que cada una de estas funciones es continuamente diferenciable al menos dos veces en cada variable, obtenemos el modelo de transmisión de la enfermedad infecciosa que consiste de las condiciones iniciales no negativas junto con el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\dot{\xi} = f_i(\xi) = \mathcal{F}_i(\xi) - \mathcal{V}_i(\xi), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.3.1)$$

donde $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ y las funciones f_i satisfacen las 5 propiedades que se definen a continuación.

Como cada función representa una transferencia directa de individuos, ellas son todas no-negativas. Esto es justamente la primer propiedad.

(P1) si $\xi \geq 0$, entonces $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$ para $i = 1, 2, \dots, n$.

Luego, si un compartimiento es vacío, entonces no puede haber transferencia de individuos afuera del compartimiento por muerte, infección, ni por algún otro medio, llegamos así a la segunda propiedad.

(P2) si $\xi_i = 0$ entonces $\mathcal{V}_i^- = 0$. En particular, si $\xi_i \in \mathbf{X}_S$ entonces $\mathcal{V}_i^- = 0 \quad \forall i$.

La siguiente propiedad surge del simple hecho de que la incidencia de la infección para un compartimiento no infectado es cero.

(P3) $\mathcal{F}_i = 0$ si $i > m$.

Cuando la población está libre de la enfermedad permanecerá así en el transcurso del tiempo. Es decir, no hay inmigración de infecciosos.

(P4) si $\xi \in \mathbf{X}_S$ entonces $\mathcal{F}_i(\xi) = 0$ y $\mathcal{V}_i^+(\xi) = 0 \quad \forall i$.

La proposición (P5) está basada sobre las derivadas de f cerca del punto de equilibrio. Si la población permanece cerca del punto de equilibrio, ξ_0 , (es decir, si la introducción de un nuevo individuo infeccioso no resulta una epidemia) entonces la población regresará al punto de equilibrio de acuerdo al sistema linearizado

$$\dot{\xi} = Df(\xi_0)(\xi - \xi_0) \quad (2.3.2)$$

donde $Df(\xi_0)$ es la derivada $[\partial f_i / \partial \xi_j]$ evaluada en ξ_0 .

(P5) si $\mathcal{F}_i(\xi)$ se iguala a cero, entonces todos los eigenvalores de $Df(\xi_0)$ tienen parte real negativa.

Las 5 propiedades anteriores nos permiten particionar la matriz $Df(\xi_0)$ como se muestra en el siguiente lemma.

Lemma 2.1. Si ξ_0 es un punto de equilibrio de (2.1.1) y $f_i(\xi)$ satisface (P1)-(P5), entonces las derivadas $D\mathcal{F}(\xi_0)$ y $D\mathcal{V}(\xi_0)$ son particionadas como

$$D\mathcal{F}(\xi_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(\xi_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

donde F y V son matrices de $m \times m$ definidas por

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial \xi_j}(\xi_0) \right] \quad y \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial \xi_j}(\xi_0) \right] \quad \text{con } 1 \leq i, j \leq m.$$

Además, F es no-negativa, V es una matriz no singular y todos los eigenvalores de J_4 tienen parte real positiva.

Demostración:

Sea $\xi_0 \in \mathbf{X}_S$ un punto de equilibrio libre de enfermedad. Recordando las propiedades (P3) y (P4) tenemos que $\mathcal{F}_i = 0$ si $i > m$, además $\mathcal{F}_i(\xi) = 0$ y $\mathcal{V}_i^+(\xi) = 0$, $\forall i$ si $\xi \in \mathbf{X}_S$. Entonces

$$\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial \xi_j}(\xi_0) = 0, \quad \text{si } i > m \text{ o } j > m_j$$

de la misma forma, por la propiedad (P2) y (P4) tenemos que si $\xi_i = 0$ entonces $\mathcal{V}_i^- = 0$, en particular, si $\xi_i \in \mathbf{X}_S$ entonces $\mathcal{V}_i^- = 0$, $\forall i$. Además, $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ y si $\xi \in \mathbf{X}_S$ se cumple que $\mathcal{V}_i(\xi) = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+ = 0$ para $i \leq m$.

Por lo tanto, $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial \xi_j}(\xi_0) = 0$ para $i \leq m$ y $j > m$. De esta manera concluimos que $D\mathcal{F}(\xi_0)$ y $D\mathcal{V}(\xi_0)$ se pueden escribir como

$$D\mathcal{F}(\xi_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad y \quad D\mathcal{V}(\xi_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

para algunas matrices J_3 y J_4 .

Luego, por la propiedad (P1), si $\xi \geq 0$ entonces $\mathcal{F}_i \geq 0$, $\forall i$ y por (P4), $\mathcal{F}_i(\xi) = 0$, $\forall i$ y $\xi \in \mathbf{X}_S$. Esto implica que \mathcal{F} es no-negativa.

Así, sólo falta verificar que \mathcal{V} sea una matriz no singular y que todos los eigenvalores de J_4 tengan parte real positiva. Para esto, sean e_j vectores de la base euclidiana, es decir, e_j es la j -ésima columna de la matriz identidad. Entonces, para $j = 1, 2, \dots, m$ tenemos

$$\left(\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial \xi_j} \right) (\xi_0) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \left(\frac{\mathcal{V}_i(\xi_0 + he_j) - \mathcal{V}_i(\xi_0)}{h} \right).$$

Notemos que si ξ_0 es un punto de equilibrio libre de enfermedad entonces, nuevamente por la propiedad (P2) y (P4), $\mathcal{V}_i(\xi_0) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$ y, si $i \neq j$ entonces el i -ésimo componente de $\xi_0 + he_j = 0$ y $\mathcal{V}_i(\xi_0 + he_j) \leq 0$, gracias a la propiedad (P1) y (P2). Por lo tanto, $\partial \mathcal{V}_i / \partial \xi_j \leq 0$ para $i \leq m$ y $j \neq i$. Finalmente, por (P5), todos los eigenvalores de V tienen parte real positiva. Estas dos condiciones implican que V es una matriz no singular. También, por la propiedad (P5) implica que los eigenvalores de J_4 tengan parte real positiva. \square

2.4. El número reproductivo básico

El número reproductivo básico, denotado por \mathcal{R}_0 , es el “número esperado de casos secundarios producidos, en una población completamente susceptible, por un individuo infectado”. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces, en promedio, un individuo infectado produce menos de un nuevo individuo infectado sobre el tiempo que dure su periodo infección, y la infección no se propaga, es decir, no crece y puede llegar a erradicarse. Contrariamente, si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces cada individuo infectado produce, en promedio, más de una nueva infección. Se dice entonces, que la enfermedad puede invadir la población.

El número reproductivo básico puede ser definido, más generalmente, como el número de nuevas infecciones producidas por un individuo infeccioso en una población libre de enfermedad.

Entonces, podemos calcular \mathcal{R}_0 para el sistema de la leptospirosis mediante los eigenvalores de la matriz de siguiente generación. Para definir esta matriz, recordemos que la matriz F es no-negativa y V es no-singular, esto implica que V^{-1} es no-negativa y, así, también lo será la matriz FV^{-1} .

Para interpretar los coeficiente de FV^{-1} y desarrollar una significativa definición de \mathcal{R}_0 , consideremos el destino de un individuo infectado introducido en el compartimiento k de una población libre de enfermedad. El coeficiente (j, k) de V^{-1} es la longitud de tiempo promedio que este individuo pasa en el compartimiento j durante su tiempo de vida, asumiendo que la población permanece cerca del punto de equilibrio libre de enfermedad y salvo reinfección. El coeficiente (i, j) de F es la tasa a la cual los individuos infectados en el compartimiento j producen nuevas infecciones en el compartimiento i . Por lo tanto, el coeficiente (i, k) de FV^{-1} es el número esperado de nuevas infecciones en el compartimiento i producida por un individuo infectado originalmente introducido en el compartimiento k . Esta matriz, en epidemiología, es un método usado para calcular el número reproductivo básico en modelos de compartimientos de enfermedades infecciosas. Este método fue introducido por Diekmann y a la matriz FV^{-1} se le denominó *matriz de siguiente generación*, de donde

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) \quad (2.4.1)$$

y $\rho(A)$ denota el *radio espectral* (descrito en la siguiente definición) de la matriz A .

Definición 2.3. Si $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ son eigenvalores de la matriz $A \in M^{n \times n}$, entonces el radio espectral es

$$\rho(A) = \text{máx}\{|\lambda_1|, |\lambda_2|, \dots, |\lambda_n|\}.$$

Además de las definiciones 2.1 y 2.2 podemos definir más específicamente la estabilidad de un sistema de ecuaciones diferenciales en un punto de equilibrio, y esto se deriva, de hecho, de los eigenvalores de la matriz de siguiente generación como lo dice la siguiente definición.

Definición 2.4. El punto de equilibrio, ξ_0 , es localmente asintóticamente estable si todos los eigenvalores de la matriz $Df(\xi_0)$ tienen parte real negativa e inestable si cualquier eigenvalor de $Df(\xi_0)$ tiene parte real positiva. Por el Lemma 1, los eigenvalores de $Df(\xi_0)$ pueden ser particionados dentro de dos conjuntos correspondientes

a los compartimientos infectados y no infectados. Esos dos conjuntos son los eigenvalores de $F - V$ y de $-J_4$. Recordando que por el Lemma 1, los eigenvalores de $-J_4$ tienen todos parte real negativa, entonces la estabilidad del punto de equilibrio libre de infección sería determinada por los eigenvalores de $F - V$.

