



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Modelación, simulación y análisis de estabilidad para  
un modelo que describe la dinámica de la resistencia a  
fármacos en el parásito de la malaria**

**Adriana Acosta Tovar**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad Ciencias, Departamento de matemáticas  
Bogotá, Colombia  
2016



# Modelación, simulación y análisis de estabilidad para un modelo que describe la dinámica de la resistencia a fármacos en el parásito de la malaria

**Adriana Acosta Tovar**

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:  
**Mágister en Matemática aplicada**

Director(a):  
Hernando Diaz Morales, Ph.D

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de matemáticas  
Bogotá, Colombia  
2016



A mi familia



---

## Resumen

La malaria es una enfermedad que sin el tratamiento adecuado puede ser mortal. En la actualidad no se cuenta con una vacuna efectiva [24], pero los contagios en humanos son tratados con medicamentos como la Artemisinina [21]. Se han documentado tratamientos con otros medicamentos como la Pirimetamina y Cloroquina [34]. Sin importar el fármaco usado el efecto es el mismo: solo varía el tiempo de reacción. Los tratamientos inicialmente son efectivos y logran controlar la aparición del parásito; sin embargo, con el tiempo se generan cepas resistentes al medicamento, haciéndolo poco efectivo.

Para estudiar la aparición de las cepas resistentes, se planteó un modelo que describiera la dinámica de la prevalencia de distintos genotipos de parásitos en humanos y vectores. Después de analizar los factores considerados en la construcción del modelo, realizando un análisis de bifurcación y estudiando la estabilidad del modelo planteado, se determinó que el factor de cobertura de medicamento en la población de humanos, es uno de los agentes que más afecta la dinámica del parásito, influyendo de forma positiva en la aparición de genotipos resistentes a fármacos.

Uno de los resultados más interesantes que se encontró fue que los genotipos se comportan de forma muy competitiva. Por breves periodos, pueden convivir más de dos genotipos, pero con el paso del tiempo y la administración de medicamentos a humanos, solo queda un genotipo y los demás desaparecen. También se encontró que, si no se varían los medicamentos usados en los tratamientos, se logra controlar y hasta erradicar determinado genotipo, pero este es reemplazado por otro mejor adaptado. En consecuencia, no se puede eliminar de forma permanente el parásito, solo tratando a la población infectada; es necesario tomar otro tipo de medidas, siendo la prevención una de las más eficientes.

Usando el modelo propuesto, es posible medir la efectividad de un nuevo medicamento, si se conoce el efecto que tiene sobre los genotipos de *Plasmodium*, también es posible predecir la prevalencia de determinado genotipo para un tiempo definido

**Palabras clave:** Modelo matemático, análisis de estabilidad, puntos de bifurcación.

## Abstract

Malaria is a disease that can be fatal. At present there is no effective vaccine [24], but human infections are treated with medicines such as Artemisinin [21]. Treatments with other medications have been documented, such as Pyrimethamine and Chloroquine [34]. However, regardless of the drug used, the effect is basically reflected only on the reaction time. The initial treatments are effective and serve to control the appearance of the parasite; however,

over time, drug resistant strains appear, making the treatment ineffective.

To study the emergence of resistant strains, we proposed a model that describes the dynamics of the prevalence of different genotypes of the parasite in humans and vectors. After analyzing the factors of the model construction, performing a bifurcation analysis and studying the stability of the model, we were able to determine that the drug coverage in the human population is one of the parameters that affect more strongly dynamics of the parasite, positively influencing the emergence of drug-resistant genotypes.

One of the most interesting results that was found was that genotypes behave very competitively. For short periods of time, more than two genotypes can coexist, but with the passage of time and under administration of drugs to humans, only one genotype survives while the others disappear. It was also found that, if the drug used in the treatments is not varied, it can only be limited to controlling and even eradicating a particular genotype, but that this is replaced by a better adapted one. As a consequence the parasite can not be eliminated permanently by treating the infected population. It is necessary to take other types of measures, with prevention being one of the most efficient.

Using the proposed model, it is possible to measure the efficacy of a new drug. If the effect it has on the *Plasmodium* parasite is known, it is also possible to predict the prevalence of a given genotype for a defined time.

**Keywords:** Mathematical model, stability analysis, bifurcation points.

# Contenido

Resumen	VII
Lista de símbolos	XIII
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>3</b>
2.1. Ciclo de vida del parásito <i>Plasmodium</i>	4
2.1.1. Ciclo en humanos	5
2.1.2. Ciclo en el vector	5
2.2. Modelos epidemiológicos	7
2.2.1. Modelo Ross (1911)	7
2.2.2. Modelo e Kermack y MacKendrick (1927)	7
2.2.3. Modelo Macdonald-Ross (1957)	8
2.2.4. Modelo Anderson – May (1991)	8
2.2.5. Modelo Koella – Antia (2003)	9
2.2.6. Modelo Filipe et al “Función de inmunidad” (2007)	9
2.3. Sistemas dinámicos	11
2.3.1. Estabilidad	13
2.3.2. Bifurcaciones	14
2.4. Método de continuación	16
2.4.1. Predictor	18
2.4.2. Parametrización	20
2.4.3. Corrector	21
2.4.4. Control del paso	23
<b>3. Planteamiento del Modelo</b>	<b>24</b>
3.1. Dinámica evolutiva del parásito.	25
3.2. Dinámica de la prevalencia de parásitos del genotipo $i$ en humanos	27
3.3. Dinámica de la prevalencia de parásitos del genotipo $i$ en vectores	33
3.4. Tratamiento con medicamento	39

