

UN MODELO MATEMÁTICO PARA EL ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DEL SIDA EN LA TUBERCULOSIS

MAURICIO LÓPEZ HERNÁNDEZ
IGNACIO MANTILLA PRADA(*)

Resumen. En muchas ocasiones, una de las primeras manifestaciones de la presencia del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en una persona, es la Tuberculosis. Teniendo en cuenta las características médicas de cada enfermedad, se describirá matemáticamente la incidencia que ejerce el VIH sobre la propagación de la Tuberculosis.

Abstract. Sometimes, the first manifestation of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) presence is Tuberculosis. Taking into account the medical characteristics of each disease, we describe and analyze mathematically the incidence of VIH on the propagation of tuberculosis.

Keywords. HIV, AIDS, Tuberculosis, Dynamical systems, Epidemiology, Differential equations.

1. Introducción

La modelación de propagaciones de epidemias se remonta a 1760 cuando Daniel Bernoulli modela la propagación de una epidemia de Viruela. En 1927, Kermack y McKendrick [7], formalizan matemáticamente tales modelos, estudiando en detalle algunas de sus características.

(*)Texto recibido 4/02/00, revisado 8/03/00. Mauricio López Hernández, Departamento de Matemáticas, Universidad Nacional de Colombia; e-mail: mlopez@matematicas.unal.edu.co
Ignacio Mantilla Prada, Departamento de Matemáticas, Universidad Nacional de Colombia; e-mail: imantil@matematicas.unal.edu.co

El presente artículo describe la relación existente entre el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), temible virus del siglo XX, y la Tuberculosis (TBC), enfermedad que fue epidemia en alguna época y que hoy en día reaparece. Primero, se describirá médicamente cada una de las enfermedades por separado, y posteriormente se explicará por qué un portador de VIH puede por sí solo desarrollar la enfermedad de la TBC y, en consecuencia, entrar a ser un agente difusor de esta enfermedad. Segundo, se modelará matemáticamente la dinámica de la propagación de la TBC teniendo en cuenta la incidencia del VIH, con base en modelos correspondientes a la TBC [1] y [2], independientemente del VIH, y modelos correspondientes a la propagación del VIH [5], independientemente de la TBC. En esta parte se darán las definiciones necesarias para comprender la naturaleza del sistema de ecuaciones. Para lograr tal modelación se usará un sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDO), el cual será resuelto numéricamente por el método de Runge-Kutta.

Una vez conformado este sistema de ecuaciones diferenciales se procederá a determinar el Número Reproductivo Básico, que mide si la enfermedad se convierte en epidemia o no.

Finalmente se harán algunas simulaciones numéricas y se dará así una mejor óptica al problema de la incidencia del VIH sobre la TBC.

2. La Tuberculosis

La Tuberculosis (TBC) es una enfermedad infectocontagiosa generada por el bacilo de la tuberculina o bacilo de Koch. Ya era conocida desde la época del padre de la medicina occidental, el griego Hipócrates (460-370 A.C.) quien describió esta enfermedad. Se han encontrado muestras de lesiones tuberculosas en momias egipcias de 3000 años de antigüedad [10].

La TBC, como se dijo antes, es una enfermedad infectocontagiosa por vía aérea, por ejemplo por un golpe de tos o un estornudo. Se sabe que de un estornudo salen al aire cerca de 3000 partículas infectantes en pequeñas gotas que pueden contener, por ejemplo, 3 bacilos de tuberculina. El tiempo de generación de estos bacilos es de 20 horas; ésto hace que sólo después de 3 o 4 semanas pueda ser detectado un crecimiento de esta población mediante algún diagnóstico. Para otras enfermedades la detección puede ser mas rápida debido a que el tiempo de generación es en algunos casos, menor de una hora. Se calcula que entre un tercio y la mitad de la población mundial poseen el bacilo.

El paciente recién infectado con el bacilo, digamos por diminutas gotas con una pequeña cantidad de bacilos, detecta esta presencia por medio del sistema inmunológico y ataca a los bacilos por medio de macrófagos que inicialmente son destruidos por el bacilo generando antígenos que estimulan más macrófagos,

los cuales se multiplicarán permanentemente. De la capacidad microbicida de estos macrófagos (la cual es variable) depende la reproducción de los bacilos; si estos se reproducen pueden distribuirse a diferentes órganos, vía hemática, por ejemplo a la meninges, riñón y varios sitios del pulmón. La cantidad de antígeno generado por los macrófagos estimula las células CD4 las cuales estimulan la activación de macrófagos con mayor capacidad microbicida. Si hay control por parte de los macrófagos se forman pequeños glucomas sólidos, de lo contrario la infección progresará a un foco de necrosis caseosa. En caso de control el sistema inmune localizará los bacilos y los destruirá, la mayoría de los focos serán esterilizados y no quedará población bacilar y en algunos quedarán bacilos latentes, en consecuencia se generarán clones de CD4 que al ser estimuladas por antígenos estarán permanentemente activando los macrófagos, quienes tendrán localizada la infección. Es por esta razón que las vacunas no dependen de los macrófagos sino de células con memoria de CD4. Si por alguna razón el sistema inmune decae, entonces el crecimiento del bacilo se verá fortalecido y vuelve nuevamente el paciente a depender de la capacidad del sistema inmune para controlar el progreso de la infección.

