



UNIVERSIDAD DEL BÍO-BÍO

Facultad de Educación y Humanidades
Pedagogía en Educación Matemática

**“Estudio analítico y numérico de un
modelo matemático para la tuberculosis
con recaída.”**

Tesis

Para optar el título profesional de
Profesora de Educación Media en Educación Matemática

presentado por:

Arlette Ávila Sepúlveda

Director

Aníbal Coronel Pérez

Chillán – Chile

Marzo 2020

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios que me ayudo y guío en este camino, a mi familia y amigos pero sobre todo a mi madre y hermana mayor que siempre estuvieron en los momentos más importantes con una palabra de apoyo, consejos, comprensión, amor y ayuda tanto emocional como económica, sin su ayuda no lo habría podido lograr. Mi madre que me esperaba despierta hasta que llegara sana y salva a la casa después de volver de la Universidad la cual me quedaba a una hora y media de viaje, me esperaba con comida rica, calentita y siempre preocupada que no me faltara nada. Mi hermana mayor la cual a pesar de la distancia me llamaba seguido para saber si necesitaba algo o simplemente para preguntar cómo estaba, ellas dos fueron el pilar fundamental que tuve en este proceso. También agradecer a mi padre que me ayudaba económicamente lo cual me permitía poder ir a la Universidad todos los días.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco mucho la ayuda de mis profesores sobre todo del profesor Aníbal Coronel el cual ha sido el que ha estado conmigo en este proceso de tesis. Además de mis amigos y familiares que me han acompañado en este camino que al mirar atrás parece que hubiera comenzado ayer pero que ya está a punto de finalizar, pronto comenzaré una nueva etapa en la cual tendré que poner en practica todo lo aprendido en estos 5 años, no puedo evitar los nervios al solo pensarlo pero estoy confiada de daré todo lo mejor de mí para hacer lo mejor posible.

RESUMEN

Este es un estudio que tiene como objetivo analizar el modelo que tiene la tuberculosis con recaída, es por esto que es necesario revisar críticamente el modelo que tiene esta enfermedad para agregar o eliminar términos que son importantes o carezcan de influencia respectivamente. Luego, se hace un análisis del modelo, encontrando los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, los cuales se clasifican y se estudia su estabilidad. Luego se estudió numéricamente el sistema para algunos valores de parámetros sugeridos en la literatura y para distintas condiciones iniciales.

Índice general

Introducción	1
1. Modelo matemático para la tuberculosis.	3
1.1. Algunos conceptos y notaciones.	3
1.2. Modelo matemático	4
2. Estudio Analítico	7
2.1. Número de reproducción básica y equilibrios	7
2.2. Equilibrio y estabilidad Global del Equilibrio	9
3. Estudio Numérico	11
Bibliografía	15

Introducción

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana crónica causada por *Mycobacterium tuberculosis*, en la antigua Grecia era conocida como ptisis, término que también incluía al empiema y a la fimia o absceso de pulmón. Habitualmente la enfermedad se localiza en los pulmones, pero puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo humano. Esta enfermedad tiene su aparición siglos antes según la Revista Habanera de Ciencias Médicas la cual dice que existen evidencias paleológicas de tuberculosis vertebral en restos neolíticos precolombinos, así como en momias egipcias, que datan aproximadamente del año 2400 a.C [23]. Mientras que la Revista Médica de Costa Rica y Centromérica LXX afirma que fuertes evidencias han demostrado que este complejo evolucionó como patógeno humano en el Este del Continente Africano y su dispersión a otras regiones pudo haber ocurrido con las primeras migraciones humanas. Se ha considerado que el cambio de estilo de vida de la población nómada a una forma sedentaria (acontecimiento ocurrido durante el periodo Neolítico) pudo favorecer el desarrollo de la tuberculosis al propiciar una serie de condiciones como: el aumento de la población, la domesticación de animales, la estratificación social y la ingestión de una dieta menos variada.

En Europa, durante los siglos XVII y XVIII, una de cada cuatro muertes es secundaria a esta enfermedad, siendo en el siglo XIX la primera causa de mortalidad en los Estados Unidos. A través de la historia han muerto personas importantes a causa de esta enfermedad como lo fue el rey de Francia Carlos IX en la Edad Media que fallece por empiema y TB Pulmonar, Alfonsina Plessis, esta enfermedad a sido la causa de muerte de grandes músicos, poetas, luchadores por la independencia como lo fue Simón Bolívar. La TB generalmente se transmite a través de una infección en el aire. Alrededor del 10 % de las personas infectadas eventualmente desarrollan tuberculosis activa (5 % dentro de los primeros cinco años posteriores a la exposición); la mayoría de los individuos infectados siguen siendo portadores silenciosos, con un período de latencia no infeccioso promedio que varía de meses a décadas [6, 11, 14].