<b>4. Dinámica del Modelo</b>	<b>42</b>
4.1. Dinámica para dos poblaciones (1 genotipo) . . . . .	43
4.2. Dinámica para cuatro poblaciones (2 genotipos) . . . . .	44
4.3. Dinámica para seis poblaciones (3 genotipos) . . . . .	44
4.4. Dinámica para ocho poblaciones (4 genotipos) . . . . .	45
4.5. Dinámica para el modelo con efecto del medicamento . . . . .	46
4.5.1. Para valores de $f$ constante . . . . .	46
4.5.2. Para valores de $f$ variables . . . . .	48
<b>5. Bifurcaciones y análisis de estabilidad</b>	<b>50</b>
5.1. Parámetro de bifurcación $\alpha$ . . . . .	50
5.2. Parámetro de bifurcación $\beta$ . . . . .	51
5.3. Parámetro de bifurcación mutaciones del parásito en humanos y vectores . . . . .	52
5.4. Parámetro de bifurcación recombinación en vectores . . . . .	53
5.5. Parámetro de bifurcación $f$ . . . . .	53
5.5.1. Experimentos . . . . .	61
5.5.2. Experimento 3 $f = 0.1390625$ . . . . .	64
5.5.3. Experimento 4 $f = 0.13984375$ . . . . .	65
<b>6. Conclusiones y recomendaciones</b>	<b>68</b>
6.1. Discusiones y Comparaciones con trabajos similares . . . . .	68
6.2. Conclusiones . . . . .	69
6.3. Aportes . . . . .	70
6.4. Recomendaciones . . . . .	71
<b>A. Anexo A: Tabla de bifurcación para la variación del parámetro <math>f</math></b>	<b>72</b>
<b>B. Anexo B: Gráficas de las bifurcaciones</b>	<b>74</b>
B.1. Parámetro de bifurcación $\alpha$ . . . . .	74
B.2. Parámetro de bifurcación $\beta$ . . . . .	76
B.3. Parámetro de bifurcación mutaciones del parásito en humanos y vectores . . . . .	77
B.4. Parámetro de bifurcación recombinación en vectores . . . . .	78
<b>C. Anexo C: Otros puntos de equilibrio</b>	<b>81</b>
C.1. Experimento 1 . . . . .	81
C.2. Experimento 2 . . . . .	82
C.3. Experimento 3 . . . . .	82
C.4. Experimento 4 . . . . .	83
<b>Bibliografía</b>	<b>84</b>

# Lista de Figuras

2-1. Ciclo de vida <i>Plasmodium</i> . . . . .	6
2-2. Diagrama de la dinámica de un agente infeccioso en las poblaciones de humanos y mosquitos. Tomada de [10]. . . . .	10
2-3. bifurcación de Hopf [42]. . . . .	15
2-4. bifurcación de tridente [42] . . . . .	15
2-5. Predictor-corrector [33]. . . . .	18
2-6. Diferentes parametrizaciones[33] . . . . .	22
3-1. dinámica de la mutaciones de los genotipos $x_i$ . . . . .	28
3-2. Dinámica de mutaciones y recombinaciones de genotipos en vectores . . . . .	34
4-1. Comportamiento del genotipo $x_1, y_1$ , en 50 años. . . . .	43
4-2. Comportamiento del genotipo $x_1, x_2, y_1, y_2$ , en 50 años. . . . .	44
4-3. Comportamiento del genotipo $x_1, x_2, x_3, y_1, y_2, y_3$ , en 50 años. . . . .	45
4-4. Comportamiento del genotipo $x_1, x_2, x_3, x_4, y_1, y_2, y_3, y_4$ , en 50 años. . . . .	46
4-5. Dinámica de la prevalencia $x_i, y_i$ , para diferentes factores de cobertura de medicamento. . . . .	47
4-6. Dinámica de la prevalencia $x_i, y_i$ , para factores de cobertura de medicamento $f_i$ . . . . .	49
5-1. Dinámica de las prevalencias $x_i, y_i$ respecto a la bifurcación de $\alpha$ . . . . .	51
5-2. Dinámica de las prevalencias $x_i, y_i$ respecto a la bifurcación de $\beta$ . . . . .	52
5-3. Dinámica para la prevalencia $x_i$ respecto a la bifurcación de $f$ . . . . .	53
5-4. Dinámica para la prevalencia $y_i$ respecto a la bifurcación de $f$ . . . . .	54
5-5. Comportamiento del genotipo $x_1, y_1$ , respecto a la variación de $f$ . . . . .	55
5-6. Comportamiento del genotipo $x_2, y_2$ , respecto a la variación de $f$ . . . . .	56
5-7. Comportamiento del genotipo $x_3, y_3$ , respecto a la variación de $f$ . . . . .	57
5-8. Comportamiento del genotipo $x_4, y_4$ , respecto a la variación de $f$ . . . . .	58
5-9. Dinámica de las prevalencias $x_i$ respecto a la bifurcación de $f$ . . . . .	59
5-10. Comportamiento del genotipo $f-x_i$ . . . . .	59
5-11. Dinámica de las prevalencias $y_i$ respecto a la bifurcación de $f$ . . . . .	60
5-12. Comportamiento del genotipo $f-y_i$ . . . . .	61
5-13. Experimento 1, $f = 0.031640625$ . Experimento 2, $f = 0.031738281$ . . . . .	64

---

5-14. Experimento 3, $f = 0.13906255$ . Experimento 4, $f = 0.13984375$ . . . . .	66
<b>B-1.</b> Dinámica de las prevalencias $x_i$ respecto a la bifurcación de $\alpha$ . . . . .	74
<b>B-2.</b> Dinámica de las prevalencias $x_i, y_i$ respecto a la bifurcación de $\alpha$ . . . . .	75
<b>B-3.</b> Dinámica de las prevalencias $y_i$ respecto a la bifurcación de $\beta$ . . . . .	76
<b>B-4.</b> Dinámica de las prevalencias $x_i$ respecto a la bifurcación de $k_3$ . . . . .	77
<b>B-5.</b> Dinámica de las prevalencias $y_i$ respecto a la bifurcación de $k_3$ . . . . .	78
<b>B-6.</b> Dinámica de las prevalencias $x_i, y_i$ respecto a la bifurcación de $k_4$ . . . . .	79
<b>B-7.</b> Dinámica de las prevalencias $x_i, y_i$ respecto a la bifurcación de $k_4$ . . . . .	79
<b>B-8.</b> Dinámica de las prevalencias $x_i$ respecto a la bifurcación de $\gamma$ . . . . .	80
<b>B-9.</b> Dinámica de las prevalencias $y_i$ respecto a la bifurcación de $\gamma$ . . . . .	80

# Lista de símbolos

A continuación, se presenta la tabla de símbolos que se usarán a lo largo del documento, con los valores usados para las simulaciones, estos valores son invariantes o menos que se especifique lo contrario.