3. El VIH

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), causal de la enfermedad del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es un parásito intracelular. Su mayor hospedero es el linfocito T ayudador, este linfocito al detectar la presencia de este parásito genera una serie de citoquinas, las cuales estimulan al sistema inmune, sin embargo, cuando quien está activado, es decir, quien está rodeado por el antígeno es un linfocito CD4 infectado, su capacidad de producir citoquinas se verá alterada, (el CD4 es estimulado por macrófagos que le presentan el antígeno para que la célula CD4 estimule al macrófago). Lo más temible, la memoria de las células CD4 se ve afectada. El virus puede extenderse a otras células CD4 e inclusive volver a atacar células CD4 ya infectadas (hasta el momento parece ser el único virus con tales características).

El proceso de destrucción de células CD4 es evidente al iniciarse la infección, esta cantidad crece para luego iniciar un descenso definitivo. Se ha comprobado que el 30% de los pacientes VIH positivos desarrollan la enfermedad de la TBC en un nivel de 500 células de CD4 por milímetro cúbico de sangre, mientras en promedio un paciente VIH negativo desarrolla la enfermedad de la TBC con 350 células de CD4 por milímetro cúbico de sangre.

Según lo dicho en el párrafo anterior es más fácil desarrollar la enfermedad de la TBC por un paciente VIH positivo que por un VIH negativo; incluso en muchos casos la presencia de la enfermedad de la TBC obliga al médico a realizar un examen de VIH. Por lo general la TBC es la primera manifestación

de la presencia del VIH.

La propagación de este virus es denominada “la epidemia invisible”, puesto que el período de incubación es demasiado largo y en consecuencia, parece no ser de importancia en cuanto a la mortalidad que ésta genera en la población, sin embargo, hoy en día, el SIDA ocupa el quinto lugar entre las enfermedades causales de mortalidad en la población mundial.

En el año de 1998 se presentaron en el mundo 5.8 millones de nuevos casos de VIH, lo cual equivale a que cada minuto entran 11 personas a engrosar el grupo de portadores de VIH. De estos nuevos casos, 2.1 millones corresponde a mujeres. En el mundo se calcula que 33.4 millones de personas son portadoras del virus.

El SIDA ha causado la muerte a 13.9 millones de personas desde el comienzo de la epidemia, y solamente en 1998 se presentaron 2.5 millones de muertes.

En Colombia se han presentado 73.000 casos de personas portadoras del VIH, ocasionando 10.000 muertes a causa del SIDA, en particular en el año de 1997 se presentaron 3.000 muertes, que corresponde a 8 muertes cada día.

Los datos más preocupantes se presentan en África del Sur, donde existen 22.5 millones de portadores del VIH, y solamente en el año de 1998 se registraron 4 millones de nuevos casos.

En América Latina los indicadores más altos se registran en Brasil, con medio millón de portadores hasta 1997, seguido por México y Argentina con 200.000 y 150.000 portadores respectivamente.

4. Modelación Matemática

Al modelar la propagación de una enfermedad infectocontagiosa en una población, se asume que ésta es homogénea, es decir, cada individuo de la población se encuentra en similares condiciones a las de todos los demás, para resistir o concebir la infección. Cuando una epidemia está presente en alguna población, se puede distribuir tal población en varias clases disyuntas entre sí, destacándose tres de ellas, como son: la clase Susceptible, que agrupa los individuos que no están contagiados por la enfermedad, pero que son capaces de contraerla; la clase de Infecciosos, conformada por aquellos enfermos contagiosos de la enfermedad; la clase de Removibles, conformada por individuos que han sido infectados por la enfermedad, pero han salido de la clase de Infecciosos, ya sea porque la enfermedad los inmunizó, como es el caso del sarampión y otras enfermedades, o porque murieron a causa de la enfermedad, como comúnmente ocurre con la Rabia y la mayoría de las zoonosis. En general los individuos que están en la clase Removible son personas que nunca vuelven a adquirir la enfermedad y en consecuencia no inciden en la propagación de la misma. Los modelos que describen la propagación de estas enfermedades suelen llamarse

“modelos SIR”.

Algunas enfermedades no presentan las características anteriormente descritas, por ejemplo, enfermedades como la gonorrea y en general las enfermedades venéreas, no admiten la clase de Removibles, pues un individuo puede recaer en la misma enfermedad en más de una ocasión. Los modelos correspondientes a estas enfermedades se denominan SIS, pues un enfermo recuperado vuelve a ser Susceptible a la enfermedad.

El caso particular del SIDA, podría clasificarse dentro de los modelos SIR, mientras el de la TBC en los modelos SLIT; nótese que aparecen dos nuevas clases, a saber: la clase Latente, que corresponde a los individuos infectados por la enfermedad pero que aún no son capaces de infectar a otras personas, esto ocurre cuando la enfermedad requiere de un período de gestación relativamente largo con respecto a la duración de la epidemia; la clase Tratados, que reúne a las personas que han adquirido la enfermedad y han sido recuperadas. Es de aclarar que estos individuos pueden contraer nuevamente la enfermedad, algunos de ellos desarrollando cepas resistentes en su organismo.

Con la modelación matemática de una enfermedad infectocontagiosa se pretenden inicialmente dos objetivos: determinar qué proporción de la población total resulta infectada y por cuánto tiempo.

Para que una enfermedad infectocontagiosa se convierta en una epidemia es necesario que en promedio cada infeccioso de dicha enfermedad contagie a más de un individuo durante el tiempo de permanencia como infeccioso. Este valor es llamado *Número Reproductivo Básico*.