El curso corto de terapia de observación directa comprende un sistema estandarizado

de registro e informe, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y permite evaluar los resultados del tratamiento. Los pacientes que nunca han recibido tratamiento para la tuberculosis o que han tomado medicamentos contra la tuberculosis durante menos de un mes son diferentes de los casos de recaída, cuya tuberculosis comienza en un régimen de retratamiento después de un fracaso del tratamiento [3, 17, 18, 19]. Como el tratamiento incompleto puede llevar a una recaída, y la recaída también puede ocurrir en pacientes que han recibido un tratamiento completo y que se declararon curados [15], debe incluir casos nuevos y de recaída en el cálculo de la tasa de curación. En lo relacionado con el modelamiento matemático de la transmisión de la tuberculosis hay varias propuestas entre ellas por ejemplo el modelo propuesto por [4, 20, 21]. En particular en el artículo de Yang et. al. [20, 21], los autores proponen dos modelos con tratamiento incompleto donde el primer modelo propone un tratamiento simple y en el segundo modelo se incorpora la recaída mejorando el modelamiento matemático de la primera propuesta.

En este trabajo de memoria de tesis nos basamos en el trabajo [21]. En efecto formulamos un modelo de transmisión con recaída, que distingue las recaídas de los casos nuevos en el marco del programa de corta duración de terapia de observación directa. El modelo matemático que se formula es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que considera como variable las distintas clases de personas expuestas a la enfermedad (susceptible, latente, infectados, etc.). Luego de formular el modelo, se estudiará los puntos de equilibrio del sistema y finalmente se presentaran algunos ejemplos numéricos.

La memoria está organizada en tres capítulos. En el capítulo 1 se presenta el modelo matemático. En el capítulo 2 se hace el estudio analítico donde se estudia el número de puntos de equilibrio del sistema y la estabilidad del sistema. Finalmente, en el capítulo 3 se presentan tres ejemplos numéricos.

Capítulo 1

Modelo matemático para la tuberculosis.

1.1. Algunos conceptos y notaciones.

El marco teórico para el presente trabajo es la teoría matemática para la epidemiología, la cual utiliza una analogía del comportamiento de la evolución de las enfermedades infectocontagiosas con la teoría de mezclas. En este sentido, los modelos que se deducen son basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, las cuales se analizan con teoría de sistemas dinámicos. Para ser más precisos, se considera que la población es particionada en seis compartimientos. Estos compartimientos son:

- *Susceptible* (S): Los individuos nunca han sido infectados.
- *Tratamiento* (T): Los individuos son tratados.
- *Latente* (L_1): Nuevos casos, nunca han sido tratados por tuberculosos o han sido tratados por tuberculosis o han tomado fármacos anti tuberculosis durante menos de un mes.
- *Infecioso* (I_1): Nuevos casos, nunca han sido tratados por tuberculosos o han sido tratados por tuberculosis o han tomado fármacos anti tuberculosis durante menos de un mes.
- *Latente* (L_2): Casos de recaída.
- *Infecioso* (I_2): Casos de recaída.

Es conveniente observar que no existen individuos que esten en dos clases, esto se deduce naturalmente debido a que es una partición.

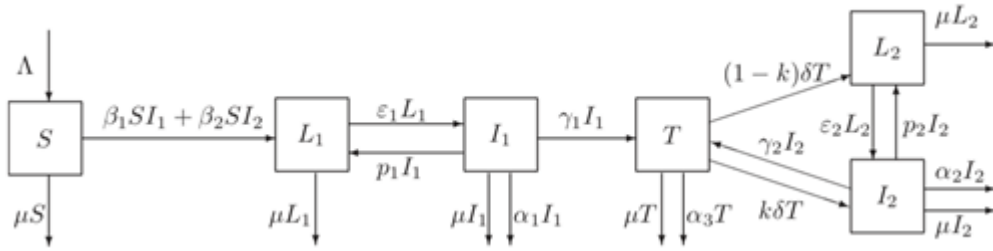


Figura 1.1: Forma esquemática de transmisión de la tuberculosis. Para la notación consultar la Tabla 1.1.

Comportamiento	Definición
S	El comportamiento susceptible
L_1	El comportamiento latente
I_1	El comportamiento infeccioso
T	El comportamiento tratado
L_2	El comportamiento latente tra tratamiento
I_2	El comportamiendo infeccioso tras tratamiento

Tabla 1.1: Resumen de notación para modela la dinámica de la tuberculosis.

1.2. Modelo matemático

El modelo matemático se basa en los aspectos dinámicos que se describen a continuación. En el compartimiento latente L_2 , los individuos fueron tratados y no son infecciosos. Individuos en los compartimientos latentes L_1 y L_2 fueron infectados pero no son infecciosos. Individuos en el compartimiento latente L_1 y en el compartimiento infeccioso I_1 no son tratados.

Un individuo susceptible ingresa al compartimiento L_1 después de ser infectado. Él puede mantenerse en el compartimiento L_1 por el resto de su vida, o convertirse en un caso activo de tuberculosis, lo que hace que entre en el compartimiento I_1 . Un individuo infectado detectado entra al compartimiento T . Los individuos en T están en un ambiente aislado, y no pueden infectar a nadie. Tras ello, pueden ingresar al compartimiento L_2 debido a la remanente mycobacterium tuberculosis [9], o al compartimiento I_2 si el tratamiento falla. Algunos individuos en L_2 pueden recaer, desarrollar tuberculosis activa, y entrar al compartimiento I_2 , y luego re-entrar al compartimiento de tratamiento T si son detectados.