## Notación

Símbolo	Término
---------	---------

---

$\delta_{hi}$	Tasa de nacimientos del genotipo $i$ en humanos (Humanos contagiados por el genotipo $i$ sobre cantidad de humanos)
$\delta_{vi}$	Tasa de nacimientos del genotipo $i$ en vectores (Vectores contagiados por el genotipo $i$ sobre cantidad total de vectoresde humanos)
$N_h$	Población total de humanos.(Personas )
$N_v$	Población total de mosquitos (vectores).
$x_i$	Prevalencia genotipo $i$ en humanos.
$y_i$	Prevalencia genotipo $i$ en mosquitos.
$Cx_i$	Población de parásitos del genotipo $i$ en humanos.
$Cy_i$	Población de parásitos del genotipo $i$ en mosquitos.
$\varepsilon$	Tasa de inoculación entomológica.
$\beta_{vh}$	La probabilidad de contagio de vector a humano.
$\beta_{hv}$	La probabilidad de contagio de humano a vector.
$p_h$	Número promedio de parásitos en una persona.
$p_v$	Número promedio de parásitos en un mosquito.
$m_{ij}$	Tasa de mutación de $i \rightarrow j$ .
$\mu_v$	Tasa de muerte para el genotipo $i$ en vectores.
$\mu_i$	Tasa de muerte para el genotipo $i$ en humanos.

<b>Símbolo</b>	<b>Término</b>
$t_i$	Tiempo de vida del parásito de genotipo $i$ en su estdia en humanos.
$\lambda_i$	Tasa de susceptibilidad al medicamento de $x_i$ .
$b_i$	Porcentaje de susceptibilidad al medicamento del genotipo $x_i$ .
$f_t$	Cobertura del medicamento en la población humana en el tiempo $t$ .
$\gamma_{ijk}$	La tasa de recombinación de $y_j$ con $y_k$ , la cual da como resultado $y_i$ .

## Valores de los parámetros

Los valores asignados a los parámetros del modelo se tomaron de [8], [9], [21]

<b>Símbolo</b>	<b>Valores</b>
$\alpha$	$1.1 \cdot 8.96438 \cdot 10^{-3}$
$\beta$	$0.9 \cdot 9.77932 \cdot 10^{-2}$
$mh_{12}$	$1.5 \cdot 10^{-4}$
$mh_{21}$	$1.5 \cdot 10^{-4}$
$mh_{13}$	$1.4 \cdot 10^{-4}$
$mh_{31}$	$1.4 \cdot 10^{-4}$
$mh_{24}$	$1.0 \cdot 10^{-4}$
$mh_{42}$	$1.5 \cdot 10^{-4}$
$mh_{34}$	$1.0 \cdot 10^{-4}$
$mh_{43}$	$1.0 \cdot 10^{-4}$
$mv_{12}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$
$mv_{21}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$
$mv_{13}$	$1.6 \cdot 10^{-4}$
$mv_{31}$	$1.6 \cdot 10^{-4}$
$mv_{24}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$
$mv_{42}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$
$mv_{34}$	$1.5 \cdot 10^{-4}$
$mv_{43}$	$1.5 \cdot 10^{-4}$
$\delta_{h1}$	$0.2 \cdot 10^{-2}$

---

<b>Símbolo</b>	<b>Valores</b>
$\delta_{h2}$	$0.1 \cdot 10^{-2}$
$\delta_{h3}$	$0.1 \cdot 10^{-2}$
$\delta_{h4}$	$0.01 \cdot 10^{-2}$
$\delta_{v1}$	$0.3 \cdot 10^{-2}$
$\delta_{v2}$	$0.1 \cdot 10^{-2}$
$\delta_{v3}$	$0.1 \cdot 10^{-2}$
$\delta_{v4}$	$0.01 \cdot 10^{-2}$
$b_1$	0.94
$b_2$	0.8
$b_3$	0.82
$b_4$	0.5
$\lambda_1$	$\frac{1}{1-b_1}$
$\lambda_2$	$\frac{1}{1-b_2}$
$\lambda_3$	$\frac{1}{1-b_3}$
$\lambda_4$	$\frac{1}{1-b_4}$
$f$	0
$N_h$	623
$N_v$	2435
$\gamma_r$	$1.98 \cdot 10^{-6}$

# Capítulo 1

## Introducción

La malaria es una enfermedad, la cual sin el tratamiento adecuado puede ser mortal. Es transmitida a los humanos a causa de la picadura de un mosquito de tipo *Anopheles* infectado por un parásito del género *Plasmodium*. Cada año se registran 396 millones de casos, que producen más de 500000 víctimas mortales. Aunque está mundialmente distribuida, la mayoría de los casos se presentan en África; con el tratamiento médico adecuado se disminuye el factor de mortalidad [29].

Se han identificado cuatro parásitos que causan malaria en humanos, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* [29], siendo *Plasmodium falciparum* el más frecuente y mortal. La transmisión se produce cuando la hembra de *Anopheles* infectada pica a un humano. Los esporozoítos del *Plasmodium* que se encuentran presentes en sus glándulas salivales son introducidos al torrente sanguíneo y migran al hígado. En su estadía en humanos se da una etapa reproductiva asexual. Cuando el parásito está completamente madurado, una hembra de *Anopheles* no infectada pica a un humano enfermo y adquiere los gametocitos, así se inicia el ciclo sexual del *Plasmodium*, dando origen a un Ooquiste que volverá a dividirse y dar esporozoítos listos para infectar nuevamente, al llegar a las glándulas salivales del mosquito [17].

En la primera etapa de la enfermedad, los síntomas son muy similares a los de cualquier enfermedad vírica; comprende cefalea, decaimiento, fatiga, dolores musculares, sudoración, malestar general. En caso de un diagnóstico errado el paciente puede recibir tratamiento no adecuado que mejore sus síntomas, pero, sin causar disminución en la carga de parásitos; lo que puede provocar que la malaria se torne en un caso grave, los cuales en su mayoría son mortales [15].

El éxito del control de la enfermedad se centra en dos ejes, la prevención y el tratamiento oportuno. Las medidas de prevención son aplicadas al control del vector como: destrucción de nichos donde se reproduzca el mosquito, uso de pesticidas, entre otros. Para el tratamiento en humanos es fundamental un diagnóstico temprano y un tratamiento inmediato con antimaláricos eficaces. Los medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad son: la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina, aunque actualmente se consideran poco

efectivas. Los tratamientos combinados con artemisinina son altamente efectivos pero poco usados por los elevados costos.

La resistencia a los medicamentos antimaláricos está muy bien documentada, incluso para los derivados de la artemisinina; lo que se traduce en una amenaza para el control de la malaria. El uso indiscriminado de medicamentos genera prevención selectiva en los parásitos, desarrollando altos niveles de resistencia. Es posible prevenir la resistencia o desacelerarla usando combinaciones de antimaláricos, en posología correcta. Se recomienda siempre tener una confirmación del diagnóstico por medio de microscopía antes de iniciar cualquier tratamiento [34].