2.5. Método de Van den Driessche aplicado al modelo de la leptospirosis

Aplicaremos el Lemma 2.1 al sistema (2.1.1), en el cual, definiremos $\dot{Y} = f_1(\xi)$, $\dot{L}_T = f_2(\xi)$, $\dot{L}_{NT} = f_3(\xi)$ y $\dot{X} = f_4(\xi)$, con $\xi = (X, Y, L_T, L_{NT})$ para obtener el siguiente sistema

$$\begin{aligned} f_1(\xi) &= bv_1Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3XL_T - mY \\ f_2(\xi) &= \lambda Y + \varepsilon_2L_{NT} - (\mu_1 + \varepsilon_1)L_T \\ f_3(\xi) &= \varepsilon_1L_T - (\mu_2 + \varepsilon_2)L_{NT} \\ f_4(\xi) &= b(X + (1 - v_1)Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] - v_2 \frac{XY}{X + Y} - v_3XL_T - mX \end{aligned}$$

Entonces, la progresión a través de los estados de la enfermedad está modelada por las ecuaciones diferenciales $\dot{\xi} = -\mathcal{V}(t)$. Por lo tanto, la tasa de aparición de nuevas infecciones \mathcal{F} y la tasa de transferencia de individuos \mathcal{V} quedan representados por

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} bv_1Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3XL_T \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} y$$

$$\mathcal{V} = \begin{pmatrix} mY \\ -\lambda Y - \varepsilon_2L_{NT} + (\mu_1 + \varepsilon_1)L_T \\ -\varepsilon_1L_T + (\mu_2 + \varepsilon_2)L_{NT} \\ -b(X + (1 - v_1)Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3XL_T + mX \end{pmatrix}$$

respectivamente. Y tales funciones satisfacen las propiedades (P1)-(P5). Los compartimientos infectados son Y , L_T y L_{NT} , así que $m = 3$. Una solución de equilibrio con $Y = L_T = L_{NT} = 0$ tiene la forma $\xi_0 = (0, 0, 0, X_0)$, donde X_0 es la solución positiva de $\frac{b}{K}X_0(K - X_0) = mX_0$. Si $X_0 = K \left[1 - \frac{m}{b} \right]$ entonces

$$F = \begin{pmatrix} mv_1 + v_2 & v_3K \left(1 - \frac{m}{b} \right) & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} m & 0 & 0 \\ -\lambda & \mu_1 + \varepsilon_1 & -\varepsilon_2 \\ 0 & -\varepsilon_1 & \mu_2 + \varepsilon_2 \end{pmatrix},$$

de donde obtenemos, por el Lemma anterior, que V es una matriz no singular, por lo tanto,

$$|V| = m[\mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1] \neq 0$$

entonces existe V^{-1} , la cual, tiene la siguiente forma

$$V^{-1} = \frac{1}{|V|} \text{adj}(V)^t,$$

donde $\text{adj}(V)^t =$

$$\begin{pmatrix} \mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1 & 0 & 0 \\ \lambda(\mu_2 + \varepsilon_2) & m(\mu_2 + \varepsilon_2) & m\varepsilon_2 \\ \lambda\varepsilon_1 & m\varepsilon_1 & m(\mu_1 + \varepsilon_1) \end{pmatrix}.$$

El elemento (i, j) de V^{-1} es el tiempo esperado que pasa un individuo sobre el curso de su infección en el compartimiento i cuando inicialmente estaba en el compartimiento j .

Entonces, la matriz de siguiente generación es

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{mv_1+v_2}{m} + \frac{Kv_3\lambda(1-\frac{m}{b})(\mu_2+\varepsilon_2)}{m[\mu_1\mu_2+\mu_1\varepsilon_2+\mu_2\varepsilon_1]} & \frac{Kv_3(1-\frac{m}{b})(\mu_2+\varepsilon_2)}{\mu_1\mu_2+\mu_1\varepsilon_2+\mu_2\varepsilon_1} & \frac{Kv_3\varepsilon_2(1-\frac{m}{b})}{\mu_1\mu_2+\mu_1\varepsilon_2+\mu_2\varepsilon_1} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Luego, por la fórmula de la ecuación (2.4.1) encontramos el número reproductivo básico para el modelo de la leptospirosis

$$\mathcal{R}_0 = \frac{mv_1 + v_2}{m} + \frac{Kv_3\lambda(1 - \frac{m}{b})(\mu_2 + \varepsilon_2)}{m(\mu_1 + \varepsilon_1)(\mu_2 + \varepsilon_2) - m\varepsilon_1\varepsilon_2}$$

Si $\mathcal{R}_0 < 1$, el sistema tiene solamente el punto de equilibrio libre de enfermedad, y éste es asintóticamente estable, es decir, que cada solución se aproxima al punto de equilibrio libre de enfermedad. Entonces, decimos que la enfermedad morirá. Inversamente, si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces el punto de equilibrio libre de enfermedad es inestable, pero existe un punto de equilibrio de infección endémica que es asintóticamente estable. Decimos entonces que la enfermedad será endémica.

El modelo sin la transmisión ambiental ($v_3 = 0$) es un modelo más sencillo con $\mathcal{R}_0 = \frac{mv_1+v_2}{m}$. La interpretación de \mathcal{R}_0 para este caso es más simple. Solamente un porcentaje v_1 y una fracción $\frac{v_2}{m}$ de roedores susceptibles (X) progresan al compartimiento infeccioso (Y).

Capítulo 3

Análisis Cualitativo del Sistema

Cuando se trabaja con un sistema de ecuaciones diferenciales no lineal, por lo general, es prácticamente imposible encontrar su solución explícita, por lo que nuestra única ayuda son las técnicas cualitativas y los métodos numéricos. El análisis cualitativo de un sistema de ecuaciones diferenciales es mucho más complicado que el de una ecuación. En este capítulo emplearemos lo que se denomina teoría cualitativa en un sistema de ecuaciones diferenciales. El objetivo es adquirir familiaridad con los diagramas de fases (en nuestro caso, con el sistema autónomo del modelo de la leptospirosis), describir algunas técnicas generales para el análisis de la estabilidad, en general, realizar un estudio cualitativo del sistema.

Cuando se trata un sistema de ecuaciones diferenciales puede interesar, incluso más que conocer las soluciones explícitas de las ecuaciones, poder analizar sus propiedades cualitativas, tales como la periodicidad, el comportamiento cuando crece la variable independiente, a la que en este capítulo suponemos como el tiempo.

Es de sumo interés considerar que ocurre cuando en un sistema las ecuaciones son no lineales. Entonces aparecen fenómenos nuevos de gran relevancia, los sistemas dinámicos. Estos pueden modelarse en general mediante sistemas no lineales. Uno de los procesos que permiten su estudio es *linealizar el sistema*, es decir, encontrar un sistema lineal que se le aproxime en el entorno de un punto y que permita predecir el comportamiento de las soluciones del sistema no lineal cerca de dicho punto.

3.1. Puntos de equilibrio

La **teoría de estabilidad** estudia la estabilidad de las soluciones de ecuaciones diferenciales y sistemas dinámicos, es decir, examina cómo difieren las soluciones bajo pequeñas modificaciones de las condiciones iniciales.

La estabilidad es muy importante en física y ciencias aplicadas. En particular, en los problemas prácticos las condiciones iniciales nunca se conocen con toda precisión, y la predictibilidad requiere que pequeñas desviaciones iniciales no generen comportamientos cualitativamente muy diferentes a corto plazo.

Una *solución estacionaria*, o *punto de equilibrio* de la ecuación (2.1.1) es una solución que verifique $F(\bar{\xi}) = 0$ para cualquier valor real.

El hecho de que ξ_0 sea un punto de equilibrio significa que, si la población inicial de roedores es ξ_0 , entonces se mantendrá en este valor en el futuro. La cuestión

es, ¿qué sucedería si en vez de valer exactamente ξ_0 el valor inicial de la población solo fuera cercano a ξ_0 ? Podría suceder que el modelo que estamos considerando sufra una alteración en un cierto momento (por ejemplo, una inundación, un ciclón o algún otro fenómeno natural), y se quiere saber si después de esta perturbación la población volverá a estabilizarse en el valor ξ_0 o, en cambio, si tomará otro rumbo completamente distinto.

Esto nos daría una idea de como se están moviendo las leptospiras a través del tiempo. Procedemos entonces a calcular los puntos de equilibrio.

3.1.1. Punto de equilibrio libre de enfermedad

Establecemos este punto de equilibrio cuando la enfermedad está inmune. Es decir, cuando no hay leptospiras transmisibles ($LT = 0$) ni no transmisibles ($LNT = 0$). Esto implica que no hay roedores infecciosos ($Y = 0$).

Consideremos el sistema autónomo (2.1.1). Encontraremos el punto de equilibrio libre de enfermedad resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales que resulta al igualar cada ecuación a cero y sustituyendo el valor de 0 para todas las variables, excepto para X . Esto es,

$$bX \left[\frac{K - X}{K} \right] - mX = 0,$$

donde si $X \neq 0$ la solución es

$$X^* = K \left[1 - \frac{m}{b} \right],$$

y notemos que si $X = 0$ obtenemos el punto de equilibrio trivial.

De esta forma, hemos encontrado el punto de equilibrio libre de enfermedad que denotaremos por

$$E_1^* = \left(K \left[1 - \frac{m}{b} \right], 0, 0, 0 \right). \quad (3.1.1)$$

Nuestro objetivo es estudiar el comportamiento de las soluciones cerca de los puntos de equilibrio, es decir, linearizar el sistema cerca de E^* pero, esto se analizará en la sección 3.2.2.

3.1.2. Punto de equilibrio de infección endémica

Establecemos este punto de equilibrio cuando la enfermedad está activa. Es decir, cuando hay leptospiras transmisibles ($LT \neq 0$), por consiguiente, hay leptospiras no transmisibles ($LNT \neq 0$) y, así, hay roedores infectados ($Y \neq 0$).