Definición 1. *NÚMERO REPRODUCTIVO BÁSICO* es el número de nuevos casos de infecciones, generados por un individuo infeccioso en una población de susceptibles. [3] y [4].

Denótese al Número Reproductivo Básico por \mathcal{R}_0 . Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces la enfermedad infectocontagiosa se convierte en epidemia, mientras que si $\mathcal{R}_0 < 1$, la enfermedad tiende a desaparecer.

Cuando se genera una epidemia, la población de infecciosos comienza a crecer al iniciarse la epidemia, hasta obtener un punto máximo, el cual es denominado el Umbral Crítico, posteriormente el número de infecciosos desciende para luego estabilizarse en algún valor, siendo este valor no negativo.

Definición 2. *Dado un modelo de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias que describa la propagación de una enfermedad infectocontagiosa en una población de susceptibles con capacidad de contraer la enfermedad, y a la cual se le introduce una clase de individuos infectados. A un punto de equilibrio asintóticamente estable se le denomina PUNTO DE EQUILIBRIO ENDÉMICO, si la enfermedad persiste todo el tiempo.*

4.1 VIH Sobre la TBC. En esta sección se analizará el efecto que tiene

la propagación del VIH sobre la propagación de la TBC. Para tal efecto se supondrá un grupo de individuos con alto riesgo de contraer el VIH. Recuérdese que el desarrollo de la TBC se puede dar por la disminución de células CD4 por milímetro cúbico en la sangre del paciente. En algunos casos la TBC es una de las primeras manifestaciones de la presencia del VIH en el individuo. Se ha calculado que por lo menos el 30% de los pacientes con VIH desarrollan la TBC antes de contraer la enfermedad del SIDA.

Teniendo en cuenta que algunos pacientes portadores del VIH desarrollan la TBC, debido a que en su organismo yace el bacilo de la tuberculina, y en el momento de decaer el sistema defensivo del paciente, el bacilo queda en libertad de reproducirse hasta producir la enfermedad de la TBC, para describir este hecho se introduce el parámetro $\omega = \lambda\rho$, donde λ mide la proporción de portadores del VIH que desarrollan la TBC (si es que la desarrollan), y $\frac{1}{\rho}$ el tiempo promedio que sobrevive un infectado de VIH antes de desarrollar la TBC (si es que la desarrolla). Denótese por $\frac{1}{v}$ el tiempo promedio que sobrevive un infectado de VIH antes de desarrollar el SIDA, entonces $\frac{1}{\rho}$ debe ser menor que $\frac{1}{v}$.

Para la modelación de la incidencia del VIH en la propagación de la TBC, se supondrá que la probabilidad de que un portador de VIH sea contagiado por un infeccioso de TBC es igual a la de un no portador del VIH. Como se mencionó anteriormente, se tomará una población con alto riesgo de contraer el VIH.

Esta población será dividida en 6 clases a saber:

1. Susceptibles. Denotada por S . A esta clase pertenecen los individuos que no presentan la enfermedad de la TBC y que posiblemente son portadores del VIH pero no son contagiosos. $S(t)$ denota la cantidad de individuos en la clase S en el tiempo t .
2. Latentes. Denotada por L . A esta clase pertenecen los individuos portadores o no del VIH que han contraído la enfermedad de la TBC, pero aún no son infecciosos, es decir, estos individuos están en el período de incubación de la enfermedad. $L(t)$ denota la cantidad de individuos en la clase L en el tiempo t .
3. Infecciosos de TBC. Denotada por I . A esta clase pertenecen los individuos portadores o no del VIH, enfermos de TBC que han superado el período latente y que se han convertido en individuos infectados e infectantes de la TBC. $I(t)$ denota la cantidad de individuos en la clase I en el tiempo t .
4. Tratados. Denotada por T . A esta clase pertenecen los individuos que estando en la clase L o en la clase I han sido tratados, presentando total recuperación ante la TBC y que no son portadores del VIH. $T(t)$ denota la cantidad de individuos en la clase T en el tiempo t .
5. Infectados con el VIH que desarrollarán el SIDA. Denotada por I_v . A

esta clase pertenecen los individuos portadores del VIH que no presentan la enfermedad de la TBC. $I_v(t)$ denota la cantidad de individuos en la clase I_v en el tiempo t .

6. Enfermos de SIDA. Denotada por A . A esta clase pertenecen los enfermos de SIDA, algunos de estos individuos presentan la enfermedad de la TBC. Los pacientes de esta clase son aislados y en consecuencia no intervienen en la propagación del VIH ni de la TBC. $A(t)$ denota la cantidad de individuos en la clase A en el tiempo t .

La unión de las anteriores clases será denotada por N y corresponde a la población total. $N(t)$ denota la cantidad de individuos en N en el tiempo t .

Se asume que la probabilidad β de que un individuo sea infectado por un enfermo de la clase I es igual para cada uno de los individuos de las clases S , T e I_v .