Es importante tener en cuenta que durante el proceso de reproducción del parásito es posible que se presenten alteraciones en la cadena de ADN, provocando mutaciones que en su mayoría son deletéreas. Sin embargo, cuando éste experimenta un cambio que altere su entorno, estas mutaciones pueden volverse beneficiosas para él. En el caso de un humano infectado que recibe tratamiento con medicamentos, el parásito hospedado experimenta un cambio en el medio donde vive, causando su muerte. Puede darse el caso de parásitos que desarrollan inmunidad, aumentando la supervivencia, a causa de alguna mutación. En consecuencia el tratamiento aplicado ya no tendrá resultados positivos y se generará resistencia al fármaco.

Este trabajo busca analizar la aparición de resistencia a los fármacos para algunas cepas del parásito de la malaria. Dado que solo se puede administrar medicamentos a los humanos, es necesario separar el estudio de la prevalencia en humanos y vectores. Además se debe considerar el complejo ciclo reproductivo del parásito. Por estas razones el planteamiento del modelo es dividido en dos grupos de ecuaciones; las primeras cuatro ecuaciones, describen la prevalencia del genotipo  $i$  en la población humana ( $x_i$ ) y las otras cuatro notan el genotipo  $i$  en la población de vectores ( $y_i$ ). Lo anterior da lugar a un sistema de ecuaciones diferenciales de ocho ecuaciones con ocho incógnitas.

Se usará un modelo matemático, que describa la dinámica evolutiva del parásito, el cual será basado en [8]. Se realizará un análisis cualitativo del sistema, mediante simulaciones que usan valores reales para los parámetros. Después se calcularán los puntos de equilibrio, estudiando la sensibilidad de los parámetros, para ver cuáles son los que más afectan la dinámica del modelo. También se quiere ver la estabilidad del sistema usando un análisis de bifurcaciones. Para las simulaciones se usará el software Matlab.

# Capítulo 2

## Marco Teórico

La malaria es una enfermedad potencialmente mortal que se transmite al hombre por la picadura de un mosquito infectado de tipo *Anopheles* [7], provocando un deterioro en la salud del humano infectado. Después de ser diagnosticado se administran medicamentos para controlar la enfermedad. Si el parásito es susceptible al medicamento, al ser expuesto debe morir y el estado de salud del humano debe mejorar. Sin embargo, como la exposición a fármacos altera el medio ambiente del *Plasmodium*, el parásito puede presentar cambios evolutivos, como resultado de la selección artificial; se puede adquirir resistencia a los medicamentos haciendo que no sean efectivos, incrementando el riesgo de propagación de la infección. Por ende un parásito que originalmente era vulnerable a determinado medicamento, puede generar resistencia, haciendo que los tratamientos convencionales se vuelvan ineficaces y las infecciones persistan.

La evolución de las cepas resistentes es un fenómeno frecuente que ocurre cuando los microorganismos se ven expuestos a fármacos antimicrobianos, haciendo que aquellos adquieran características de resistencia. Es importante resaltar que el uso inapropiado de medicamentos antimicrobianos acelera ese fenómeno [28]. La resistencia a los medicamentos depende de factores que intervienen en la transmisión de la infección, como la reproducción del parásito, dinámica de la infección dentro del hospedero, el uso de medicamentos dentro de la comunidad, la proporción de infectados tratados y el número de parásitos en el hospedero[15].

Para abordar el problema de la dinámica de la resistencia a fármacos en el parásito de la malaria este capítulo se desarrolla de la siguiente forma:

Primero, se estudian, en algún detalle, las características de la infección por malaria. Para el planteamiento de un modelo es fundamental entender el ciclo de vida del parásito, la dinámica evolutiva del *Plasmodium*, y las consecuencias de las estrategias usadas para controlar la enfermedad como la vacunación a la población susceptible (incluso cuando es poco efectiva) y la administración de medicamentos a la población infectada. Los tratamientos con fármacos inciden directamente en la aparición de la resistencia a fármacos.

Después, se describen algunos modelos epidemiológicos que han sido relevantes a lo largo

de la historia, para ver cuáles de sus características se pueden aplicar a nuestro modelo.

A continuación, se presentan algunas herramientas matemáticas que van a ser centrales para nuestro desarrollo. En primer lugar, se recuerdan algunos elementos de la teoría de sistemas dinámicos, ya que se quiere analizar el comportamiento asintótico de las soluciones: la existencia de puntos de equilibrio u otros posibles conjuntos invariantes y su estabilidad. Resultados que se obtendrán de forma matemática, para después ser interpretados biológicamente.

Finalmente, para poder evaluar las consecuencias de los resultados del modelado desde un punto de vista de la dinámica de poblaciones, lo cual es fundamental para un problema de dinámica evolutiva como el que resulta cuando diferentes cepas de una población se enfrentan a un problema de condiciones cambiantes, evaluamos el efecto de diferentes parámetros sobre la estructura del espacio de estados. **Esto significa que cuando se modifican condiciones ambientales que inducen modificaciones al paisaje de adaptación** (“fitness landscape”, ver [27]), es natural esperar cambios en la existencia o estabilidad de los puntos de equilibrio que caracterizan la dinámica de largo plazo. Eso significa que una población puede remplazar a otra como la dominante.

En el caso de aplicación de tratamientos con medicamentos en una situación endémica de malaria, queremos analizar el efecto de la aplicación de una campaña de tratamiento con un medicamento antimalárico. El efecto que tiene la cobertura del tratamiento (es decir, la fracción de la población infectada que es sometida a tratamiento) sobre la existencia y estabilidad de los puntos de equilibrio es la característica fundamental que queremos estudiar sobre la dinámica de la población de parásitos. La herramienta matemática básica para estudiar estos efectos es la *Teoría de Bifurcaciones*. En nuestro caso nos limitaremos a estudiar las bifurcaciones de puntos de equilibrio. Y, en la práctica, la técnica más utilizada para analizar las bifurcaciones de los puntos de equilibrio se basa en técnicas de continuación. Por esa razón, al final del capítulo se hace una revisión bibliográfica y se presentan algunos detalles del método de continuación.