Nuevamente consideremos el sistema (2.1.1). Encontraremos el punto de equilibrio de infección endémica resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales que resulta al igualar cada ecuación a cero y cambiando el nombre de las variables por

su expresión de punto de equilibrio. Esto es,

$$b(X + (1 - v_1)Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] - v_2 \frac{XY}{X + Y} - v_3 X L_T - mX = 0 \quad (3.1.2)$$

$$bv_1 Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3 X L_T - mY = 0 \quad (3.1.3)$$

$$\lambda Y + \varepsilon_2 L_{NT} - (\mu_1 + \varepsilon_1) L_T = 0 \quad (3.1.4)$$

$$\varepsilon_1 L_T - (\mu_2 + \varepsilon_2) L_{NT} = 0 \quad (3.1.5)$$

de la ecuación (3.1.5) despejamos L_{NT} , lo sustituimos en la (3.1.4) y despejamos L_T , esto es

$$\begin{aligned} \lambda Y + \varepsilon_2 \left(\frac{\varepsilon_1 L_T}{\mu_2 + \varepsilon_2} \right) - (\mu_1 + \varepsilon_1) L_T &= 0 \\ \Rightarrow \lambda Y + \left[\varepsilon_2 \left(\frac{\varepsilon_1}{\mu_2 + \varepsilon_2} \right) - (\mu_1 + \varepsilon_1) \right] L_T &= 0 \\ L_T &= \frac{-\lambda Y}{\frac{\varepsilon_1 \varepsilon_2}{\mu_2 + \varepsilon_2} - (\mu_1 + \varepsilon_1)}. \end{aligned}$$

Ahora definamos a c como

$$c := \frac{-\lambda}{\frac{\varepsilon_1 \varepsilon_2}{\mu_2 + \varepsilon_2} - (\mu_1 + \varepsilon_1)}$$

$$\Rightarrow L_T = cY \quad (3.1.6)$$

$$\Rightarrow L_{NT} = \frac{\varepsilon_1}{\mu_2 + \varepsilon_2} c L_T, \text{ si } d := \frac{\varepsilon_1}{\mu_2 + \varepsilon_2} c$$

$$\Rightarrow L_{NT} = d L_T \quad (3.1.7)$$

Notemos que L_T es proporcional a Y , además, hemos encontrado una restricción en nuestros parámetros, pues como la enfermedad está activa, quiere decir que hay incidencias entonces $L_T, Y > 0$ y como $L_T = cY \Rightarrow cY > 0 \Rightarrow c > 0$, luego $c > 0 \Rightarrow$

$$\frac{\varepsilon_1 \varepsilon_2}{\mu_2 + \varepsilon_2} - (\mu_1 + \varepsilon_1) < 0 \quad \Rightarrow \quad \frac{\varepsilon_1 \varepsilon_2}{\mu_2 + \varepsilon_2} < \mu_1 + \varepsilon_1$$

pues λ también es positiva. Entonces, si sustituimos (3.1.6) en (3.1.2) y (3.1.3) obtenemos el siguiente sistema con sólo 2 ecuaciones que depende sólo de X y Y

$$b(X + (1 - v_1)Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] - v_2 \frac{XY}{X + Y} - cv_3 XY - mX = 0 \quad (3.1.8)$$

$$bv_1 Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + cv_3 XY - mY = 0 \quad (3.1.9)$$

Este sistema es obviamente no lineal, es por eso que emplear técnicas de solución para sistemas de ecuaciones lineales, como el método de sustituir, método de

suma y resta, etc, no son de gran ayuda. Para resolver el sistema (3.1.8), (3.1.9) no lineal, se utilizó el software Mathematica 10.0, este programa resuelve los sistemas de ecuaciones no lineales mediante el método numérico más apropiado.

Se obtuvo entonces la siguiente expresión para X^* y Y^* .

$$X^* = \frac{Km(v_1 - 1)(b - m)(\mu_1\varepsilon_2 + \mu_2(\mu_1 + \varepsilon_1))}{K\lambda v_3(b - m)(\mu_2 + \varepsilon_2) + bv_2(\mu_1\varepsilon_2 + \mu_2(\mu_1 + \varepsilon_1))}$$

$$Y^* = \frac{K(b - m)(K\lambda v_3(b - m)(\mu_2 + \varepsilon_2) + b(m(v_1 - 1) + v_2)(\mu_1\varepsilon_2 + \mu_2(\mu_1 + \varepsilon_1)))}{b(K\lambda v_3(b - m)(\mu_2 + \varepsilon_2) + bv_2(\mu_1\varepsilon_2 + \mu_2(\mu_1 + \varepsilon_1)))}$$

Y encontramos el valor de L_T^* y L_{NT}^* sustituyendo simplemente en (3.1.6) y (3.1.7), esto es

$$L_T^* = \frac{\lambda(\mu_2 + \varepsilon_2)}{\mu_1\varepsilon_2 + \mu_2(\mu_1 + \varepsilon_1)} Y^*$$

$$L_{NT}^* = \frac{\varepsilon_1}{\mu_2 + \varepsilon_2} L_T^*.$$

El punto de equilibrio de infección endémica queda entonces representado por:

$$E_2^* = (X^*, Y^*, L_T^*, L_{NT}^*). \quad (3.1.10)$$

Los puntos de equilibrio se corresponden con las soluciones de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales. Es por eso que su condición de atraer o repeler proporciona información sobre la estabilidad del sistema.

En muchos problemas, más que cálculos cuantitativos puntuales, lo que interesa es el comportamiento cualitativo de las soluciones en términos de las condiciones iniciales o de valores de los parámetros. Saber que una solución es creciente, que es cóncava o que tiene un límite en el infinito puede ser de ayuda en el entendimiento de un modelo. Ocurre, que bajo ciertas circunstancias, podemos obtener tal información sin resolver explícitamente el sistema de ecuaciones diferenciales.

3.2. Linealización

La *linealización* es el proceso de encontrar una aproximación lineal a una función en un punto dado. Linealizar una función no lineal $f(x)$ significa reemplazarla por otra función lineal $\bar{f}(x)$. Usualmente esta aproximación se realiza alrededor de un punto tal como se muestra en la Figura 3.1. En el estudio de los sistemas dinámicos, la linealización es un método para estudiar la estabilidad local de un punto de equilibrio de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales. Este método se utiliza en varios campos tales como la ingeniería, física, biología, química, ecología, etc.

Como se observa en la Figura 3.1, la linealización sólo es válida en el interior de una región. En términos generales no podemos decir de que tamaño es la región donde es válida la linealización; lo único que podemos decir es que es pequeña.

3.2.1. Procedimiento de linealización

Nuevamente consideremos el sistema no lineal dinámico (2.1.1), el cual podemos escribir en forma vectorial

$$\frac{d\xi}{dt} = f(\xi) \quad (3.2.1)$$

$$\text{donde } \xi = (X, Y, L_T, L_{NT}) \text{ y } f(\xi) = \begin{pmatrix} f_1(\xi) \\ f_2(\xi) \\ f_3(\xi) \\ f_4(\xi) \end{pmatrix}.$$

Aproximaremos este sistema no lineal por un sistema lineal alrededor de E^* , un punto de equilibrio del sistema (2.1.1). Expandiendo el lado derecho de las ecuaciones del sistema (2.1.1) en series de Taylor alrededor de $E^* = (X^*, Y^*, L_T^*, L_{NT}^*)$ tenemos

$$\begin{aligned} f_1 &\approx f_1(E^*) + \left(\frac{\partial f_1}{\partial X}\right)_{E^*} (X - X^*) + \left(\frac{\partial f_1}{\partial Y}\right)_{E^*} (Y - Y^*) + \\ &\quad \left(\frac{\partial f_1}{\partial L_T}\right)_{E^*} (L_T - L_T^*) + \left(\frac{\partial f_1}{\partial L_{NT}}\right)_{E^*} (L_{NT} - L_{NT}^*) + T.O.S. \\ &\quad \cdot \\ &\quad \cdot \\ &\quad \cdot \\ f_4 &\approx f_4(E^*) + \left(\frac{\partial f_4}{\partial X}\right)_{E^*} (X - X^*) + \left(\frac{\partial f_4}{\partial Y}\right)_{E^*} (Y - Y^*) + \\ &\quad \left(\frac{\partial f_4}{\partial L_T}\right)_{E^*} (L_T - L_T^*) + \left(\frac{\partial f_4}{\partial L_{NT}}\right)_{E^*} (L_{NT} - L_{NT}^*) + T.O.S. \end{aligned}$$

entonces podemos reescribir el sistema original como:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \frac{d(X - X^*)}{dt} = \frac{d\bar{X}}{dt} = f_1(X, Y, L_T, L_{NT}) \\ &\quad \cdot \\ &\quad \cdot \\ &\quad \cdot \\ \frac{dL_{NT}}{dt} &= \frac{d(L_{NT} - L_{NT}^*)}{dt} = \frac{d\bar{L}_{NT}}{dt} = f_4(X, Y, L_T, L_{NT}). \end{aligned}$$

El anterior sistema se puede escribir en notación matricial de la siguiente forma:

$$\frac{d\bar{\xi}}{dt} = A\bar{\xi}$$

donde

$$\frac{d\bar{\xi}}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{d\bar{X}}{dt} \\ \frac{d\bar{Y}}{dt} \\ \frac{d\bar{L}_T}{dt} \\ \frac{d\bar{L}_{NT}}{dt} \end{bmatrix}, \quad \bar{\xi} = \begin{bmatrix} \bar{X} \\ \bar{Y} \\ \bar{L}_T \\ \bar{L}_{NT} \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad A = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial f_1}{\partial X}\right)_{E^*} & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_1}{\partial L_{NT}}\right)_{E^*} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \left(\frac{\partial f_4}{\partial X}\right)_{E^*} & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_4}{\partial L_{NT}}\right)_{E^*} \end{bmatrix}$$

La matriz A de 4×4 de las derivadas parciales se llama *matriz Jacobiana* del sistema evaluada en E^* .

En consecuencia, el **sistema linealizado** en E^* es

$$\begin{bmatrix} \frac{d\bar{X}}{dt} \\ \frac{d\bar{Y}}{dt} \\ \frac{d\bar{L}_T}{dt} \\ \frac{d\bar{L}_{NT}}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial f_1}{\partial X}\right)_{E^*} & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_1}{\partial L_{NT}}\right)_{E^*} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \left(\frac{\partial f_4}{\partial X}\right)_{E^*} & \cdot & \cdot & \left(\frac{\partial f_4}{\partial L_{NT}}\right)_{E^*} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{X} \\ \bar{Y} \\ \bar{L}_T \\ \bar{L}_{NT} \end{bmatrix} \quad (3.2.2)$$

Usamos este sistema de linealización para estudiar el comportamiento de las soluciones del sistema no lineal (2.1.1) cerca de los puntos de equilibrio. En lo que sigue, obtendremos el sistema linealizado evaluado en los puntos de equilibrio libre de infección y de infección endémica para estudiar su estabilidad.