Los siguientes son los parámetros que intervienen en la modelación de la incidencia del VIH en la propagación de la TBC

1. Λ : Tasa de reclutamiento a la población total N .
2. γ : Probabilidad de que un individuo en $S \cup T$ sea infectado de VIH por contacto sexual con un infectado de la clase I_v .
3. β : Probabilidad de que un individuo en $S \cup T \cup I_v$ sea infectado de TBC por contacto con un infeccioso de la clase I .
4. c_1 : La cantidad promedio de parejas sexualmente activas de cada individuo en $N - L - I - A$.
5. c_2 : La rata de contactos per-cápita de individuos en $N - L - I - A$.
6. μ : Tasa de mortalidad ajena a la enfermedad de la TBC y del SIDA.
7. d_1 : Tasa de mortalidad a causa del SIDA.
8. d_2 : Tasa de mortalidad a causa de la TBC.
9. k : La rata en la cual un infectado de la clase L deja esta clase para convertirse en infeccioso de la clase I .
10. r_1 : La rata de tratamiento per-cápita de los infectados de la clase L que son recuperados totalmente de la TBC.
11. r_2 : La rata de tratamiento per-cápita de los infectados de la clase I que son recuperados totalmente de la TBC.
12. v : La rata en la cual un infectado deja la clase I_v .
13. p : La porción de individuos que han dejado la clase I_v y pasan a la clase A , es decir, desarrollan el SIDA.
14. q : La porción de individuos con VIH que han dejado la clase L o I y pasan a la clase I_v , es decir, se recuperaron totalmente de la TBC.
15. λ : La porción de portadores de VIH que desarrollan la TBC.
16. ρ : El tiempo promedio de sobrevivencia de un portador de VIH antes de desarrollar la TBC, si es que la desarrolla.
17. ω : $\omega = \lambda\rho$.

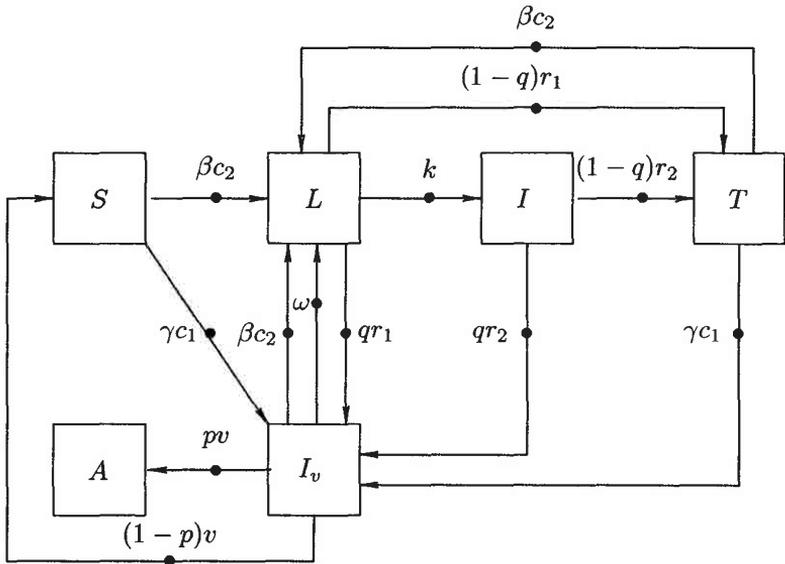
El sistema de ecuaciones diferenciales bajo estos parámetros que describe la

evolución de estas enfermedades es entonces:

$$(1) \begin{cases} \frac{d}{dt}(S) &= \Lambda - \gamma c_1 S \frac{I_v}{N} - \beta c_2 S \frac{I}{N} - \mu S + (1-p)v I_v, \\ \frac{d}{dt}(L) &= \beta c_2 (S + T + I_v) \frac{I}{N} - (\mu + k + r_1) L + \omega I_v, \\ \frac{d}{dt}(I) &= k L - (\mu + d_2 + r_2) I, \\ \frac{d}{dt}(T) &= -\gamma c_1 T \frac{I_v}{N} - \beta c_2 T \frac{I}{N} + (1-q)r_2 I + (1-q)r_1 L - \mu T, \\ \frac{d}{dt}(I_v) &= \gamma c_1 (S + T) \frac{I_v}{N} - \beta c_2 I_v \frac{I}{N} - (\mu + v) I_v - \omega I_v + q r_1 L + q r_2 I, \\ \frac{d}{dt}(A) &= p v I_v - d_1 A, \\ \frac{d}{dt}(N) &= \Lambda - d_1 A - d_2 I - \mu N, \end{cases}$$

con el objeto de simplificar la escritura se ha tomado la siguiente notación $S = S(t)$, $L = L(t)$, $I = I(t)$, $T = T(t)$, $I_v = I_v(t)$, $A = A(t)$ y $N = N(t)$.

Para facilitar la comprensión de la deducción del anterior sistema de ecuaciones, se presenta el siguiente esquema, en el cual se distribuye cada una de las clases de la población en unas "cajas". Las flechas indican el paso de un individuo de una clase a otra, es de anotar que ni la rata de natalidad ni de mortalidad, están descritas en este esquema para facilitar su lectura.



Para determinar el número reproductivo básico del modelo anterior se tendrá en cuenta lo siguiente:

En el tiempo inicial $t = 0$ se tiene que

$$S(t = 0) = S_o \approx N_o = N(t),$$

y

$$T(t=0) = T_o = 0,$$

$$A(t=0) = A_o = 0,$$

además en $t = 0$ se tiene,

$$\frac{N_o + I_{v_o}}{N_o} \approx 1 \approx \frac{N_o + I_o}{N_o},$$

donde $I_{v_o} = I_v(t=0)$, y $I_o = I(t=0)$.