## 2.1. Ciclo de vida del parásito *Plasmodium*

La malaria es una enfermedad producida por parásitos del género *Plasmodium*; es un parásito sanguíneo intracelular que afecta a los humanos. El ciclo de vida de este parásito es complicado, ya que involucra una fase sexual y otra asexual [22], éstas fases se desarrollan en el vector y el humano respectivamente.

La fase sexual tiene lugar en el hospedero definitivo. Se realiza en el mosquito y dura aproximadamente de siete a catorce días. En esta etapa intervienen gametos (femenino) y microgametocitos (masculinos).

La reproducción asexual se desarrolla en el hombre y presenta dos ciclos : exoritrocitaria

(hepática) y eritrocitaria (sanguínea). Se inicia con la penetración del esporozoito<sup>1</sup> al hombre en el momento de la picadura, y termina con la producción de esquizontes maduros y gametocitos<sup>2</sup>

### 2.1.1. Ciclo en humanos

Siguiendo las ideas de [14, 29, 5] se puede dar una descripción detallada sobre el complejo ciclo de vida del parásito de la malaria.

En la primera etapa se produce la transmisión por el contacto entre el vector y el humano. La inoculación se produce cuando un mosquito hembra *Anopheles* pica a una persona sana para succionarle la sangre. A través de la saliva planta numerosos esporozoitos que ingresan en la corriente sanguínea. Los esporozoitos se dirigen primero a las células parénquimas del hígado y permanecen allí por aproximadamente siete días. Durante este período, cada esporozoito se desarrolla produciendo un esquizonte.

Durante la estadía del parásito en humanos, éste se desarrolla asexualmente. Para completar la división del núcleo el parásito atraviesa por las siguientes etapas:

- Etapa del trofozoito: Cuando los merozoitos se encuentran en el torrente sanguíneo.
- Etapa de rizópodo: Desaparece la vacuola celular y el parásito adopta una forma de rizópodo.
- Etapa de esquizonte: El parásito inserta su pseudópodo<sup>3</sup> dentro del citoplasma de los glóbulos rojos, se alimenta de la hemoglobina, incrementa su tamaño y forma.
- Etapa de merozoito: El parásito no puede aumentar de tamaño, pero experimenta una multiplicación asexual. El núcleo se divide para formar de ocho a 24 hijas individuales y merozoitos.

Cada célula hepática infectada por esquizontes produce entre de 10000 y 30000 merozoitos [14], pueden ubicarse en el interior del hígado sin presentar ningún síntoma y vivir allí por algunos años. Luego de una etapa de inactividad, puede que vuelvan a ser infecciosos. Estos merozoitos invaden los glóbulos rojos o las células del hígado.

### 2.1.2. Ciclo en el vector

La fase sexual de la reproducción del parásito tiene lugar en el vector. Inicia cuando el mosquito se alimenta de la sangre de la persona infectada; ingiriendo tanto las formas

---

<sup>1</sup>Un esporozoito es una etapa del ciclo de vida de un parásito protozoario durante la cual puede infectar a nuevos huéspedes.

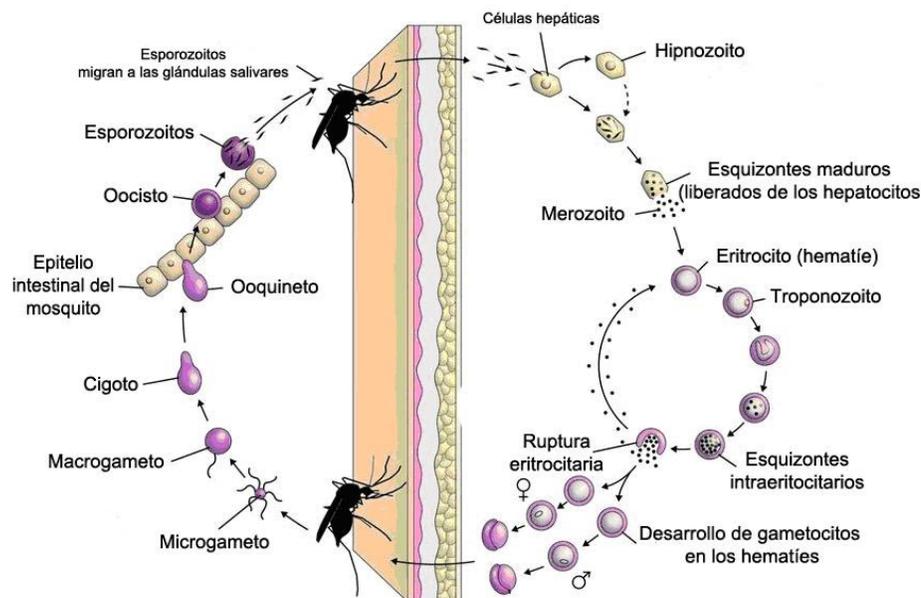
<sup>2</sup>Un gametocito es una célula germinal a partir de la cual se forman los gametos

<sup>3</sup>Son prolongaciones que usan algunos protozoos para moverse y alimentarse.

sexuales como asexuales. Estas últimas se digieren con rapidez, mientras que las primeras sobreviven y se desarrollan.

En la fase sexual, se presentan las siguientes etapas:

- **Ciclo gametogonia:** En esta etapa algunos de los esquizontes se modifican para la reproducción sexual y los merozoitos que se generan no forman trofozoitos luego de ingresar a los glóbulos rojos, sino que crecen lentamente y se convierten en gamontes o gametocitos. Esto da lugar a dos gametocitos completamente desarrollados; el gametocito hembra (macrogametocito) y macho (microgametocito).
- **Ciclo de fertilización:** En esta fase los gametos hembra y macho se unen y forman un cigoto.
- **Ciclo esporogonia:** El cigoto se alberga en las paredes del estómago del mosquito, donde se desarrolla hasta convertirse en ooquistes. El ooquiste genera una pared quística de membrana delgada, que se conoce como ooquiste. El núcleo se divide varias veces y al final se genera un gran número de esporozoitos a partir de un único ooquiste. El ooquiste se rompe aproximadamente a los 10 días de su formación y se liberan los esporozoitos, los cuales se transportan a la glándula salival, donde están listos para iniciar un nuevo ciclo de vida, permitiéndose inocular el parásito en la corriente sanguínea de las personas sanas.



**Figura 2-1:** Ciclo de vida *Plasmodium*

Tomado de [17]

## 2.2. Modelos epidemiológicos

Siguiendo algunas ideas de [24], se describen algunos de los modelos epidemiológicos más relevantes a lo largo de la historia.