3.2.2. Linelización en el punto de equilibrio libre de enfermedad

Recordando que en nuestro modelo de la leptospirosis el punto de equilibrio libre de enfermedad tiene la forma $E_1^* = (K(1 - \frac{m}{b}), 0, 0, 0)$, entonces la matriz Jacobiana, J , evaluada en el punto de equilibrio libre de enfermedad es

$$J(E_1^*) = \begin{bmatrix} m - b & -b + m(2 - v_1) - v_2 & -v_3K(1 - \frac{m}{b}) & 0 \\ 0 & m(v_1 - 1) + v_2 & v_3K(1 - \frac{m}{b}) & 0 \\ 0 & \lambda & -(\mu_1 + \varepsilon_1) & \varepsilon_2 \\ 0 & 0 & \varepsilon_1 & -(\mu_2 + \varepsilon_2) \end{bmatrix}$$

de esta manera, se obtiene el sistema linealizado en E_1^*

$$\begin{bmatrix} \frac{d\bar{X}}{dt} \\ \frac{d\bar{Y}}{dt} \\ \frac{d\bar{L}_T}{dt} \\ \frac{d\bar{L}_{NT}}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} m - b & -b + m(2 - v_1) - v_2 & -v_3K(1 - \frac{m}{b}) & 0 \\ 0 & m(v_1 - 1) + v_2 & v_3K(1 - \frac{m}{b}) & 0 \\ 0 & \lambda & -(\mu_1 + \varepsilon_1) & \varepsilon_2 \\ 0 & 0 & \varepsilon_1 & -(\mu_2 + \varepsilon_2) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{X} \\ \bar{Y} \\ \bar{L}_T \\ \bar{L}_{NT} \end{bmatrix}$$

donde el polinomio característico del sistema lineal es

$$\begin{aligned} p(\tau) &= \det(A - \tau I) \\ &= (m - b - \tau)[\tau^3 + [\mu_2 + \varepsilon_2 - (m(v_1 - 1) + v_2) - (\mu_1 + \varepsilon_1)]\tau^2 + \\ &\quad [(\mu_1 + \varepsilon_1 - (m(v_1 - 1) + v_2))(\mu_1 + \varepsilon_2) - (m(v_1 - 1) + v_2)(\mu_1 + \varepsilon_1) \\ &\quad - \varepsilon_1\varepsilon_2 - \lambda v_3K(1 - \frac{m}{b})]\tau + (m(v_1 - 1) + v_2)\varepsilon_1\varepsilon_2 \\ &\quad - (\mu_2 + \varepsilon_2)\lambda v_3K(1 - \frac{m}{b}) - (m(v_1 - 1) + v_2)(\mu_1 + \varepsilon_1)(\mu_2 + \varepsilon_2)] = 0. \end{aligned} \quad (3.2.3)$$

Notemos que se ha expresado el polinomio característico en forma factorizada, multiplicando el término $(m - b - \tau)$ por un polinomio de grado 3. Entonces, no es difícil ver que el primer eigenvalor de este sistema es $\tau = m - b$, donde $\tau < 0 \Leftrightarrow m <$

b. La información ganada al saber el signo de los eigenvalores del sistema linealizado es suficiente para determinar el comportamiento a largo plazo de las soluciones del sistema no lineal cerca del punto de equilibrio. Por el momento, sólo sabemos el signo de un eigenvalor. Para conocer el signo de los eigenvalores restantes, y así conocer la estabilidad del sistema en los puntos de equilibrio, utilizaremos el criterio de Routh-Hurwitz aplicado al polinomio de grado 3 obtenido en el lado derecho de la factorización del polinomio característico.

3.3. Criterio de Routh-Hurwitz

El criterio de Routh-Hurwitz proporciona un algoritmo sencillo para decidir si las raíces de un polinomio están en el semiplano izquierdo o derecho del plano complejo; y en consecuencia, conocer si dicho sistema es estable o no. Si tras aplicar el criterio obtenemos como resultado que todas las raíces están en el semiplano izquierdo, el sistema es estable, y si hay un mínimo de una raíz en el semiplano derecho el sistema es inestable.

Para aplicar el criterio de Routh-Hurwitz consideremos el polinomio de grado 3 situado en el lado derecho de la ecuación (3.2.3), por simplicidad, definiremos nuevas variables para el polinomio.

Sea $\alpha_1 = m(v_1 - 1) + v_2$, $\alpha_2 = \mu_1 + \varepsilon_1$, $\alpha_3 = \mu_2 + \varepsilon_2$, $\alpha_4 = \varepsilon_1 \varepsilon_2$ y $\alpha_5 \lambda v_3 K \left(1 - \frac{m}{b}\right)$. Entonces podemos escribir el polinomio de grado 3 de la siguiente forma:

$$\tau^3 + a_1 \tau^2 + a_2 \tau + a_3 = 0 \quad (3.3.1)$$

con $a_1 = \alpha_3 - (\alpha_1 - \alpha_2)$, $a_2 = (\alpha_2 - \alpha_1)\alpha_3 - \alpha_1\alpha_2 - \alpha_4 - \alpha_5$ y $a_3 = \alpha_1\alpha_4 - \alpha_3\alpha_5 - \alpha_1\alpha_2\alpha_3$.

Si uno o más eigenvalores tienen parte real positiva, $E_i - E_i^*$ será una función creciente de t , lo que significa que E_i no regresará a su valor de equilibrio E_i^* . Entonces, la cuestión de estabilidad de un estado de equilibrio puede ser resuelta si se puede determinar que todos los eigenvalores del polinomio característico tienen parte real negativa. Podemos llegar a esto sin resolver el polinomio para τ verificando si se cumple el criterio de Routh-Hurwitz.

El criterio de Routh-Hurwitz es aplicable, en general, para cualquier polinomio de grado $k \in \mathcal{L}^+$. En el caso de $k = 3$ el objetivo es verificar que se cumple lo siguiente.

Criterio de Routh-Hurwitz para $k = 3$. Si todos los eigenvalores del polinomio característico tienen parte real negativa el punto de equilibrio es estable, o bien, el punto de equilibrio es estable si, y sólo si, dado el polinomio en la forma (3.3.1) se cumplen las siguientes tres propiedades

- i) $a_1 > 0$,
- ii) $a_3 > 0$,
- iii) $a_1 a_2 > a_3$.

Verificando tales condiciones en el polinomio (3.3.1) se obtienen ciertas restricciones para la estabilidad en el punto de equilibrio del sistema. Observemos que no se puede determinar el signo de nuestros coeficientes, pues no hemos dado ningún

valor a los parámetros (solo se sabe que son no negativos), pero si podemos encontrar restricciones a estos para que se cumpla el criterio y así el punto de equilibrio sea estable.

Se tiene entonces, el polinomio de grado 3, $\tau^3 + a_1\tau^2 + a_2\tau + a_3 = 0$ donde los coeficientes son:

$$\begin{aligned} a_1 &= \alpha_3 - (\alpha_1 - \alpha_2) \\ a_2 &= (\alpha_2 - \alpha_1)\alpha_3 - \alpha_1\alpha_2 - \alpha_4 - \alpha_5 \\ a_3 &= \alpha_1\alpha_4 - \alpha_3\alpha_5 - \alpha_1\alpha_2\alpha_3 \end{aligned}$$

Luego, la condición i) es cierta si $\alpha_3 > \alpha_1 - \alpha_2$, es decir, si $(m(v_1 - 1) + v_2)\varepsilon_1\varepsilon_2 > \mu_2 + \varepsilon_2$, entonces $a_1 > 0 \Leftrightarrow$

$$(\mu_1 + \varepsilon_1) + (\mu_2 + \varepsilon_2) > m(v_1 - 1) + v_2 \quad (3.3.2)$$

la condición ii) es cierta si se cumple que $\alpha_1\alpha_4 > \alpha_3\alpha_5 + \alpha_1\alpha_2\alpha_3$, es decir, si $(m(v_1 - 1) + v_2)\varepsilon_1\varepsilon_2 > \mu_2 + \varepsilon_2$, entonces $a_3 > 0 \Leftrightarrow$

$$\frac{\varepsilon_1\varepsilon_2}{\mu_2 + \varepsilon_2}(m(v_1 - 1) + v_2) > \lambda v_3 K(1 - \frac{m}{b}) + (m(v_1 - 1) + v_2)(\mu_1 + \varepsilon_1) \quad (3.3.3)$$

y la condición iii), $a_1a_2 > a_3$, es cierta si, y sólo si,

$$\begin{aligned} ((\mu_1 + \varepsilon_1) - m(v_1 - 1) - v_2)[(\mu_2 + \varepsilon_2)^2 + (\mu_2 + \varepsilon_2) + (m(v_1 - 1) + v_2) \\ (\mu_1 + \varepsilon_1) - \lambda v_3 K(1 - \frac{m}{b})] > \varepsilon_1\varepsilon_2((\mu_1 + \varepsilon_1) + (\mu_2 + \varepsilon_2)) \end{aligned} \quad (3.3.4)$$

En resumen, si las condiciones (3.3.2), (3.3.3) y (3.3.4) se cumplen, entonces por el criterio de Routh-Hurwitz todas las raíces del polinomio característico (3.3.1) tienen parte real negativa y, así, el punto de equilibrio es estable. Basta que una de estas condiciones no se cumpla para afirmar que el punto de equilibrio es inestable.

Notemos que el criterio de Routh-Hurwitz no fue aplicado al polinomio característico (3.2.3). En este caso, se tendrían que considerar más condiciones de Routh-Hurwitz para asegurar la estabilidad del punto de equilibrio. Pero, gracias a la factorización mostrada en la ecuación (3.2.3), se escribió el polinomio característico de grado 4 como producto de dos polinomios, uno de grado 1 y otro de grado 3. Entonces, el primer eigenvalor se encontró resolviendo el polinomio de grado 1, y esto sirvió para encontrar la primera condición para que éste fuera negativo. Así, el problema se redujo a identificar el signo de los tres eigenvalores restantes.

Ahora, ¿qué pasaría en la población si no hubiera transmisión directa, o si no hubiera transmisión vertical? En general, ¿qué pasaría si en dado momento se cancelaran algunos parámetros de transmisión? Se tendrían entonces que considerar una combinación de posibles valores para los parámetros de transmisión. Estos parámetros son $v_1, v_2, v_3, \varepsilon_1$ y ε_2 .

Caso 1: $v_1 = 0, v_2 \neq 0, v_3 \neq 0, \varepsilon_1 \neq 0$ y $\varepsilon_2 \neq 0$.