Algunas personas con tuberculosis activa, in I_1 o I_2 pueden recuperarse espontáneamente. Los compartimientos con sus definiciones son presentadas en la Tabla 1.1. Las transferencias entre compartimientos se muestran en la Figura 1.1.

Usando una única etiqueta para representar la etiqueta del estado y el correspondiente número total de individuos en dicho estado, la dinámica de la enfermedad es:

$$S'(t) = \Lambda - \mu S(t) - \beta_1 I_1(t) S(t) - \beta_2 I_2(t) S(t) \quad (1.1)$$

$$L'_1(t) = \beta_1 I_1(t) S(t) + \beta_2 I_2(t) S(t) + p_1 I_1(t) S(t) + p_1 I_1(t) - (\mu + \varepsilon_1) L_1(t) \quad (1.2)$$

$$I'_1(t) = \varepsilon_1 L_1(t) - (\mu + \alpha_1 + \gamma_1 + p_1) I_1(t) \quad (1.3)$$

$$T'(t) = \gamma_1 I_1(t) - (\mu + \alpha_3 + \delta) T(t) + \gamma_2 I_2(t) \quad (1.4)$$

$$L'_2(t) = (1 - k) \delta T(t) - (\mu + \varepsilon_2) L_2(t) + p_2 I_2 \quad (1.5)$$

$$I'_2(t) = \varepsilon_2 L_2(t) - (\mu + \alpha_2 + \gamma_2 + p_2) I_2(t) + k \delta T(t), \quad (1.6)$$

donde los distintos parámetros son presentados son descritos en la Tabla 1.2. Además, si se define las siguientes relaciones $b_1 = \mu + \varepsilon_1$, $b_2 = \mu + \alpha_1 + \gamma_1 + p_1$, $b_3 = \mu + \alpha_3 + \delta$, $b_4 = \mu + \varepsilon_1$, $b_5 = \mu + \alpha_2 + \gamma_2 + p_2$, el sistema (1.1)-(1.6) se reescribe como

$$S'(t) = \Lambda - \mu S(t) - \beta_1 I_1(t) S(t) - \beta_2 I_2(t) S(t) \quad (1.7)$$

$$L'_1(t) = \beta_1 I_1(t) S(t) + \beta_2 I_2(t) S(t) + p_1 I_1(t) S(t) + p_1 I_1(t) - b_1 L_1(t) \quad (1.8)$$

$$I'_1(t) = \varepsilon_1 L_1(t) - b_2 I_1(t) \quad (1.9)$$

$$T'(t) = \gamma_1 I_1(t) - b_3 T(t) + \gamma_2 I_2(t) \quad (1.10)$$

$$L'_2(t) = (1 - k) \delta T(t) - b_4 L_2(t) + p_2 I_2 \quad (1.11)$$

$$I'_2(t) = \varepsilon_2 L_2(t) - b_5 I_2(t) + k \delta T(t), \quad (1.12)$$

Ahora, recordadndo que la población total en estudio en un instante t está dada por $N(t) = S(t) + L_1(t) + I_1 + T(t) + L_2(t) + I_2(t)$, de los sistemas (1.1)-(1.6) o (1.7)-(1.12), se tiene que

$$\begin{aligned} N'(t) &= \Lambda - (\beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2) - \mu S + \beta_1 S I_1 + \beta_2 S I_2 + p_1 I_1 - \varepsilon_1 L_1 - \mu L_1 + \varepsilon_1 L_1 \\ &\quad - p_1 I_1 - \mu I_1 - \alpha_1 I_1 - \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 + \gamma_1 I_1 - \mu T - \alpha_3 T - k \delta T - (1 - k) \delta T \\ &\quad + p_2 I_2 + (1 - k) \delta T - \mu L_2 - \varepsilon_2 L_2 + k \delta T + \varepsilon_2 L_2 - \gamma_2 I_2 - p_2 I_2 - \alpha_2 I_2 - \mu I_2 \\ &= \Lambda - (S + L_1 + I_1 + T + L_2 + I_2) \mu - \alpha_1 I_1 - \alpha_2 I_2 - \alpha_3 T \\ &= \Lambda - \mu N(t) - \alpha_1 I_1 - \alpha_2 I_2 - \alpha_3 T \\ &\leq \Lambda - \mu N(t). \end{aligned} \quad (1.13)$$

Esto implica que $\limsup_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \Lambda/\mu$. Luego la región

$$\Omega = \left\{ (S, L_1, I_1, T, L_2, I_2) \in \mathbb{R}^{6+} \quad : \quad N \leq A \text{ con } A := \Lambda/\mu \right\} \quad (1.14)$$

es positivamente invariante y define un conjunto globalmente atractivo para los sistemas (1.1)-(1.6) o (1.7)-(1.12).