Utilizando la siguiente notación:

$$\left. \frac{d}{dt}(L) \right|_{t=0} = \dot{L}_o,$$

$$\left. \frac{d}{dt}(I) \right|_{t=0} = \dot{I}_o,$$

$$\left. \frac{d}{dt}(I_v) \right|_{t=0} = \dot{I}_{v_o},$$

se tiene que de la ecuación

$$\frac{d}{dt}(L) = \beta c_2(S + T + I_v) \frac{I}{N} - (\mu + k + r_1)L + \omega I_v,$$

se obtiene en $t = 0$,

$$\dot{L}_o = \beta c_2 I - (\mu + k + r_1)L + \omega I_v,$$

de la ecuación

$$\frac{d}{dt}(I) = kL - (\mu + d_2 + r_2)I,$$

se obtiene en $t = 0$

$$\dot{I}_o = kL - (\mu + d_2 + r_2)I,$$

y finalmente la ecuación

$$\frac{d}{dt}(I_v) = \gamma c_1(S + T) \frac{I_v}{N} - \beta c_2 I_v \frac{I}{N} - (\mu + v)I_v - \omega \frac{I_v}{N} + q r_1 L + q r_2 I,$$

se reduce a

$$\dot{I}_{v_o} = q r_1 L + q r_2 I + \gamma c_1 I_v - (\mu + v + \omega)I_v.$$

Considérese el siguiente sistema lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$(2) \quad \begin{cases} \dot{L}_o &= -(\mu + k + r_1)L + \beta c_2 I + \omega I v, \\ \dot{I}_o &= kL - (\mu + d_2 + r_2)I, \\ \dot{I}_{v_o} &= qr_1 L + qr_2 I + \gamma c_1 I v - (v + \omega)I v, \end{cases}$$

el cual puede ser escrito matricialmente de la siguiente manera

$$\begin{pmatrix} \dot{L}_o \\ \dot{I}_o \\ \dot{I}_{v_o} \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} L \\ I \\ I v \end{pmatrix},$$

donde A es la matriz

$$A = \begin{pmatrix} -(\mu + k + r_1) & \beta c_2 & \omega \\ k & -(\mu + d_2 + r_2) & 0 \\ qr_1 & qr_2 & \gamma c_1 - (\mu + v + \omega) \end{pmatrix}.$$

Se usará el criterio de Liénard-Chipart [6] para determinar alguna condición para que por lo menos un valor propio de A tenga raíz positiva y así la solución del sistema (2) sea creciente. Obsérvese que el sistema (2) describe el comportamiento de L , I e $I v$ en el tiempo inicial $t = 0$, es decir, si la solución de (2) crece indefinidamente no significa que la solución de (1) para L , I e $I v$ crezca también indefinidamente, pero sí deben crecer inicialmente en algún tiempo t , $t \in [0, t_1]$.

Calculando $\det(\lambda E - A)$, siendo E la matriz identidad de orden 3 se obtiene el polinomio característico $p(\lambda)$ de A dado por

$$p(\lambda) = a_0 \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3,$$

donde

$$\begin{aligned} a_0 &= 1, \\ a_1 &= \delta_1 + \delta_2 + \delta_3 - \gamma c_1, \\ a_2 &= \delta_1 \delta_2 + \delta_1 \delta_3 + \delta_2 \delta_3 - k \beta c_2 - qr_1 \omega - \gamma c_1 \delta_1 - \gamma c_1 \delta_2, \\ a_3 &= \delta_1 \delta_2 \delta_3 - k \delta_3 \beta c_2 - kqr_2 \omega + \gamma c_1 k \beta c_2 - \gamma c_1 \delta_1 \delta_2, \end{aligned}$$

con

$$\begin{aligned} \delta_1 &= (\mu + k + r_1) > 0, \\ \delta_2 &= (\mu + d_2 + r_2) > 0, \\ \delta_3 &= (\mu + v + \omega) > 0, \end{aligned}$$

nótese que si

$$\mathfrak{R}_1 = \frac{\gamma c_1}{\delta_3} = \frac{\gamma c_1}{\mu + v + w} > 1,$$

y

$$\mathfrak{R}_2 = \frac{\beta c_2 k + q r_1 \omega}{\delta_1 \delta_2} = \frac{\beta c_2 k + q r_1 \omega}{(\mu + k + r_1)(\mu + d_2 + r_2)} > 1,$$

entonces

$$\begin{aligned} a_2 &= \delta_1 \delta_2 + \delta_1 \delta_3 + \delta_2 \delta_3 - k \beta c_2 - q r_1 \omega - \gamma c_1 \delta_1 - \gamma c_1 \delta_2, \\ &= \delta_3 (\delta_1 + \delta_2) - \gamma c_1 (\delta_1 + \delta_2) + (\delta_1 \delta_2 - \beta c_2 k) - q r_1 \omega, \\ &= (\delta_1 + \delta_2) (\delta_3 - \gamma c_1) + \delta_1 \delta_2 - \beta c_2 k - q r_1 \omega, \\ &< 0, \end{aligned}$$

además

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= a_1, \\ \Delta_2 &= \det \begin{pmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{pmatrix} = a_1 a_2 - a_3, \\ \Delta_3 &= \det \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ a_0 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{pmatrix} = a_3 \Delta_2, \end{aligned}$$

es claro que si $a_3 < 0$ entonces ninguna de las formas de la condición de Liénard-Chipart se satisface.