### 2.2.1. Modelo Ross (1911)

Sir Ronald Ross [1] fundador de la “London School of Tropical Medicine”, fue uno de los primeros en evidenciar la relación que existe entre los mosquitos anofelinos y la transmisión de la malaria, así que dedicó gran parte de su vida a resolver uno de los problemas más importantes para la época: la transmisión de la malaria. Planteo un modelo simple, que actualmente se conoce como “modelo Ross”, el cual establece la relación entre el número de mosquitos y la incidencia de la malaria en humanos, en [32], se puede ver una descripción detallada del fenómeno de transmisión de la malaria, con base en una serie de experimentos y observaciones realizados para determinar el efecto de la picadura del mosquito en el organismo de los humanos, observó el periodo de inoculación y desarrollo del parásito, lastimosamente el modelo es bastante limitado y muy sensible a la introducción de nuevas variables.

### 2.2.2. Modelo e Kermack y MacKendrick (1927)

Este modelo se base en un sistema de tres ecuaciones diferenciales no lineales que se relacionan entre si [16], por medio de un diagrama de compartimientos de tipos SIR (S susceptibles, I infectados, R recuperados), se centra en la ley de acción de masas, es decir que la transmisión de determinada enfermedad es proporcional al número de contactos que tenga la población de susceptibles e infectados. Cabe resaltar que se supone que las poblaciones son homogéneas y cerradas [31]. Las ecuaciones que describen el modelo son:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\tau}I, \\ \frac{dR}{dt} &= \frac{1}{\tau}I.\end{aligned}$$

La población total está dada por  $k = S + I + R$ ,  $\beta$  representa la tasa de contagios por unidad de tiempo y  $\tau$  la tasa de recuperación.

Actualmente este modelo se usa de forma aceptable para determinar la dinámica de transmisión de varias enfermedades transmitidas por agentes virales.

### 2.2.3. Modelo Macdonald-Ross (1957)

El trabajo de Ross fue ignorado por mucho tiempo, hasta que en 1950 George Macdonald retomó su trabajo, planteó un modelo basado en sus aportes, el cual se conoce como modelo Macdonald-Ross, también es un modelo de tipo compartimental, SI [3], que describe las interacciones entre la población de mosquitos y humanos en la dinámica de una enfermedad de transmisión indirecta. Algunos de los supuestos del modelo son:

- las poblaciones de humanos y de vectores se mantienen constantes en el tiempo.
- Son poblaciones cerradas y homogéneas.
- Se ignoran los tiempos de incubación dentro de los humanos y mosquitos.
- No se reconoce ningún tipo de inmunidad.

El modelo está descrito por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ab\frac{M}{N}y(1-x) - \tau x, \\ \frac{dy}{dt} &= acx(1-y) - \mu y.\end{aligned}$$

Donde  $ab$ ,  $ac$  representan el promedio de contagios exitosos en humanos y vectores respectivamente,  $\frac{M}{N}$  proporción de hembras de mosquito por persona en el punto de equilibrio.  $\tau$  la tasa de mortalidad de humanos infectados y  $\mu$  la tasa de mortalidad de vectores infectados.

### 2.2.4. Modelo Anderson – May (1991)

Este modelo describe la interacción hospedero – parásito [25], se tiene en cuenta las tasas de muerte como un conjunto de procesos causados por la selección natural, también considera una tasa de nacimientos para las poblaciones, a diferencia de los modelos anteriores, la población no es constante. Además, reconoce el desarrollo de inmunidad adquirida, es decir que un individuo que es susceptible puede volverse inmune, por medio de la administración de vacunas, uso de medicamentos o recuperación de la infección. Este modelo también de tipo compartimental se basa en un sistema SIR, donde la población total está dada por la suma de las poblaciones susceptibles, infectadas y recuperadas. Las ecuaciones que describen el modelo son:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= a(S + I + R) - bS - \beta SI + \tau R, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\alpha + b + \mu)I, \\ \frac{dR}{dt} &= \mu I - (b + \tau)R.\end{aligned}$$

Donde,  $a$  es una tasa de nacimientos, la cual es proporcional para todas las poblaciones,  $b$  es un factor de muerte por causas naturales,  $\beta$  es un factor de contagios de transmisión exitosa,  $\tau$  tasa de recuperación, y  $\alpha$  tasa de muerte por infección.

### 2.2.5. Modelo Koella – Antia (2003)

Resalta la importancia de la inmunidad de los modelos epidemiológicos, expone dos razones principales,

1. Si se ignora la inmunidad el modelo no puede predecir de forma realista la dinámica evolutiva de la infección.
2. Medir el efecto de vacunas o medicamentos sobre la población hospedera es fundamental para determinar el éxito de la implementación de este control biológico.

En [18] se puede apreciar de forma más detallada la descripción de varios modelos que involucran la variación de la inmunidad, incluso se consideran factores como; la pérdida de efectividad de la vacuna administrada.

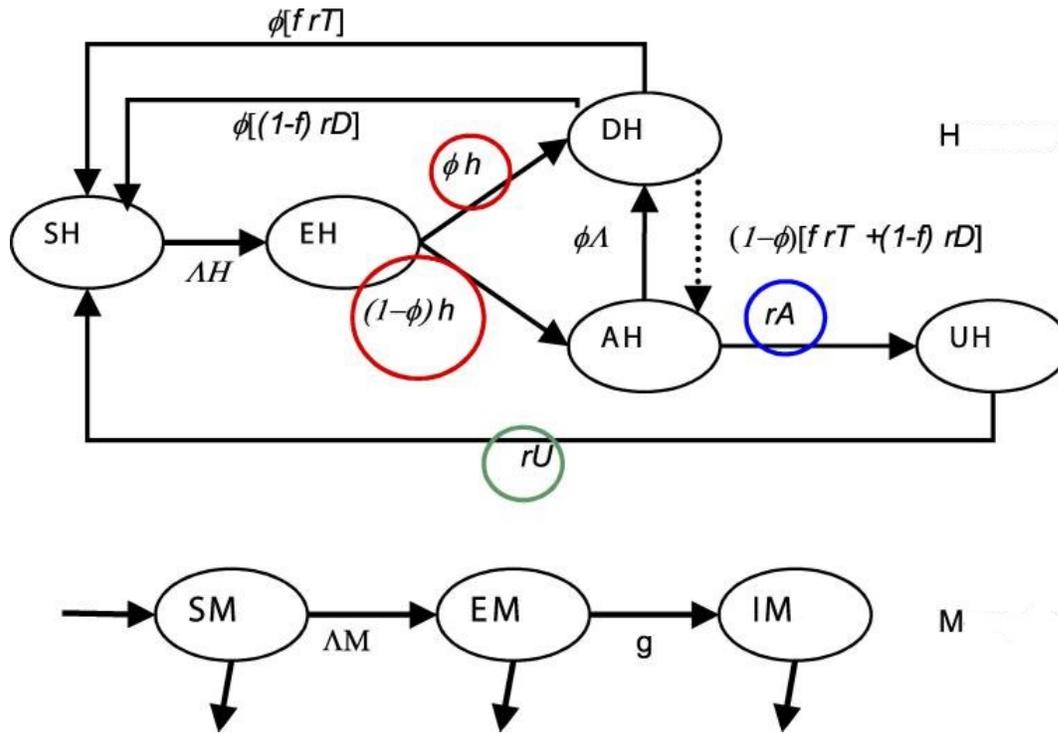
### 2.2.6. Modelo Filipe et al “Función de inmunidad” (2007)