Parámetros	Definición
μ	Tasa de mortalidad por otras causas distintas de la tuberculosis
Λ	Tasa de reclutamiento de individuos susceptibles
ε_1	Tasa de transmisión desde el compartimento L_1 a I_1
α_1	Tasa de mortalidad por tuberculosis en el compartimento I_1
α_2	Tasa de mortalidad por tuberculosis en el compartimento I_2
α_3	Tasa de mortalidad por tuberculosis en el compartimento T
δ	Tasa de salida del compartimento de tratamiento T
p_1	Tasa de salida sin compartimento de tratamiento I_1
β_1	Tasa de transmisión de individuos infecciosos en S
β_2	Tasa de transmisión de individuos infecciosos en L_1
γ_1	Velocidad de transferencia de individuos infecciosos del compartimento I_1 a T para diagnóstico y fármaco tratamiento
k	Proporción de tratamientos de fracaso para la tuberculosis
ε_2	Velocidad de transmisión del compartimento L_2 a I_2
p_2	Tasa de recuperación sin tratamiento del compartimento I_2
γ_2	Tasa de transferencia de individuos infecciosos del compartimento I_2 a T para diagnóstico y fármaco tratamiento

Tabla 1.2: Parámetros para el sistema (1.1)-(1.6).

Capítulo 2

Estudio Analítico

2.1. Número de reproducción básica y equilibrios

El número básico de reproducción, R_0 , se ha definido como el radio espectral de la matriz de la próxima generación [5]. Utilizamos el método de la matriz de la siguiente generación para el modelo (1.7)-(1.12) para calcular R_0 , para mayores detalles ver [16]. El método consiste en equiparar R_0 al valor propio dominante de la matriz FV^{-1} , donde F y V son componentes de matrices jacobianas de $F(x)$ y $V(x)$ en el equilibrio libre de enfermedad, y $F_i(x)$ denota la tasa de aparición de nuevas infecciones en el compartimiento i y $V_i(x)$ denota la tasa de transferencia de individuos entre el compartimiento i y otros compartimientos por todos los otros medios.

Por comodidad, se introduce la siguiente notación $X = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6)$ con la siguiente selección $L = x_1; I_1 = x_2; T = x_3; L_2 = x_4; I_2 = x_5$; y $S = x_6$. Luego, el sistema (1.7)-(1.12) se transforma en

$$X'(t) = F(X(t)) - V(X(t)), \quad (2.1)$$

donde

$$F(X) = (\beta_1 x_2 x_6 + \beta_2 x_5 x_6, 0, 0, 0, 0, 0)^T$$

y

$$V(X) = \begin{pmatrix} b_1x_1 - p_1x_2 \\ b_2x_1 - \epsilon_1x_2 \\ b_3x_3 - \gamma_1x_2 - \gamma_2x_5 \\ b_4x_4 - (1-k)\delta x_3 - p_2x_5 \\ b_5x_5 - \epsilon_2x_4 - k\delta x_3 \\ \beta_1x_2x_6 + \beta_2x_5x_6 - \mu(A - x_6) \end{pmatrix}.$$

Ahora, calculando el Jacobino de $F - V$ queda lo siguiente

$$\begin{pmatrix} \Lambda - \mu - \beta_1x_3 - \beta_2x_1 & \Lambda & \Lambda - \beta_1x_1 & \Lambda & \Lambda & \Lambda - \beta_2x_1 \\ \beta_1x_3 + \beta_2x_6 & -b_1 & \beta_1x_1 + \rho_1 & 0 & 0 & \beta_2x_1 \\ 0 & \epsilon_1 & 0 & 0 & 0 & -b_2 \\ 0 & 0 & \gamma_1 & -b_3 & 0 & \gamma_2 \\ 0 & 0 & 0 & (1-k)\delta & -b_4 & \rho_2 \\ 0 & 0 & 0 & k\delta & \epsilon_2 & b_5 \end{pmatrix}. \quad (2.2)$$

Evaluado el Jacobiano del sistema en punto de equilibrio del sistema (1.7)-(1.12) $E_0 = (A, 0, 0, 0, 0, 0)$ queda del siguiente modo $DF(E_0) - DV(E_0)$ donde

$$DF(E_0) = \begin{pmatrix} F & O_1 \\ O_2 & 0 \end{pmatrix}, \quad DV(E_0) = \begin{pmatrix} V & O_1 \\ 0 & \beta_1A & 0 & 0 & \beta_2A & \mu \end{pmatrix}, \quad (2.3)$$

con la notación $O_1 = (0, 0, 0, 0, 0)^T$, $O_2 = (0, 0, 0, 0, 0)$,

$$DF(E_0) = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1A & 0 & 0 & \beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad V = \begin{pmatrix} b_1 & p_1 & 0 & 0 & 0 \\ -\epsilon_1 & b_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma_1 & b_3 & 0 & -\gamma_2 \\ 0 & 0 & -(1-k)\delta & b_4 & -p_2 \\ 0 & 0 & -k\delta & -\epsilon_2 & b_5 \end{pmatrix}.$$

Ahora, por definición FV^{-1} es la próxima generación para (1.7)-(1.12), con radio espectral

$$\rho(FV^{-1}) = \frac{\beta_1A\epsilon_1}{b_1b_2 - p_1\epsilon_1} + \frac{\beta_2A\epsilon_1\delta((1-k)\epsilon_2 + kb_4)}{(b_1b_2 - p_1\epsilon_1)(b_3(b_4b_5 - p_2\epsilon_2) - \gamma_2\delta((1-k)\epsilon_2 + kb_4))}$$

y en consecuencia el número básico de reproducción es

$$R_0 = \frac{\beta_1A\epsilon_1}{b_1b_2 - p_1\epsilon_1} + \frac{\beta_2A\epsilon_1\delta((1-k)\epsilon_2 + kb_4)}{(b_1b_2 - p_1\epsilon_1)(b_3(b_4b_5 - p_2\epsilon_2) - \gamma_2\delta((1-k)\epsilon_2 + kb_4))}. \quad (2.4)$$