Si $a_3 > 0$ entonces las formas 2 y 3 de la condición de Liénard-Chipart no pueden ser satisfechas, además, las formas 1 y 2 podrían darse solamente si $a_1 > 0$, entonces Δ_2 sería negativo, y en consecuencia tampoco se satisfacen las condiciones 1 y 2.

En conclusión no se da ninguna de las formas de la condición de Liénard-Chipart, ésto significa que por lo menos un valor propio de A tiene parte real positiva si

$$\mathfrak{R}_1 > 1 \text{ y } \mathfrak{R}_2 > 1.$$

Nótese que \mathfrak{R}_2 es similar al valor obtenido en [8] capítulo 3 para el número reproductivo básico en el modelo de la TBC, y \mathfrak{R}_1 es similar al obtenido para el número reproductivo básico del VIH dado en [8] capítulo 4.

4.2 Simulaciones. Considérese una población de 5000 individuos con alto riesgo de contraer el virus del VIH. Supóngase que 10 de estos individuos han sido contagiados de TBC, pero aún no son infecciosos, es decir, son de la clase de los latentes y que uno de estos individuos es portador del VIH.

Teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

1. La tasa de reclutamiento Λ a este grupo social es de 100 personas por unidad de tiempo.
2. La esperanza de vida $\frac{1}{\mu}$ es de 70 años, es decir, $\mu = 0.0143$.
3. El tiempo promedio $\frac{1}{v}$ que permanece un individuo en la clase I_v es de 8 años, es decir, $v = 0.125$.
4. La tasa de mortalidad d_1 a causa del SIDA es igual a 1 y a causa de la TBC es igual 0.1, es decir, $d_2 = 0.1$.
5. $k = 0.5$.
6. $p = 0.6$, es decir, el 60% de los infectados de VIH desarrolla el SIDA.
7. $q = 0.768$, es decir, el 76.8% de los enfermos de TBC son portadores de VIH.
8. $\rho = 0.2$, es decir, el tiempo promedio que sobrevive un portador de VIH antes de desarrollar la TBC, es 5 años.
9. $\lambda = 0.2$, es decir, el 20% de los portadores del VIH, que desarrollan la TBC, a causa del decaimiento de su sistema defensivo.
10. $\omega = 0.04$,

se solucionó el sistema de ecuaciones (1), usando el método de Runge-Kutta, distribuyendo el tiempo en $t \in [1, 100]$ y tomando $h = 0.1$.

En este caso los valores de \mathfrak{R}_1 y \mathfrak{R}_2 están dados por

$$\mathfrak{R}_1 = 2.11935 \text{ y } \mathfrak{R}_2 = 1.47676.$$

Para tener una mejor óptica en el análisis de la incidencia del VIH en la propagación de la TBC, se ha graficado en un mismo plano el comportamiento de la propagación de la TBC, usando el modelo (1), variando λ en el conjunto $\{0.10, 0.20, 0.30, 0.50, 1\}$, y manteniendo ρ fijo, $\rho = 0.2$, es decir, el tiempo promedio de permanencia de un portador de VIH antes de desarrollar la TBC (si la desarrolla) es de 5 años, ésto determina que

$$\omega \in \{0.02, 0.04, 0.06, 0.1, 0.2\}.$$

Además se ha graficado, también en el mismo plano la propagación de la TBC independiente del VIH, es decir, tomando $\omega = 0$; en tal caso el sistema (1) puede reducirse a

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}(S) &= \Lambda - \beta c S \frac{I}{N} - \mu S, \\ \frac{d}{dt}(L) &= \beta c \frac{I}{N} (N - I - L) - (\mu + k + r_1) L, \\ \frac{d}{dt}(I) &= kL - (\mu + d + r_2) I, \\ \frac{d}{dt}(N) &= \Lambda - \mu N - dI. \end{cases}$$

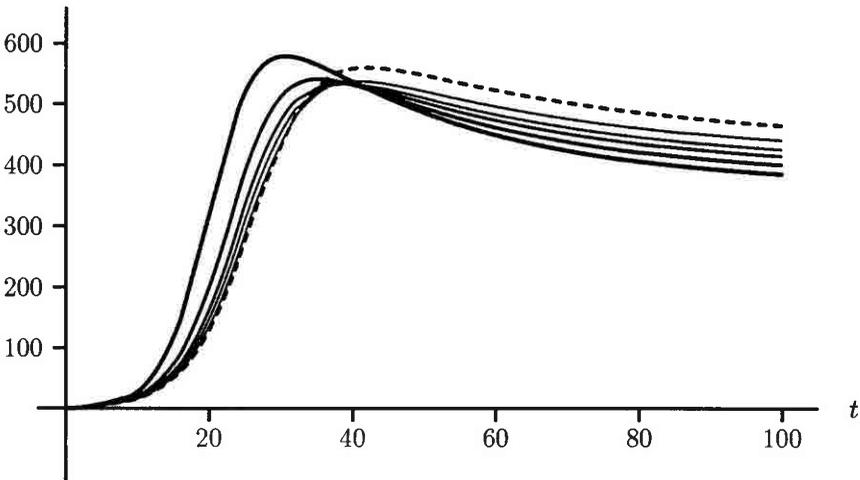
Sea $E = (S^*, L^*, I^*, N^*)$ el único punto de equilibrio endémico del sistema anterior.