Igual que en el modelo de Koella se reconoce que la adquisición de inmunidad es fundamental a la hora de plantear un modelo matemático para un agente infeccioso, la adquisición de inmunidad es una característica que puede aparecer entre los individuos expuestos.

Para estudiar de forma detallada la inmunidad [10] se desarrollan modelos matemáticos en los cuales la inmunidad adquirida se puede interpretar de tres maneras (“funciones de inmunidad”):

- Reducción de la probabilidad de enfermedad clínica.
- Aceleración de la eliminación de parásitos.
- Aumento de la tolerancia a las infecciones subyacentes.

Cada una es una función independiente, que pueden afectar de forma simultánea al modelo.



**Figura 2-2:** Diagrama de la dinámica de un agente infeccioso en las poblaciones de humanos y mosquitos. Tomada de [10].

En el diagrama 2.2.6 se representa la dinámica de un genotipo infeccioso, cuando es sometido a agentes que pueden provocar inmunidad, como los expresados anteriormente, en las dos poblaciones hospederas, humanos (H), mosquitos (M). Se consideran que las poblaciones hospederas se clasifican de la siguiente forma:

- Susceptibles  $SH$  ,  $SM$ .
- Infecciosos  $EH$   $EM$ .
- Infectados con enfermedad sintomática (casos graves y clínicos)  $DH$ .
- Infectados con enfermedad asintomática  $AH$ .
- Infectados con una densidad de parásitos indetectable (subpatente)  $UH$ .
- Mosquitos infecciosos  $IM$ .
- Fuerza de infección en las poblaciones humana y de mosquitos  $\Lambda H$  ,  $\Lambda M$ .
- Período promedio de la infección en humanos y vectores  $1/h$  ,  $1/g$ .
- Proporción de infecciones humanas que desarrollan enfermedad  $\phi$ .

- Proporción de casos sintomáticos que reciben un tratamiento farmacológico efectivo  $f$ .
- Tasa de recuperación del tratamiento  $rT$ .
- Tasa de recuperación sin tratamiento  $rD$ .
- Tasa a la que las infecciones asintomáticas se convierten en subpatente  $rA$ .
- Tasa a la que se eliminan las infecciones subpatentes  $rU$ .

Los círculos coloreados denotan las etapas en las que la inmunidad adquirida puede tener un efecto (modificando  $\phi$ ,  $rA$  y  $rU$ ).

El modelo que se usará en este trabajo, no considera tantos factores como los modelos [10], pero sí reconoce la importancia de añadir funciones de inmunidad para poder describir de forma más realista la dinámica de la malaria.

## 2.3. Sistemas dinámicos

Para poder analizar el fenómeno de la resistencia a fármacos, es necesario estudiar la dinámica evolutiva del parásito de la malaria. En términos generales la dinámica evolutiva es una agrupación de principios matemáticos que pueden describir comportamientos ligados a procesos de evolución. Inicialmente se centra en la evolución genética, según la cual aparecen y se adaptan las especies. Se basa en dos principios; la selección, un proceso mediante el cual solo sobrevive el mejor adaptado, mientras que los demás individuos perecen. Y la mutación, el cual se produce durante el proceso de replicación de las cadenas de ADN, cuando algún locus no se duplica correctamente [27].

Los sistemas de ecuaciones que describen estos fenómenos de dinámicas evolutivas, generalmente están dados por sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales, las cuales la mayoría de las veces son casi imposibles de resolver analíticamente. Dado que no se cuenta con suficientes métodos o funciones solución para este tipo de problemas, además la mayoría de las veces estos modelos tienen comportamientos caóticos, por ende, el conocimiento de una solución explícita particular es inútil. Así que es necesario recurrir a otros métodos para tratar estos sistemas. Estas son las técnicas que surgen en el campo de los sistemas dinámicos los cuales son una combinación de métodos analíticos, geométricos y topológicos. Las definiciones usadas en esta sección serán tomadas textualmente de [2, 12, 42, 33].

Un sistema dinámico es una forma de describir las “trayectorias” de todos los puntos de un espacio  $S$  a lo largo del tiempo. Algunos ejemplos de espacios  $S$  podrían ser;  $\mathbb{R}^2$ , un subconjunto abierto, alguna superficie en  $\mathbb{R}^3$ , incluso algún subespacio de  $\mathbb{R}^n$ .

**Definición 2.3.1.** (*Espacio de estados  $S$* )

Todos los estados de un sistema dinámico, están caracterizados como elementos de un conjunto  $X$ , el cual es llamado espacio de estados. También se puede definir como el mínimo conjunto de variables cuyo conocimiento en  $t = t_0$ , junto con las entradas para  $t \geq t_0$ , determina por completo el comportamiento del sistema.