2.2. Equilibrio y estabilidad Global del Equilibrio

Teorema 2.1. *Para el sistema (1.7)-(1.12) considere el punto de equilibrio libre de enfermedad $E_0 = (A, 0, 0, 0, 0, 0)^T$, la región Ω definida en (1.14) y R_0 definido en (2.4). Entonces, si $R_0 \leq 1$, E_0 es el único equilibrio en Ω ; si $R_0 > 1$, hay dos equilibrios en Ω : E_0 y un equilibrio endémico único $E^* = (S^*, L_1^*, I_1^*, T^*, L_2^*, I_2^*)$, donde*

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{\mu A}{\mu + \beta_1 I_1^* + \beta_2 I_2^*} & L_1^* &= \frac{ab}{\varepsilon_1} I_2^* & I_1^* &= a I_2^* \\ T^* &= b I_2^* & L_2^* &= c I_2^* & I_2^* &= \frac{\mu}{\alpha \beta_1 + \beta_2} (R_0 - 1), \end{aligned}$$

con a, b, c positivos y definidos por

$$\begin{aligned} a &:= b_3(b_4 b_5 - p_2 \varepsilon_2) - \gamma_2 \delta((1 - k)\varepsilon_2 + k b_4), & b &:= \frac{b_4 b_5 - \varepsilon_2 p_2}{\delta((1 - k)\varepsilon_2 + k b_4)}, \\ c &:= \frac{k p_2 + (1 - k) b_5}{(1 - k)\varepsilon_2 + k b_3}. \end{aligned}$$

Teorema 2.2. *Utilizando la notación del Teorema 2.1. El equilibrio libre de enfermedad E_0 de (1.7)-(1.12) es globalmente estable en el conjunto Ω si $R_0 \leq 1$; el equilibrio endémico E^* de (1.7)-(1.12) es globalmente estable en el interior del conjunto Ω si $R_0 > 1$.*

Demostración. Primero, demostramos la estabilidad global del equilibrio libre de enfermedad E_0 si $R_0 \leq 1$. En efecto se define

$$V_0(t) := m((\varepsilon_1 L_1(t) + b_1 I_1(t)) + b_3(\varepsilon_2 L_2(t) + b_4 I_2(t))) + n T(t),$$

donde

$$\begin{aligned} m &:= \beta_1(b_3(b_4 b_5 - p_2 \varepsilon_2) - \gamma_2 \delta((1 - k)\varepsilon_2 + k b_4)) + \beta_2 \gamma_1 \delta((1 - k)\varepsilon_2 + k b_4), \\ n &:= \beta_2 \delta(b_1 b_2 - p_1 \varepsilon_1)((1 - k)\varepsilon_2 + k b_4). \end{aligned}$$

Como $(b_3(b_4 b_5 - p_2 \varepsilon_2) - \gamma_2 \delta((1 - k)\varepsilon_2 + k b_4)) > 0$ y $b_1 b_2 - p_1 \varepsilon_1 > 0$, luego $m > 0$ y $n > 0$. Por lo tanto,

$$V_0'(t) = m \varepsilon_1 \left(S(t) - \frac{A}{R_0} \right) (\beta_1 I_1(t) + (\beta_2 I_2(t))).$$

Como $S(t) \leq A$ para $(S, L_1, I_1, T, L_2, I_2)^T \in \Omega$,

$$V_0'(t) \leq m \varepsilon_1 A \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) (\beta_1 I_1(t) + (\beta_2 I_2(t))).$$

$V_0'(t)Eq.(2) = 0$ si y solo si $I_1(t) = I_2(t) = 0$ o $S(t) = A/R_0$. Como $R_0 \leq 1$, $A/R_0 \geq A$, el conjunto invariante de (1.7)-(1.12) en el conjunto

$$M := \left\{ (S, L_1, I_1, T, L_2, I_2)^T \in \Omega : V_0'Eq.(2) = 0 \right\}$$

es el singleton $\{E_0\}$. Ahora, debido a que el conjunto invariante compacto más grande en M es $\{E_0\}$, cualquier solución de $Eq.(2)$ satisface $(S, L_1, I_1, T, L_2, I_2)^T \rightarrow E_0$ como $t \rightarrow +\infty$ por principio de invarianza de LaSalle's [7] es decir, E_0 es globalmente asintóticamente estable en Ω si $R_0 \leq 1$.

En segundo lugar, demostramos la estabilidad global del equilibrio endémico E^* se realiza de manera similar. \square

Capítulo 3

Estudio Numérico

En este capítulo se presentarán tres ejemplos numéricos para el sistema (1.1)-(1.6) o (1.7)-(1.12). Los parámetros considerados para los tres ejemplos son los que aparecen en la Tabla 3.1 y así mismo el intervalo de simulación es 250 años. Ahora, en los tres ejemplos se cambian las condiciones iniciales de la Tabla. Las simulaciones para cada una de estas condiciones iniciales se encuentran en las Figuras 3.2, 3.2 y 3.2.