En los gráficos siguientes se utiliza la siguiente convención para los trazos:

-----	TBC sin influencia del VIH
—————	$\lambda = 0.10, \quad \omega = 0.02$
—————	$\lambda = 0.20, \quad \omega = 0.04$
—————	$\lambda = 0.30, \quad \omega = 0.06$
—————	$\lambda = 0.50, \quad \omega = 0.1$
—————	$\lambda = 1.00, \quad \omega = 0.2$

1. El siguiente gráfico

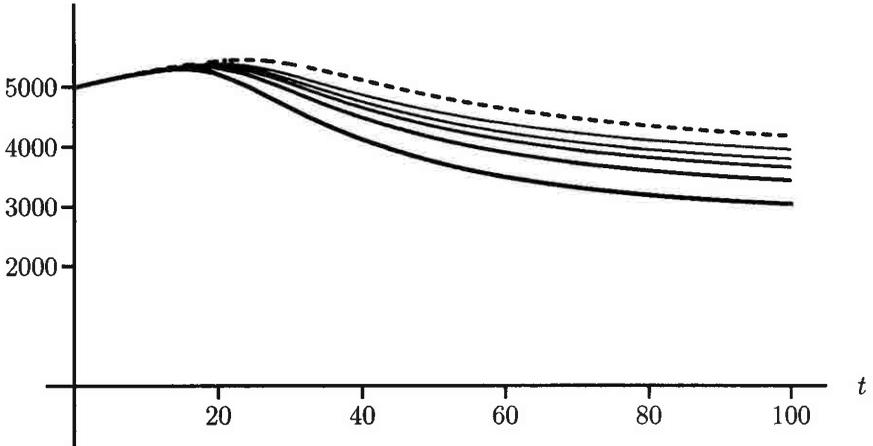
$I(t)$



corresponde al tamaño de I , con respecto al tiempo t . Obsérvese que el punto crítico en el cual $I(t)$ toma el valor máximo, ocurre más rápidamente en la medida que ω crece, sin embargo el número de infectados I^* decrece en la medida que ω crece, ésto se explica por qué la población total sobreviviente también decrece, (como se verá en el siguiente gráfico).

2. El siguiente gráfico

$N(t)$



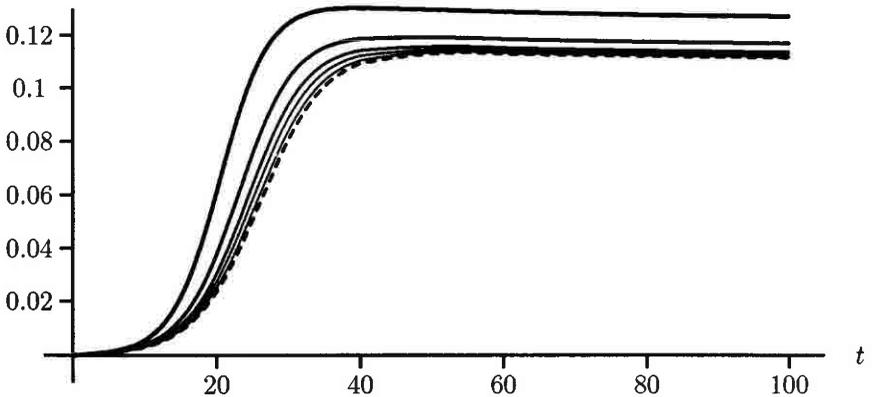
corresponde a los tamaños de la clase N a través del tiempo t . A diferencia del gráfico correspondiente al comportamiento de la clase susceptible, las curvas no se estabilizan en el mismo punto, sino que en la medida que ω crece, N^* decrece. Sin embargo las curvas tienen el mismo comportamiento.

Dado que I^* y N^* decrecen en la medida que ω crece es necesario analizar el comportamiento de la densidad de infecciosos de TBC con respecto a la población total sobreviviente, esta relación se describe por

$$\frac{I(t)}{N(t)}$$

3. El siguiente gráfico

$\frac{I(t)}{N(t)}$



corresponde a la densidad de infecciosos de TBC con respecto a la población total sobreviviente, con respecto al tiempo t . Nótese que $\frac{I(t)}{N(t)}$ crece en la medida que ω crece.

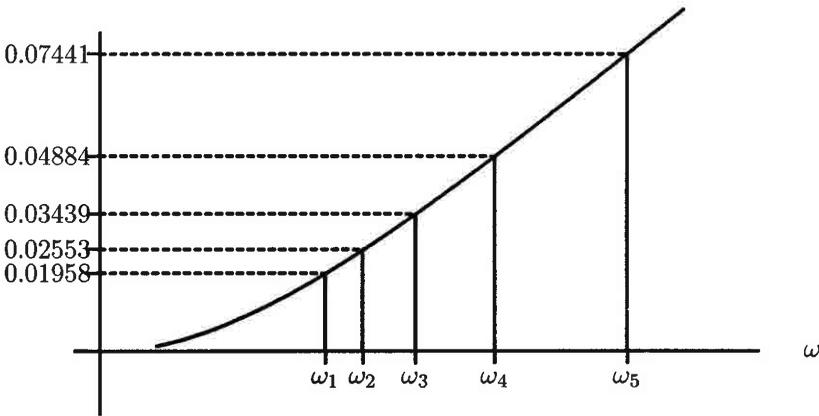
Recordemos que un portador de VIH puede desarrollar la TBC en el momento en que su sistema inmunológico decae, dando vía a que el bacilo de la tuberculina se expanda hasta producir la enfermedad de la TBC. Para determinar qué tan sensible resulta este hecho en la propagación de la TBC, se debe tener en cuenta el parámetro ω en el modelo (1), ω describe el paso de portadores de VIH a la clase I .