Considerando estos valores se obtienen los siguientes coeficientes del polinomio

característico (3.3.1):

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2 + m - v_2 \\ a_2 &= \mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1 - K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) - (v_2 - m)(\mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2) \\ a_3 &= (v_2 - m)\varepsilon_1\varepsilon_2 - K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) - (v_2 - m)(\mu_1 + \varepsilon_1)(\mu_2 + \varepsilon_2) \end{aligned}$$

Por lo tanto, si en la población despreciamos la transmisión vertical ($v_1 = 0$), el punto de equilibrio será estable si se cumplen las siguientes tres condiciones de Routh-Hurtwitz:

- i) $\mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2 + m > v_2$
- ii) $(m - v_2)(\mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1) > K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) (\mu_2 + \varepsilon_2)$
- iii) $(m - v_2 + \mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2)(-K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) (\mu_2 + \varepsilon_2)(m - v_2 + \mu_1 + \varepsilon_1) - (v_2 - m)) > 0$

Aunque no es sencillo verificar que se cumplen estas condiciones, si se cumplen el punto de equilibrio es estable, es decir, la población se mantendrá sin infección si no existe transmisión vertical y se cumplen estas tres condiciones. En el siguiente caso, además de despreciar la transmisión vertical, despreciaremos la transmisión directa y mantendremos los demás parámetros intactos.

Caso 2: $v_1 = v_2 = 0$, $v_3 \neq 0$, $\varepsilon_1 \neq 0$ y $\varepsilon_2 \neq 0$.

En este caso se obtienen los siguientes valores de los coeficientes del polinomio característico:

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2 + m \\ a_2 &= K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) + (\mu_2 + \varepsilon_2)(m + \mu_1 + \varepsilon_1) + m(\mu_1 + \varepsilon_1) - \varepsilon_1\varepsilon_2 \\ a_3 &= m(\mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1) - K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) (\mu_2 + \varepsilon_2) \end{aligned}$$

y las condiciones de Routh- Hurtwitz a cumplirse son:

- i) $a_1 = \mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2 + m > 0$
- ii) $a_3 = m(\mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1) - K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) (\mu_2 + \varepsilon_2) > 0$
- iii) $a_1 a_2 > a_3 \Leftrightarrow (m + \mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2)[-K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) + (\mu_2 + \varepsilon_2)(m + \mu_1 + \varepsilon_1) + m(\mu_1 + \varepsilon_1) - \varepsilon_1\varepsilon_2] > m(\mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1) - K\lambda v_3 \left(1 - \frac{m}{b}\right) (\mu_2 + \varepsilon_2)$

La condición i) se satisface, pues cada parámetro es no negativo y no cero. Las condiciones ii) y iii) son nuevamente una restricción a los parámetros. Sin embargo, no es fácil establecer una interpretación biológica del sistema como se quiere pero, observemos que pasa cuando despreciamos también la tasa de transmisión ambiental ($v_3 = 0$).

Caso 3: $v_1 = v_2 = v_3 = 0$, $\varepsilon_1 \neq 0$ y $\varepsilon_2 \neq 0$.

En este caso las condiciones de Routh-Hurwitz a cumplirse son:

- i) $a_1 = \mu_1 + \varepsilon_1 + \mu_2 + \varepsilon_2 + m > 0$
- ii) $a_3 = m(\mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1) > 0$
- iii) $a_1a_2 > a_3 \Leftrightarrow (\mu_2 + \varepsilon_2)(m + \mu_1 + \varepsilon_1) + m(\mu_1 + \varepsilon_1) - \varepsilon_1\varepsilon_2 > m(\mu_1\mu_2 + \mu_1\varepsilon_2 + \mu_2\varepsilon_1)$

Este caso es quizás el más descriptivo, pues observemos que al momento en que despreciamos v_3 el punto de equilibrio libre de enfermedad es asintóticamente estable. Esto es muy significativo biológicamente en el sentido que encontramos que el parámetro que representa la transmisión de la enfermedad via ambiental es muy influyente en la dinámica de la transmisión de la enfermedad. Entonces, poniendo fuertes medidas de control sobre este parámetro se puede lograr, quizás, erradicar la enfermedad.

3.4. Estabilidad por el método directo de Lyapunov

En lugar de intentar determinar la estabilidad de un sistema de ecuaciones no lineal examinando la aproximación lineal, ahora examinaremos una aproximación totalmente diferente. Esta técnica, descubierta por Lyapunov al final del siglo XIX, ha sido aplicada efectivamente a problemas totalmente nuevos. Esta técnica es también llamada el método directo debido a que puede ser aplicada directamente a ecuaciones diferenciales o a un sistema de ecuaciones diferenciales sin ningún conocimiento de existencia de las soluciones.

Las funciones de Lyapunov son funciones escalares que pueden ser usadas para probar la estabilidad de un punto de equilibrio de una ecuación diferencial ordinaria, por lo tanto, nos preocuparemos por la construcción de esas funciones escalares.

Sea $V(\mathbf{x})$ una función escalar continua (es decir, una función de valor real de las variables x_1, x_2, \dots, x_n) definida sobre una región Ω que contiene al origen; Ω podría ser todo el espacio. Nos preocuparemos por considerar solamente las funciones definidas positivas en el sentido de las siguientes definiciones.

- La función escalar $V(\mathbf{x})$ es definida positiva sobre el conjunto Ω si, y sólo si, $V(\mathbf{0}) = 0$ y $V(\mathbf{x}) > 0$ para $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$ y $\mathbf{x} \in \Omega$.
- La función escalar $V(\mathbf{x})$ es definida negativa sobre el conjunto Ω si, y sólo si, $-V(\mathbf{x})$ es definida positiva sobre Ω .

Entonces, diremos que $V(\mathbf{x})$ es una función de Lyapunov para el sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, si se cumplen las tres siguientes condiciones:

1. $V(\mathbf{x})$ es continua, con primeras derivadas parciales continuas en una región Ω que contenga al origen.
2. $V(\mathbf{x})$ es definida positiva sobre un conjunto Ω .

3. Existe la derivada de V con respecto al sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, definida por

$$V^*(\mathbf{x}) = \mathbf{grad} V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (3.4.1)$$

Entonces, podemos describir el método directo de estabilidad de Lyapunov de la siguiente manera.

- a) Si existe una función de Lyapunov V , definida positiva, tal que $V^* \leq 0$ con respecto al sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ sobre alguna región Ω que contenga al origen, entonces la solución cero de $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ es estable.
- b) Si existe una función de Lyapunov V , definida positiva, tal que $V^* < 0$ con respecto al sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ sobre alguna región Ω que contenga al origen, entonces la solución cero de $\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ es asintóticamente estable.
- c) Si $V^* > 0$ la solución cero es inestable.

3.4.1. Función de Lyapunov para el modelo de la leptospirosis

Sea $V(\boldsymbol{\xi})$ una función escalar (es decir, una función de valor real de las variables X, Y, L_T y L_{NT}) definida sobre alguna región Ω que contenga al origen, mediante

$$V(\boldsymbol{\xi}) = X + Y + L_T + L_{NT}. \quad (3.4.2)$$

Para que (3.4.2) tenga sentido epidemiológico deberá ser de la siguiente forma

$$\Omega = \left\{ (X, Y, L_T, L_{NT}) : X, Y, L_T, L_{NT} \geq 0 \text{ y } 0 \leq N = X + Y \leq K \left(1 - \frac{m}{b}\right) \right\}$$

Es claro entonces que lo que se quiere es que esta función escalar V sea de Lyapunov. Pero $V(\boldsymbol{\xi}) = 0$ si $\boldsymbol{\xi} = X = Y = L_T = L_{NT} = 0$ y $V(\boldsymbol{\xi}) > 0$ para $\boldsymbol{\xi} \neq \mathbf{0}$ y $\boldsymbol{\xi} \in \Omega$. Además V es continua y también las primeras derivadas parciales en Ω , por último, V^* definida por (3.4.1) existe en Ω , entonces V definida por (3.4.2) es una función de Lyapunov. Así,

$$\begin{aligned} V(\boldsymbol{\xi}) &= \mathbf{grad} V(\boldsymbol{\xi}) \cdot \mathbf{f}(\boldsymbol{\xi}) = (1, 1, 1, 1) \cdot \mathbf{f}(\boldsymbol{\xi}) \\ &= b(X + (1 - v_1)Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] - v_2 \frac{XY}{X + Y} - v_3 X L_T - mX \\ &= b v_1 Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3 X L_T - mY \\ &= \lambda Y + \varepsilon_2 L_{NT} - (\mu_1 + \varepsilon_1) L_T \\ &= \varepsilon_1 L_T - (\mu_2 + \varepsilon_2) L_{NT} \end{aligned}$$

Se concluye entonces que

$$V^*(\boldsymbol{\xi}) = \frac{b}{K} (X + Y) [K - (X + Y)] - m(X + Y) + \lambda Y - \mu_1 L_T - \mu_2 L_{NT} \quad (3.4.3)$$

y el sistema $\boldsymbol{\xi}' = \mathbf{f}(\boldsymbol{\xi})$ es estable si el lado derecho de (3.4.3) es menor o igual a cero y asintóticamente estable si es menor estricto que cero. De esta manera tenemos las dos siguientes restricciones:

1. Estable $\Leftrightarrow \frac{b}{K}(X+Y)[K-(X+Y)] - m(X+Y) + \lambda Y \leq \mu_1 L_T + \mu_2 L_{NT}$
2. Asintóticamente estable $\Leftrightarrow \frac{b}{K}(X+Y)[K-(X+Y)] - m(X+Y) + \lambda Y < \mu_1 L_T + \mu_2 L_{NT}$

Por otra parte, también se cumple que el sistema es estable si $\frac{b}{K}(X+Y)[K-(X+Y)] - m(X+Y) + \lambda Y - \mu_1 L_T - \mu_2 L_{NT} \leq 0$, pero los términos $-\mu_1 L_T$ y $-\mu_2 L_{NT}$ son no positivos y podemos factorizar la ecuación (3.4.3) como sigue

$$(X+Y) \left[\frac{b}{K}[K-(X+Y)] - m \right] + \lambda Y - (\mu_1 L_T + \mu_2 L_{NT}) \leq 0,$$

en la cual se puede apreciar que la negatividad de esta ecuación depende solamente de los términos $(X+Y) \left[\frac{b}{K}[K-(X+Y)] - m \right]$ y λY . Claramente, el término λY es no negativo, por lo tanto, se tendrá al final que tener la condición de que este término no sea más grande que la suma de los restantes, y por la necesidad de que el término $(X+Y) \left[\frac{b}{K}[K-(X+Y)] - m \right]$ sea menor o igual a cero, se obtiene la siguiente restricción

$$K \left(1 - \frac{m}{b} \right) \leq X+Y. \quad (3.4.4)$$

Entonces, el sistema $\xi' = \mathbf{f}(\xi)$ será estable si se cumple la condición (3.4.4) y

$$\lambda Y \leq (\mu_1 L_T + \mu_2 L_{NT}) - (X+Y) \left[\frac{b}{K}[K-(X+Y)] - m \right]$$

En general, si $V(\xi)$ es una función escalar definida sobre alguna región que contenga al origen, mediante

$$V(\xi) = c_1 X + c_2 Y + c_3 L_T + c_4 L_{NT} \quad (3.4.5)$$

con c_1, c_2, c_3 y $c_4 > 0$.