Parámetros	Valor	Unidad
μ	1/70	año ⁻¹
Λ	14.2857	persona año ⁻¹
ε_1	0.05	año ⁻¹
α_1	0.3	año ⁻¹
α_2	0.6	año ⁻¹
α_3	0.1	año ⁻¹
δ	1.5	año ⁻¹
p_1	0.25	año ⁻¹
β_1	0.0012	persona ⁻¹ año ⁻¹
β_2	0.0012	persona ⁻¹ año ⁻¹
γ_1	0.70	año ⁻¹
k	0.15	año ⁻¹
ε_2	0.05	año ⁻¹
p_2	0.1	año ⁻¹
γ_2	0.70	año ⁻¹

Tabla 3.1: Parámetros utilizados para simular numericamente el sistema (1.1)-(1.6).

Ejemplo	$S(0)$	$L_1(0)$	$I_1(0)$	$T(0)$	$L_2(0)$	$I_2(0)$
1	1776	534	22	14	258	11
2	200	96	4	3	46	2
3	533	256	11	7	206	9

Tabla 3.2: Condiciones iniciales para el sistema (1.1)-(1.6), las cuales son utilizados en los tres distintos ejemplos.

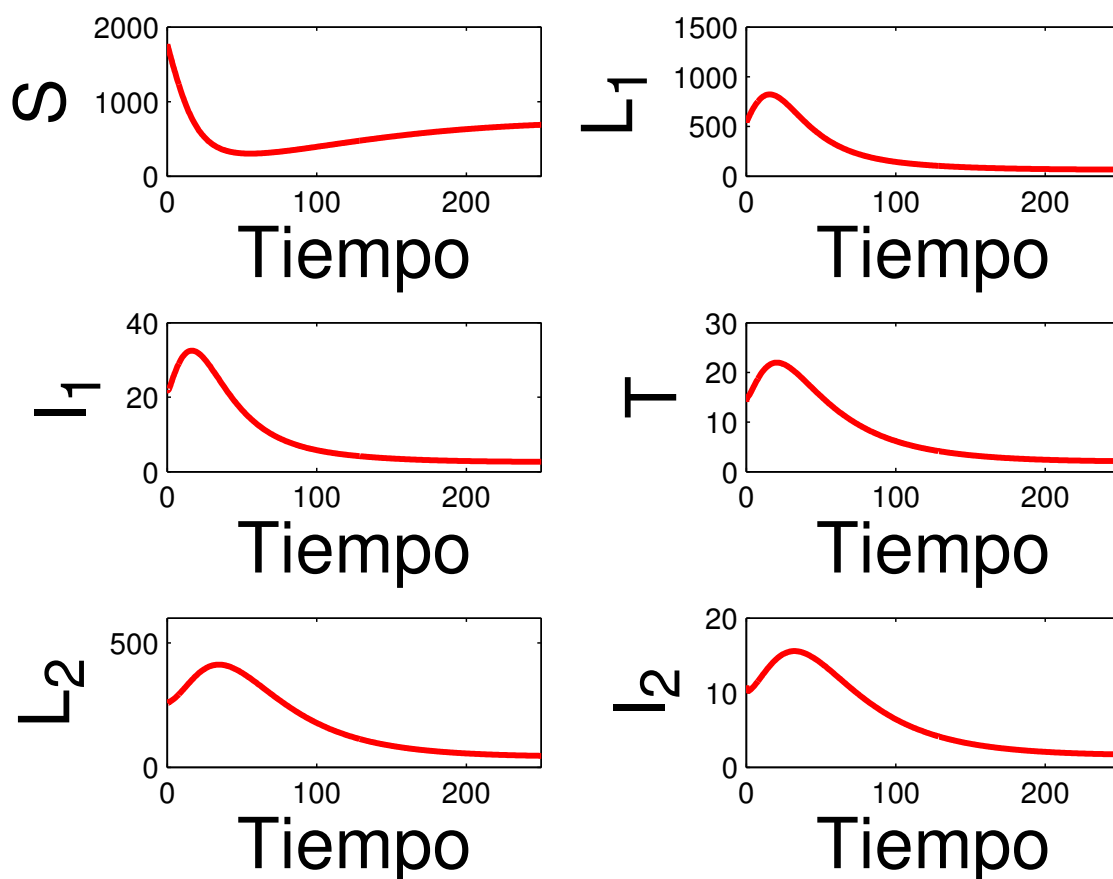


Figura 3.1: Solución del sistema (1.1)-(1.6) con la condición inicial para el ejemplo 1 dado en la Tabla 3.2.