Sea f una función, de $A \subset \mathbb{R}^n$ en \mathbb{R} , sea $X \in A$, $X = (x_1, \dots, x_n)$ tal que $\frac{\partial f}{\partial x_i}$ sea continua para cada $i = 1, \dots, n$, y sea $S(f(a), x_i)$ el porcentaje de incidencia de x_i sobre el valor de $f(a)$; S es llamada *función de sensibilidad* y está definida por

$$S(f, x_i) = \frac{\partial f}{\partial x_i} \Big|_{X=a} \frac{x_i}{f(a)}.$$

Según el informe dado por ONUSIDA [9], en 1998 se registró que el 30% de los portadores del VIH desarrollan la TBC. En tal caso, si el tiempo $\frac{1}{\rho}$ de permanencia de un portador de VIH antes de desarrollar la TBC (si la desarrolla) toma valores en $\{3, 4, 5, 6, 7\}$, y se mantiene fijo $\lambda = 0.30$, se obtienen los siguientes resultados

$$S\left(\frac{I^*}{N^*}, \omega\right)$$



Para $\omega_1 = 0.0428571$ correspondiente a $\lambda = 0.30$ y $\rho_1 = 1/7$, ω incide en 2% en el crecimiento de la densidad de infecciosos de TBC sobre la población total al final de la epidemia, es decir cuando la epidemia se ha estabilizado en su punto endémico.

Para $\omega_2 = 0.05$ correspondiente a $\lambda = 0.30$ y $\rho_2 = 1/6$, ω incide en 2.6% en el crecimiento de la densidad de infecciosos de TBC sobre la población total al

final de la epidemia, es decir cuando la epidemia se ha estabilizado en su punto endémico.

Para $\omega_3 = 0.06$ correspondiente a $\lambda = 0.30$ y $\rho_3 = 1/5$, ω incide en 3.47% en el crecimiento de la densidad de infecciosos de TBC sobre la población total al final de la epidemia, es decir cuando la epidemia se ha estabilizado en su punto endémico.

Para $\omega_4 = 0.075$ correspondiente a $\lambda = 0.30$ y $\rho_4 = 1/4$, ω incide en 4.9% en el crecimiento de la densidad de infecciosos de TBC sobre la población total al final de la epidemia, es decir cuando la epidemia se ha estabilizado en su punto endémico.

Para $\omega_5 = 0.1$ correspondiente a $\lambda = 0.30$ y $\rho_5 = 1/3$, ω incide en 7.4% en el crecimiento de la densidad de infecciosos de TBC sobre la población total al final de la epidemia, es decir cuando la epidemia se ha estabilizado en su punto endémico.

Se concluye, que entre menor sea el tiempo promedio $\frac{1}{\rho}$, entonces, la incidencia del parámetro ω es más fuerte en la propagación de la TBC.

Por otro lado si se mantiene fijo el tiempo promedio $\frac{1}{\rho}$, y se varía λ en el intervalo $[0, 1]$, entonces ω crece, y en consecuencia la incidencia del parámetro ω aumenta en la medida que crece λ .

Referencias

- [1] F. Brauer, C. Castillo-Chávez, *Modelos de la Propagación de Enfermedades Infecciosas*, Ithaca NY 14853-7801, USA, 1996.
- [2] C. Castillo-Chávez, *Zhilan*, Feng. To Treat or not to Treat: the Case of Tuberculosis, Biometrics Unit, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA, 1996.
- [3] O. Dieckmann, *Heesterbeek JAP*, Metz JAJ. On the Definitions and the Computation of the Basic Reproduction Ratio \mathcal{R}_0 in the Models for Infectious Diseases in Heterogeneous Populations, *J Nath Biol* **28** (1990), 365–382.
- [4] O. Dieckmann, *Heesterbeek JAP*, Metz JAJ. The Basic Reproduction Ratio for Sexually Transmitted Diseases, part 1. Theoretical Consideration, *Math Biosc* **107** (1991), 325–339.
- [5] H. Estrada & I. Mantilla, *Estudio de un Modelo Matemático para la Propagación del Sida*, Rev. Acad. Colomb. Cienc. **19(72)** (1993), 107–116. ISSN 0370-3908.
- [6] F. R. Gantmacher, *Applications of the Theory of Matrices*, Interscience Publishers, inc., New York, Interscience Publishers Ltda., London., Library of Congress Catalog Card Number 58-13804, 1959.
- [7] W. O. Kermack, A. G. McKendrick, *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*, *Prod. Roy. Soc A* **115** (1927), 700–721.
- [8] M. López, *Un modelo matemático para el estudio de la incidencia del SIDA en la propagación de la tuberculosis*, Tesis, Universidad Nacional de Colombia, 1999.
- [9] Onusida, *Programme Commun des Nations Unies le VIH/SIDA*, Le point sur l'épidémie de SIDA: Décembre 1998. <http://www.unaids.org>.
- [10] G. Velásquez de V., *Patogénesis del Sida - Tbc*, Boletín Epidemiológico de Antioquia (año XIX enero - marzo 1994).