Entonces, se cumple que $V(\xi) = 0$ si $\xi = 0$ y $V(\xi) > 0$ para $\xi \neq 0$ y $\xi \in \Omega$. Además V es continua y también las primeras derivadas parciales en Ω y, por último, V^* definida por (3.4.1) existe en Ω , entonces V definida por (3.4.5) es una función de Lyapunov. Luego,

$$\begin{aligned} V^*(\xi) &= \mathbf{grad} V(\xi) \cdot \mathbf{f}(\xi) = (c_1, c_2, c_3, c_4) \cdot \mathbf{f}(\xi) \\ &= c_1 b(X+Y) \left[\frac{K-(X+Y)}{K} \right] \\ &+ \left[b v_1 Y \left[\frac{K-(X+Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X+Y} + v_3 X L_T \right] (c_2 - c_1) - m(c_1 X + c_2 Y) \\ &+ \lambda c_3 Y + [\varepsilon_2 c_3 - (\mu_2 + \varepsilon_2) c_4] L_{NT} + [\varepsilon_1 c_4 - (\mu_1 + \varepsilon_1) c_3] L_T \end{aligned}$$

Tenemos entonces que la negatividad de esta expresión depende de los valores de c_1, c_2, c_3 y c_4 . El término $c_1 b(X+Y) \left[\frac{K-(X+Y)}{K} \right]$ es siempre positivo, pues $K \geq X+Y$, la negatividad del término

$$\left[b v_1 Y \left[\frac{K-(X+Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X+Y} + v_3 X L_T \right] (c_2 - c_1) \quad (3.4.6)$$

depende del signo de $c_2 - c_1$, entonces, tenemos una restricción a las constantes y (3.4.6) será negativa simplemente si $c_2 < c_1$. El término $-m(c_1X + c_2Y)$ es directamente negativo, pues m, c_1, c_2, X y $Y > 0$; el término $\lambda c_3 Y$ es siempre positivo, luego, $[\varepsilon_2 c_3 - (\mu_2 + \varepsilon_2)c_4]L_{NT}$ será negativo si $\varepsilon_2 c_3 < (\mu_2 + \varepsilon_2)c_4$ y, de igual manera, el término $[\varepsilon_1 c_4 - (\mu_1 + \varepsilon_1)c_3]L_T$ será negativo si $\varepsilon_1 c_4 < (\mu_1 + \varepsilon_1)c_3$. Por lo tanto, el sistema será estable si se cumplen las condiciones mencionadas anteriormente en este párrafo y

$$\begin{aligned} & c_1 b(X + Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + \lambda c_3 Y > \\ & \left[b v_1 Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3 X L_T \right] (c_1 - c_2) \\ & + m(c_1 X + c_2 Y) + [(\mu_2 + \varepsilon_2)c_4 - \varepsilon_2 c_3]L_{NT} + [(\mu_1 + \varepsilon_1)c_3 - \varepsilon_1 c_4]L_T \end{aligned}$$

Sin embargo, podemos modificar las constantes c_i tal que V sea efectivamente una función de Lyapunov. Sea $c_3 = c_4 = 0$ y $c_2 \leq c_1$, entonces tenemos ahora dos casos.

Caso 1: $c_2 < c_1$ y $c_3 = c_4 = 0$.

Considerando estas restricciones la función V^* se reescribe como:

$$\begin{aligned} V^*(\xi) &= \mathbf{grad} \cdot \mathbf{f}(\xi) = (c_1, c_2, 0, 0) \cdot \mathbf{f}(\xi) \\ &= c_1 b(X + Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] \\ &+ \left[b v_1 Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3 X L_T \right] (c_2 - c_1) \\ &- m(c_1 X + c_2 Y). \end{aligned}$$

Pro lo tanto, $V^* \leq 0 \Leftrightarrow b(X + Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] c_1 \leq 0$ o $b(X + Y) \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] c_1 \leq \left[b v_1 Y \left[\frac{K - (X + Y)}{K} \right] + v_2 \frac{XY}{X + Y} + v_3 X L_T \right] (c_1 - c_2) + m(c_1 X + c_2 Y)$. Y concluimos con ciertas restricciones a los parámetros para la estabilidad. Sin embargo, es el caso 2 en donde obtenemos la función de Lyapunov al considerar que $c_2 = c_1$.

Caso 2: $c_1 = c_2$ y $c_3 = c_4 = 0$.

En este caso V^* es directamente no positiva, pues,

$$\begin{aligned} V^*(\xi) &= \mathbf{grad} \cdot \mathbf{f}(\xi) = (c_1, c_1, 0, 0) \cdot \mathbf{f}(\xi) \\ &\leq \left(b \left[\frac{K - K \left(1 - \frac{m}{b}\right)}{K} \right] - m \right) c_1 K \left(1 - \frac{m}{b}\right) \\ &\leq \left(b \left[\frac{m}{b} \right] - m \right) c_1 K \left(1 - \frac{m}{b}\right) \\ &\leq (m - m) c_1 K \left(1 - \frac{m}{b}\right) \\ &\leq (0) c_1 K \left(1 - \frac{m}{b}\right) = 0 \\ &\Rightarrow V^* \leq 0. \end{aligned}$$

Por lo tanto, la función $V(\xi) = c_1(X + Y)$ es una función de Lyapunov y así, el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable.

Capítulo 4

Simulación numérica del modelo

Las simulaciones del modelo (2.1.2) se realizaron utilizando un algoritmo de iteración para ecuaciones llamado odeint, empleando el programa Python 2.7. Esta función, odeint, resuelve el problema de valor inicial para sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias usando la función LSODA de la librería odepack de FORTRAN. Las primeras dos simulaciones son las triviales, éstas ilustran el comportamiento de la enfermedad en los puntos de equilibrio. Después, se realizaron 4 simulaciones variando cada vez los valores de la proporción de crías infectadas al nacer o al mamar de una hembra infectada, proporción de infectados por transmisión sexual y vía ambiental, así como la proporción de leptospiras que pasan de ser transmisibles a no transmisibles y viceversa; empleando en todos los casos los valores que aparecen en la Tabla 4.1.

4.1. Simulación numérica del modelo en los puntos de equilibrio

Simular un punto de equilibrio es simplemente verificar que la población en cuestión se mantenga constante, es decir, que con el transcurso del tiempo el tamaño de población de roedores no tenga cambios. En la Figura 4.1 se muestra la simulación del sistema de ecuaciones diferenciales que modela la transmisión de la leptospirosis cuando inicialmente estamos en el punto de equilibrio libre de enfermedad.

Estar en el punto de equilibrio libre de enfermedad (3.1.1) significa que la población está a salvo de infección, es decir, completamente sana, es por eso, que las condiciones iniciales para esta simulación son cero roedores infectados ($Y^* = 0$), cero bacterias del género leptospira transmisibles y no transmisibles ($L_T^* = 0$, $L_{NT}^* = 0$) y 80 roedores susceptibles ($X^* = K \left(1 - \frac{m}{b}\right) = 100 \left(1 - \frac{0,02}{0,1}\right) = 80$). Sustituyendo los valores de los parámetros que se encuentran en la Tabla 1 con estas condiciones iniciales se obtuvo la primer simulación de la dinámica de la enfermedad. Como es de esperarse, esta simulación muestra como la dinámica de la infección se mantiene nula.

Se realizó también la respectiva simulación para el punto de equilibrio de infección endémica. En este caso lo que se espera obtener como constante es la enfermedad infecciosa. Esto es precisamente lo que se muestra en la Figura 4.2. Las condiciones

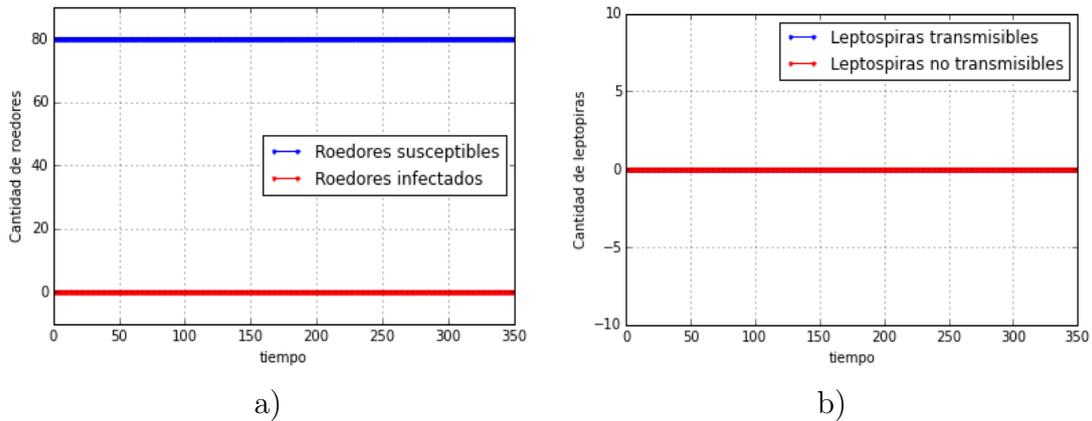


Figura 4.1. Simulación de dinámicas de prevalencia en roedores susceptibles (X), roedores infectados (Y), leptopiras transmisibles (L_T) y no transmisibles (L_{NT}).

iniciales para esta simulación están dadas por la ecuación (3.1.10) en la cual, sustituyendo los valores de los parámetros que se encuentran en la Tabla 1 se obtiene el punto $(0,00365193, 79,99634808, 6999680,45, 9999543,51)$. Podemos entonces observar que cuando hay la cantidad de $L_T^* = 6999680,45$ leptopiras transmisibles, $L_{NT}^* = 9999543,51$ leptopiras no transmisibles y $Y^* = 79,99634808$ habrá solamente una pequeña cantidad $X^* = 0,00365193$ de roedores susceptibles pues en este caso la infección endémica se mantiene por siempre.