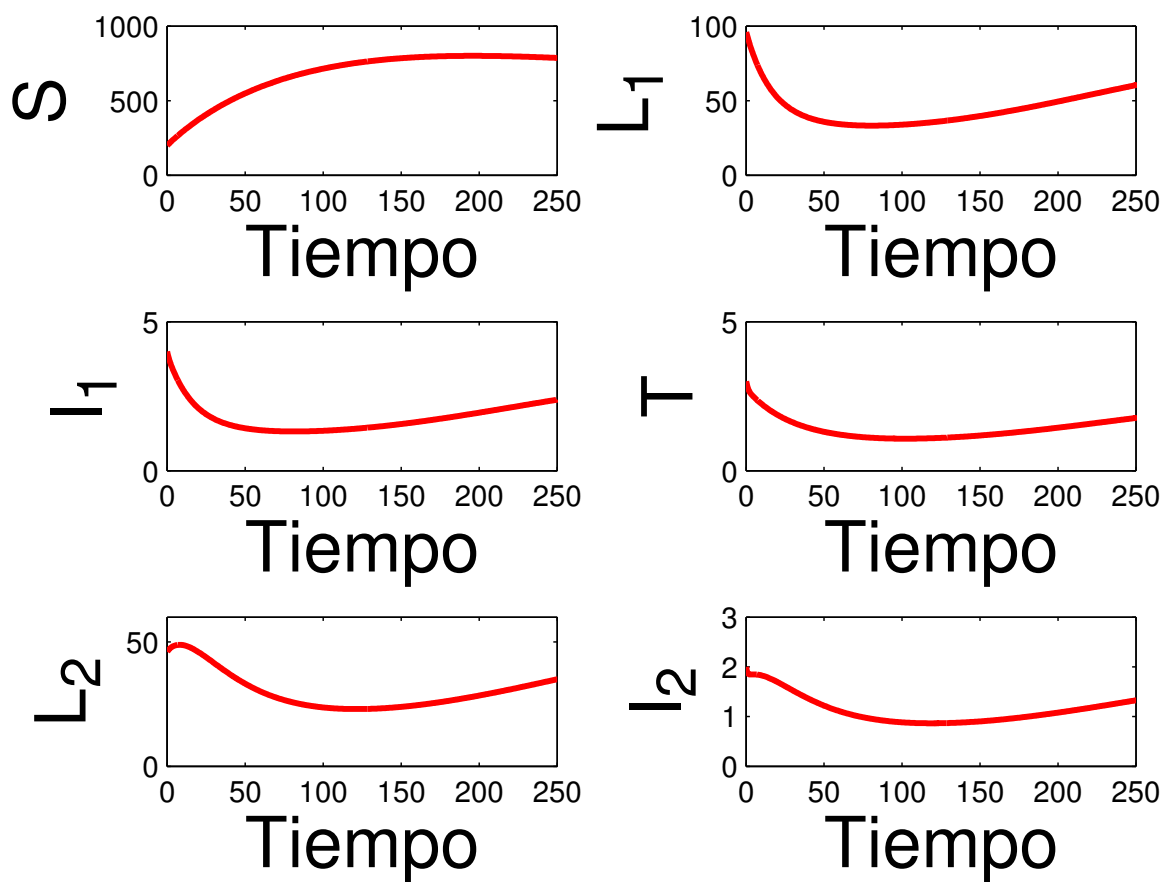


Figura 3.2: Solución del sistema (1.1)-(1.6) con la condición inicial para el ejemplo 2 dado en la Tabla 3.2.

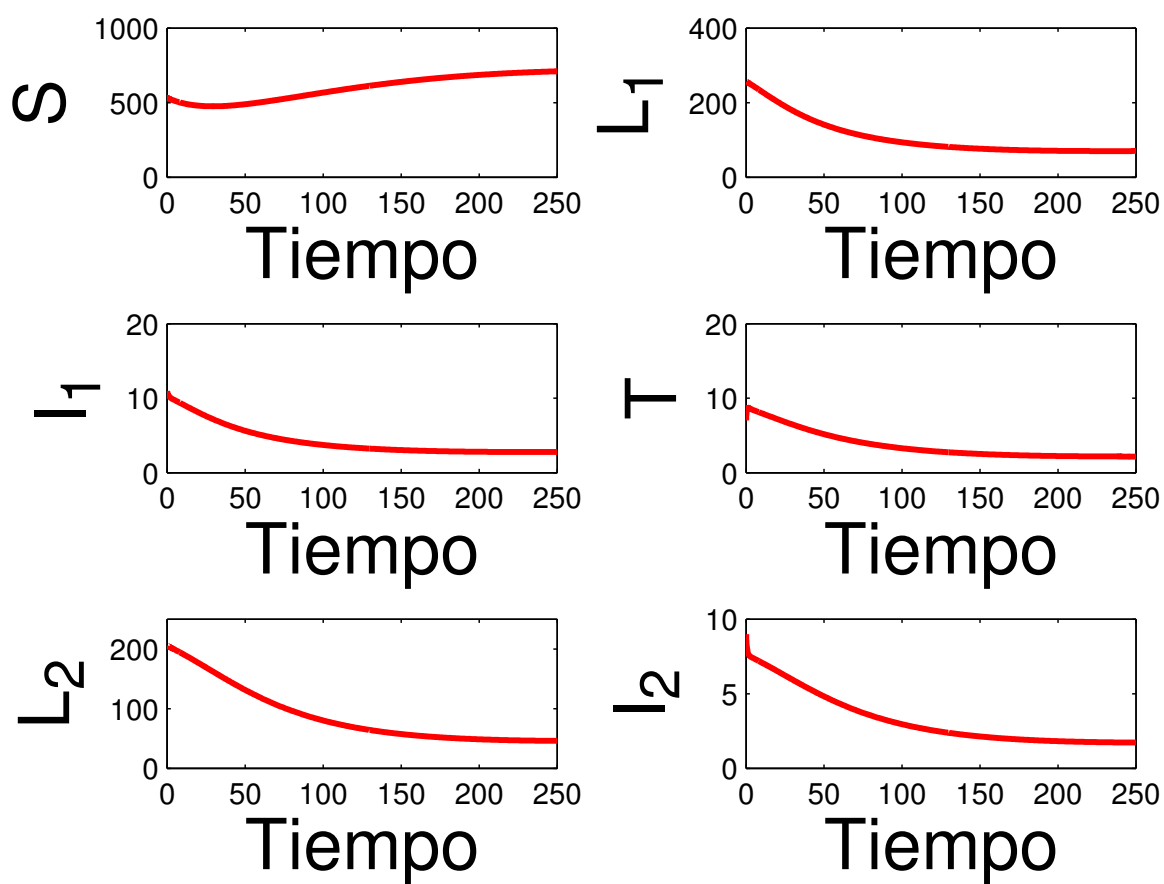


Figura 3.3: Solución del sistema (1.1)-(1.6) con la condición inicial para el ejemplo 3 dado en la Tabla 3.2.

Bibliografía

- [1] Blower, S. M. and Dowlatabadi, H. (1994). Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission: An HIV model, as an example. *International Statistical Review/Revue internationale de statistique*, 62(2): 229–243
- [2] Blower, S. M., Mclean, A. R., Porco, T. C., et al. (1995). The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nature Medicine*, 1(8): 815–821
- [3] Borgdorff, M. W. (2004). New measurable indicator for tuberculosis case detection. *Emerging Infectious Diseases*, 10(10): 1523–1528
- [4] Castillo-Chavez, C. and Song, B. (2004). Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 1(12): 361–404
- [5] Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., and Metz, J. A. (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4): 365–382
- [6] Dye, C. and Williams, B. G. (2010). The population dynamics and control of tuberculosis. *Science*, 328(5980): 856–861
- [7] LaSalle, J. P. and Artstein, Z. (1976). The stability of dynamical systems. *Regional Conference Series in Applied Mathematics*, SIAM, 25: 1–76
- [8] McKay, M. D., Beckman, R. J., and Conover, W. J. (1979). A comparison of three methods for selecting values of input variables in the analysis of output from a computer code. *Technometrics*, 21(2): 239–245
- [9] Neyrolles, O., Hernandez-Pando, R., Pietri-Rouxel, F., et al. (2006). Is adipose tissue a place for *Mycobacterium tuberculosis* persistence? *PLoS One*, 1(1): e43
- [10] Rodrigues, P., Gomes, M. G. M., and Rebelo, C. (2007). Drug resistance in tuberculosis reinfection model. *Theoretical Population Biology*, 71(2): 196–212

-
- [11] Roeger, L. I. W., Feng, Z., and Castillo-Chavez, C. (2009). Modeling TB and HIV coinfections. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 6(6): 815–837
- [12] Sanchez, M. A. and Blower, S. M. (1997). Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproductive rate: Tuberculosis as an example. *American Journal of Epidemiology*, 145(12): 1127–1137
- [13] Ted, C. and Megan, M. (2004). Modeling epidemics of multidrug-resistant M.tuberculosis of heterogeneous fitness. *Nature Medicine*, 10(10): 1117–1121
- [14] Tewa, J. J., Bowong, S., Mewoli, B., et al. (2011). Two-patch transmission of tuberculosis. *Mathematical Population Studies*, 18(3): 189–205.
- [15] van den Driessche, P., Wang, L., and Zou, X. (2007). Modeling diseases with latency and relapse. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 4(2): 205–219
- [16] van den Driessche, P. and Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1–2): 29–48.
- [17] World Health Organization (WHO). (2008). *Global Tuberculosis Control 2008; Surveillance, Planningy Financing: WHO Report 2008*. Geneva, Switzerland: WHO Press.
- [18] World Health Organization (WHO). (2009). *Global Tuberculosis Control: a Short Update to the 2009 Report*. Geneva, Switzerland: WHO Press
- [19] World Health Organization (WHO). (2011). *Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011*. Geneva, Switzerland: WHO Press.
- [20] Yang, Y., Li, J., and Zhou, Y. C. (2012). Global stability of two tuberculosis models with treatment and self-cure. *Rocky Mountain Journal of Mathematics*, 42(4): 1367–1386.
- [21] Yali Yang, Jianhong Wu, Jianquan Li & Xi Xia Xu (2017) Tuberculosis with relapse: A model, *Mathematical Population Studies*, 24:1, 3–20
- [22] Cartes. (2013). Breve historia de la tuberculosis. *Revista Médica de Costa Rica y Centroametica LXX*, (605)145-150.
-

- [23] Paneque, Rojas y Pérez.(2018). La tuberculosis a través de la historia: un enemigo de la humanidad. Revista Habaneca de Ciencias Medicas.7(3): 353-363.