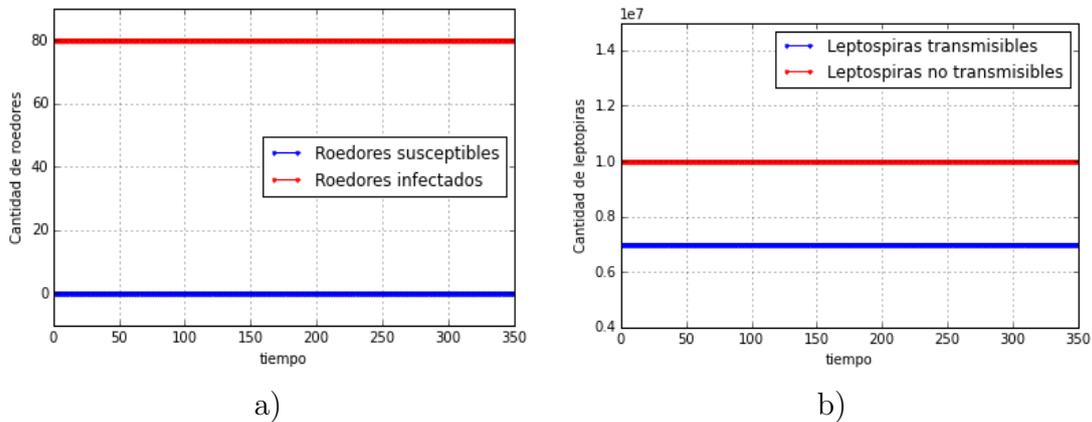


Figura 4.2. Simulación de dinámicas de prevalencia en roedores susceptibles (X), roedores infectados (Y), leptopiras transmisibles (L_T) y no transmisibles (L_{NT}).

4.2. Simulación numérica del modelo en casos generales

Caso 1: En esta variación de los parámetros se mantuvieron fijos los valores de la Tabla 4.1. Para obtener nuestra primer gráfica de la dinámica de transmisión de la leptospirosis se consideraron las siguientes condiciones iniciales: hay 10 roedores susceptibles, 0 roedores infectados, 0 leptospiras transmisibles y 0 no transmisibles. En la Figura 4.3 a) se presentan los resultados de la simulación para la dinámica de los roedores susceptibles. Observemos que X es una función creciente con límite el valor del punto de equilibrio libre de enfermedad, en este caso ese valor es $K(1 - \frac{m}{b}) = 100(1 - \frac{0,02}{0,1}) = 80$. Es claro que X converja a ese valor, pues no se presenta ningún valor positivo en las variables relacionadas con la infección, por lo tanto, crecerá hasta su punto máximo. Por lo tanto, la población de roedores susceptibles crecerá siempre que no halla presencia de la enfermedad, lo cual es sin duda cierto.

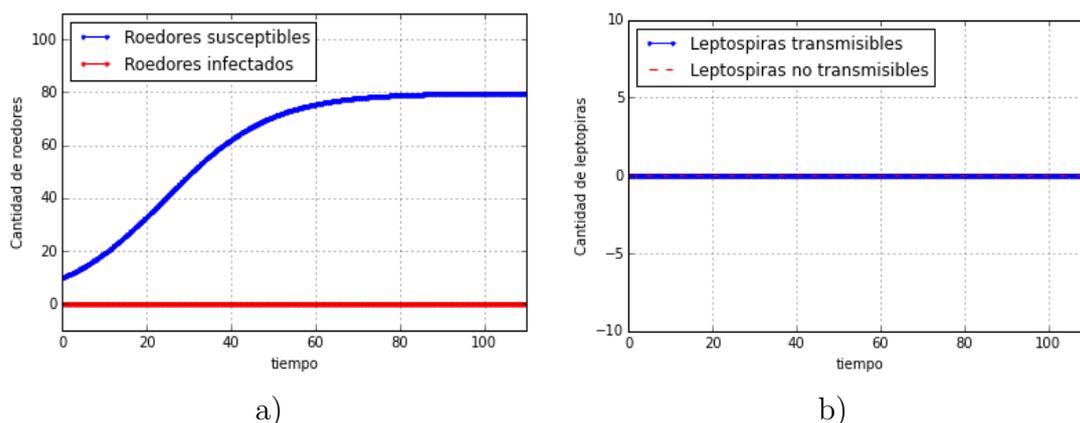


Figura 4.3. Simulación de dinámicas de prevalencia en roedores susceptibles (X), roedores infectados (Y), leptospiras transmisibles (L_T) y no transmisibles (L_{NT}).

Caso 2: En este caso se tratará de ejemplificar un caso especial. Supongamos que una población de roedores completamente susceptible se mantiene susceptible hasta que una pequeña cantidad de leptospiras transmisibles y no transmisibles llegan a la población. Entonces nos hacemos la pregunta, ¿qué pasará con la población? ¿Se mantendrá completamente susceptible o desaparecerá? Para simular esto, mantendremos fijos los valores de la Tabla 4.1 y variaremos los valores de las condiciones iniciales. Supongamos que hay 50 roedores susceptibles, 0 roedores infectados, 0.00001 leptospiras transmisibles y 0.01 no transmisibles. En la Figura 4.4 se muestran los resultados de la simulación para la dinámica del comportamiento de la población. Notemos que en la parte a) y b) de la Figura 4.4 podemos apreciar con claridad que, cuando la cantidad de roedores susceptibles disminuye la cantidad de roedores infectados crece y esto lo ocasiona las cantidades de leptospiras introducidas en la población.

Esto es un grave problema, pues la población de roedores se convierte totalmente en infecciosa al pasar el tiempo, al igual que las leptospiras aumentan considerablemente. Lo cual puede llegar a afectar al ser humano.

Entonces surge un nuevo caso. Recordemos que a la población totalmente susceptible fue introducida una cantidad considerable de leptospiras, por lo tanto, empezó a haber roedores infectados y, aunque el primer factor que influía en la infección era el parámetro de infección vía ambiental también influyen las transmisiones vertical y directa. Entonces, ¿qué pasaría si la transmisión ambiental es casi nula y disminuimos las otras dos tasas de transmisión?

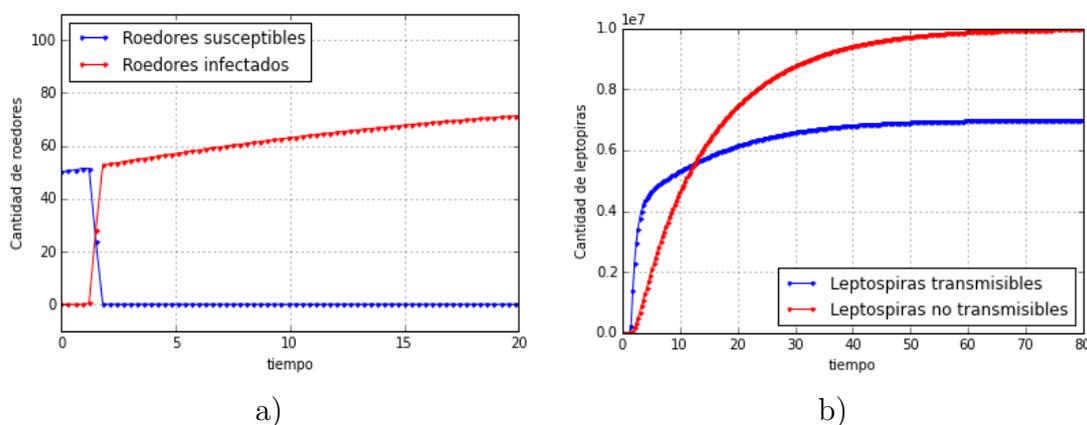


Figura 4.4. Simulación de dinámicas de prevalencia en el sistema cuando inicialmente no hay roedores infectados, sin embargo, es introducida a la población cantidades considerables de leptospiras, ya sea intencional o accidentalmente. Esto ocasiona que la población susceptible comience a infectarse y en el futuro, como se observa en el gráfica, desaparecerá.

Caso 3: Caso 3: En este caso, mantendremos fijos los parámetros de la Tabla 4.1 excepto para v_1 , v_2 y v_3 . Donde las condiciones iniciales son ahora: 50 roedores susceptibles, 10 roedores infectados, 0.00001 leptospiras transmisibles, 0.01 no transmisibles, $v_1 = 0,01$, $v_2 = 0,05$ y $v_3 = 1e^{-10}$. En la Figura 4.5 a) podemos observar como en un principio, a pesar de haber roedores infectados, los roedores susceptibles siguen aumentando, sin embargo, debido a que las tasas de transmisión vertical y directa son mayor que cero, los roedores infectados comienzan a crecer provocando una inestabilidad en el sistema.

En este caso tenemos, además que el valor del número reproductivo básico es $\mathcal{R}_0 = 2,545$, el cual, es estricto mayor que uno, esto implica que hay un brote de la infección por lo que el punto de equilibrio es inestable. Decimos entonces que la enfermedad invadirá la población.

Caso 4: En contraste a la inestabilidad del caso anterior, el caso 4 se muestra con el objetivo de ejemplificar un efecto en la población cuando las tasas de transmisión de la enfermedad son cero. Si dichas tasas se anulan, los efectos en el crecimiento de la población deben ser positivos para los roedores susceptibles y negativos para los infectados. Al mismo tiempo se espera al inicio un

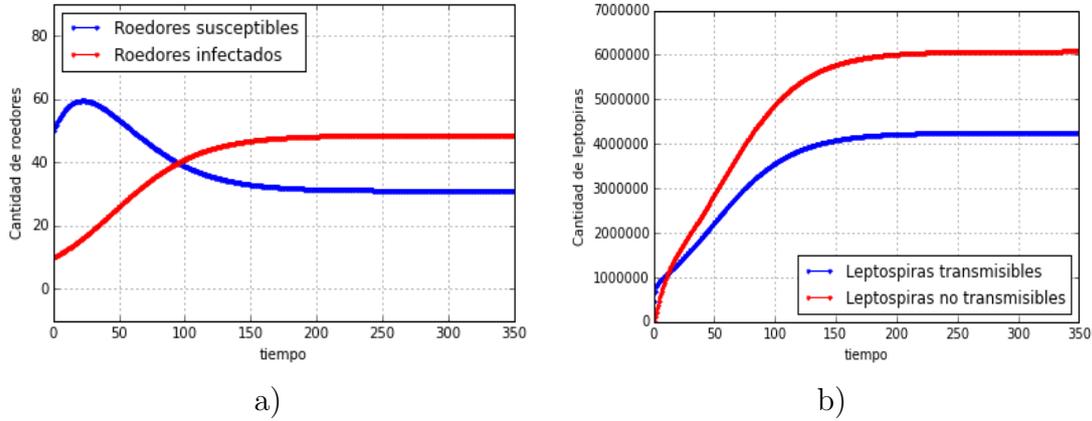


Figura 4.5. Simulación de dinámicas de prevalencia en el sistema cuando no hay transmisión ambiental, bajan los parámetros de transmisión directa y vertical y las condiciones iniciales son: $X(0) = 50$, $Y(0) = 10$, $L_T(0) = 0,00001$, $L_{NT}(0) = 0,01$.

crecimiento en la población de leptospirosis pero como no hay tasas que transmiten la enfermedad dicha población de leptospirosis debe desaparecer. Esto es precisamente lo que muestra la Figura 4.6.

En este caso obtenemos $\mathcal{R}_0 = 0,287 < 1$, esto implica que la enfermedad no se propagará y la población de susceptibles crecerá hasta alcanzar el equilibrio libre de enfermedad, es decir el sistema en el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable.

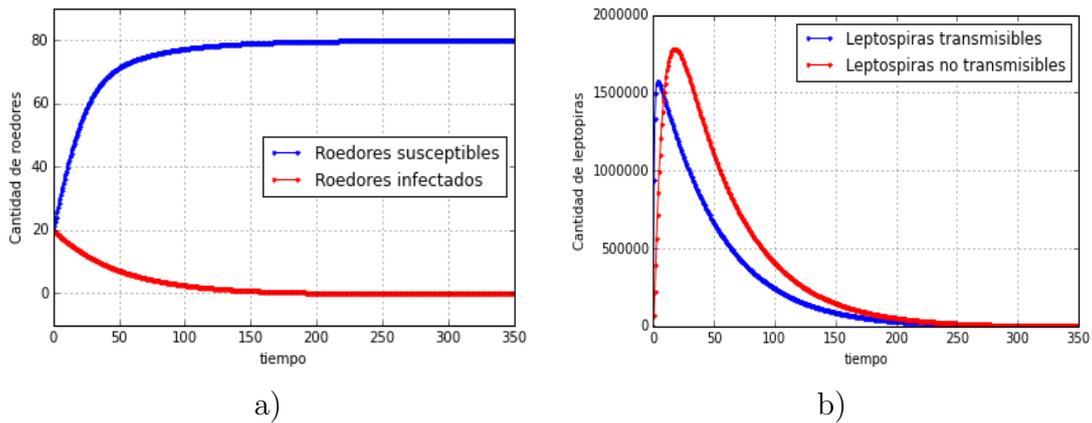


Figura 4.6. Simulación de dinámicas de prevalencia en el sistema cuando no hay transmisión ambiental, los parámetros de transmisión directa y vertical se anulan y las condiciones iniciales son: $X(0) = 20$, $Y(0) = 20$, $L_T(0) = 0,00001$, $L_{NT}(0) = 0,01$.

| Parámetro o Variable | Definición | Valor |
|----------------------|--|---------|
| X | Roedores susceptibles | - |
| Y | Roedores infectados | - |
| L_T | Leptospiras transmisibles | - |
| L_{NT} | Leptospiras no transmisibles | - |
| b | Tasa de nacimiento per capita | 0.1 |
| m | Tasa de mortalidad | 0.02 |
| v_1 | Proporción de crías infectadas al nacer o al mamar de una hembra infectada | 0.2 |
| v_2 | Proporción de infectados por transmisión sexual | 0.5 |
| v_3 | Proporción de infectados vía ambiental | 0.00005 |
| λ | Leptospiras arrojadas por día por cada roedor infectado | 100 000 |
| ε_1 | Proporción de leptospiras que pasan de ser transmisibles a no transmisibles | 0.2 |
| ε_2 | Proporción de leptospiras que pasan de ser no transmisibles a transmisibles | 0.04 |
| μ_1 | Tasa de mortalidad de leptospiras en el ambiente inmediatamente después de su propagación | 1 |
| μ_2 | Tasa de mortalidad de leptospiras en el ambiente en condiciones calidas (en condiciones húmedas pueden sobrevivir por meses) | 0.1 |
| K | Capacidad de carga (valor máximo de $X + Y$) | 100 |

Tabla 4.1. Variables y parámetros usados en las simulaciones del modelo sobre la dinámica de transmisión de la leptospirosis.

Capítulo 5

Discusión

Esta investigación tuvo como propósito estudiar el comportamiento de la enfermedad infecciosa leptospirosis, mediante un sistema de ecuaciones diferenciables. En el Capítulo 1 se explicó el comportamiento biológico de esta enfermedad infecciosa, desde como nace, como se puede transmitir, todo su ciclo de vida y como muere. Así como la importancia de estudiar esta enfermedad infecciosa.

El planteamiento de un modelo y su trascendencia radica en la similitud del modelo con la realidad. Es por esta razón que podemos afirmar que la importancia de esta tesis se centra en la diferencia del modelo presentado en esta tesis con los ya conocidos, pues reúne supuestos considerados por separado en modelos anteriores, acercándonos más a la realidad. Este modelo nos muestra que existen dos puntos de equilibrio del sistema: un punto donde no hay enfermedad y otro donde la enfermedad persiste en el medio ambiente. En epidemiología es de gran relevancia obtener la expresión del número reproductivo básico, pues con este se pueden obtener conclusiones muy importantes. De hecho, la estabilidad de los puntos de equilibrio depende si el valor del número reproductivo básico está por encima o debajo de 1. En el Capítulo 2, basado en un estudio realizado en una zona urbana de Brasil, mediante el método de Van den Driessche se calculó dicho número, el cual tiene la siguiente expresión:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{mv_1 + v_2}{m} + \frac{Kv_3\lambda(1 - \frac{m}{b})(\mu_2 + \varepsilon_2)}{m(\mu_1 + \varepsilon_1)(\mu_2 + \varepsilon_2) - m\varepsilon_1\varepsilon_2}$$

Se observa entonces la fuerte dependencia del parámetro de transmisión ambiental, v_3 , pues si éste es muy cercano a cero el segundo término de la suma que representa \mathcal{R}_0 se hace muy pequeño, y la interpretación depende entonces sólo del término $\frac{mv_1+v_2}{m}$. El saber que el parámetro v_3 afecta en demasía al sistema es muy importante en la biología de la enfermedad, pues, \mathcal{R}_0 representa en promedio en una población completamente susceptible cuantos individuos se infectarán con la introducción de un individuo infectado y, según nuestra expresión de \mathcal{R}_0 , este promedio es alto o bajo según sea el valor de v_3 . Tenemos entonces un parámetro importante a considerar, pues si se plantean métodos para controlar o disminuir esta tasa, se puede llegar a controlar la transmisión de la enfermedad, pues este método se hizo evaluando algunas matrices en el punto de equilibrio libre de enfermedad, entonces si $\mathcal{R}_0 < 1$ este punto es estable.

Para continuar con el análisis del modelo, encontré explícitamente los puntos de equilibrio para poder linearizar el sistema cerca de esos puntos y poder conocer la estabilidad de los puntos. Esto se hizo verificando el signo de los eigenvalores. Como no se tenían hasta el momento valores a los parámetros, la estabilidad dependía de restricciones a los parámetros. Con el criterio de Routh-Hurwitz se logró este objetivo y concluimos con varios conceptos sobresalientes que se mencionaron por casos. Observemos que a partir de Caso 3 se logró que el punto de equilibrio fuera estable sin tenerse que cumplir más restricciones. Esto fue porque el parámetro v_3 se hizo cero y como se mencionó anteriormente, el número reproductivo básico depende fuertemente de este valor, si v_3 es cero, decimos que no hay transmisión ambiental entonces \mathcal{R}_0 sea hace pequeño y esto implica que el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable, lo cual también se concluyó con el criterio de Routh-Hurwitz.

En el Capítulo 3, también apliqué el método directo de Lyapunov para estudiar la estabilidad de un sistema de ecuaciones diferenciales. Este método es sumamente fácil de utilizar, pues se puede aplicar aún sin saber si el sistema tiene solución. Entonces, con este método obtuvimos nuevamente restricciones para que el sistema fuera estable, pero en este método las restricciones no están sobre los parámetros sino sobre unas nuevas constantes que definimos positivas y que pueden manipular las funciones candidatas a ser de Lyapunov para que efectivamente sean de Lyapunov, y así, el sistema sea estable.

Por último, en el Capítulo 4 se muestran algunas gráficas que ejemplifican justamente la estabilidad de los puntos de equilibrio cuando se cumplen las restricciones mencionadas en el Capítulo 3. Asimismo, se muestran gráficas que ejemplifican la inestabilidad del punto de equilibrio, ya que no se cumplen las restricciones [?].

Bibliografía

- [1] Mike Begon and Amanda Minter. Mathematical modeling of leptospirosis in an urban setting in brazil. *University of Liverpool, UK*.
- [2] Dr. Juan Luis MANZUR Dra. Cristina E. FERNÁNDEZ DE KIRCHNER. enfermedades infecciosas leptospirosis. *Ministro de la salud*, 2014.
- [3] Esther María Fajardo, Bernardo Ortiz, Adelina Chávez, Noemí Gaínza, Luis Izquierdo, Yaumara Hernández, Iyalili Labrador, and Eduardo Álvarez. Normalización de la dosis letal 50 % de cepas de leptospira interrogans utilizadas en el control de la vacuna antileptospirósica cubana para uso humano. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 50(1):22–26, 1998.
- [4] Donald B Hudson. G78-417 leptospirosis of domestic animals. 1978.
- [5] Pauline Van den Driessche and James Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1):29–48, 2002.