**Definición 2.3.2.** (*Operador evolutivo*)

El análisis de los sistemas dinámicos se centra en el estudio del estado  $x$  en el tiempo  $t$ . Un operador evolutivo, se define como un operador  $\varphi$  que describe la evolución de  $x$  para cada  $t > 0$ , dado un estado inicial  $x_0$ . La aplicación  $\varphi^t$  está definida en el espacio  $X$  como;

$$\varphi^t : X \longrightarrow X,$$

Tal que transforma el estado inicial  $x_0 \in X$ , en  $x_t \in X$ , para  $t > 0$

$$x_t = \varphi^t x_0.$$

Con base en lo anterior podemos dar una definición formal para sistema dinámico

**Definición 2.3.3.** (*Sistema dinámico*)

Un sistema dinámico en  $\mathbb{R}^n$  es una función continuamente diferenciable  $\varphi$  de  $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$  en  $\mathbb{R}^n$  donde  $\varphi$  es un operador evolutivo y satisface:

1.  $\varphi_0 : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es la función identidad  $\varphi_0(X) = X_0$ ;
2. la composición de  $\varphi_t \circ \varphi_s = \varphi_{t+s}$  para  $t, s$  en  $\mathbb{R}$

Como las soluciones a los sistemas de ecuaciones son encontradas desde la teoría de ecuaciones diferenciales, es importante recordar dos teoremas que darán el sustento matemático para poder analizar las soluciones del modelo que vamos a trabajar.

**Teorema 2.3.4.** *Teorema de existencia y unicidad*

Considere el problema de valor inicial

$$\begin{cases} X' = F(X) \\ X_{t_0} = X_0 \end{cases}$$

Donde  $X_0 \in \mathbb{R}^n$ . Suponga que  $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es  $C^1$ . Entonces, primero, existe una solución para este problema de valor inicial y segundo, esta es la única solución. Más exactamente, existe un  $a > 0$  y una única solución

$$X : (t_0 - a, t_0 + a) \rightarrow \mathbb{R}^n$$

De la ecuación diferencial que satisface la condición inicial  $X(t_0) = X_0$ .

Desafortunadamente, las ecuaciones diferenciales no lineales pueden no tener soluciones que satisfagan ciertas condiciones iniciales. Sin embargo, para que los resultados del teorema de existencia y unicidad tengan mayor significado físico, es necesario complementarlo con la propiedad de que la solución  $X(t)$  dependa continuamente de la condición inicial. Para ello citamos el siguiente teorema:

**Teorema 2.3.5.** *Considere la ecuación diferencial  $X' = F(X)$  donde  $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es  $C^1$ . Suponga que  $X(t)$  es una solución de la ecuación definida en un intervalo cerrado  $[t_0, t_1]$  con  $X(t_0) = X_0$ . Entonces existe una vecindad  $U \subset \mathbb{R}^n$  de  $X_0$  y una constante  $K$  tal que si  $Y_0 \in U$ , entonces esta es una solución  $Y(t)$  que está definida en  $[t_0, t_1]$  con  $Y(t_0) = Y_0$  tal que  $Y(t)$  satisface*

$$|Y(t) - Y(x)| \leq k|Y_0 - X_0|e^{k(t-t_0)}$$

Para todo  $t \in [t_0, t_1]$ .

Este resultado expresa que las soluciones  $Y(t)$  y  $Y(x)$  se acercan a medida que  $t$  se aproxima a  $t_0$ .

### 2.3.1. Estabilidad

El estudio de los puntos de equilibrio desempeña un papel central en las ecuaciones diferenciales ordinarias y sus aplicaciones. Sin embargo, un punto de equilibrio debe satisfacer ciertas condiciones adicionales para que su significado sea interesante biológicamente.

**Definición 2.3.6.** *(Punto de equilibrio)*

Un punto  $x^* \in X$  es llamado punto de equilibrio o punto fijo, si  $\varphi^t x^* = x^*$ , para todo  $t > 0$ .

**Definición 2.3.7.** *(Retrato de fase)*

Un retrato de fase es un particionamiento del espacio  $X$  en órbitas. Otra forma de definirlo es el diagrama donde se muestran las distintas trayectorias que se generan al cambiar la condición inicial.

Se dice que un punto de equilibrio es estable si las soluciones en una vecindad se mantiene próximas a medida que pasa el tiempo.

Suponga que  $X^* \in \mathbb{R}^n$  es un punto de equilibrio para la ecuación diferencial  $X' = F(X)$ . Entonces  $X^*$  es un equilibrio **estable** si para cada vecindad  $O$  de  $X^*$  en  $\mathbb{R}^n$  hay una vecindad  $O_1$  de  $X^*$  en  $O$  tal que toda solución  $X(t)$  con  $X(0) = X_0$  en  $O_1$  está definida y pertenece a  $O$  para todo  $t > 0$ .

Otra forma de estabilidad es la **estabilidad asintótica**. Si se puede elegir  $O_1$  de modo que, además de las propiedades de estabilidad, cumpla con  $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = X^*$  Entonces decimos que  $X^*$  es asintóticamente estable. Un equilibrio  $X^*$  que no es estable se llama **inestable**.

La teoría de bifurcaciones es muy importante para analizar el comportamiento de los sistemas dinámicos, ya que puede pronosticar cualitativamente el comportamiento de dichos sistemas, debido a la variación de sus parámetros. Estos cambios cualitativos se manifiestan en modificaciones en la estabilidad del sistema.

### 2.3.2. Bifurcaciones

Una bifurcación en un sistema dinámico, hace referencia a un punto donde se presenta un cambio de comportamiento en los puntos de equilibrio del sistema. Cuando un parámetro es sometido a variaciones se conoce como parámetro de bifurcación. El estudio de las bifurcaciones nos permite ver qué tan sensible es a la variación de los parámetros un sistema dinámico, además de estudiar como se ve afectada la estabilidad del sistema.

Considere el siguiente sistema no lineal:

$$\dot{x} = f(x, \alpha). \quad (2-1)$$

Donde  $x \in \mathbb{R}^n$  y  $\alpha$  es un parámetro real. El análisis de bifurcaciones estudia el comportamiento de un sistema 2-1 cuando se presentan cambios en uno o mas parámetros. La solución de (2-1) de la forma (2-2) representa los puntos de equilibrio del sistema.

$$0 = f(x, \alpha) \quad (2-2)$$

**Definición 2.3.8.** (*Diagrama de Bifurcación*)

*Un diagrama de bifurcación de un sistema dinámico, es una estratificación de su espacio de parámetros inducida por una equivalencia topológica, junto con los retratos de fase significativos para cada estrato. Se puede entender como una representación del comportamiento de  $x$  versus  $\alpha$ , donde  $(x, \alpha)$  son solución de la ecuación (2-1).*

A continuación, se describen algunos tipos de bifurcación.

**Definición 2.3.9.** (*Punto de Bifurcación, o punto de ramificación*)

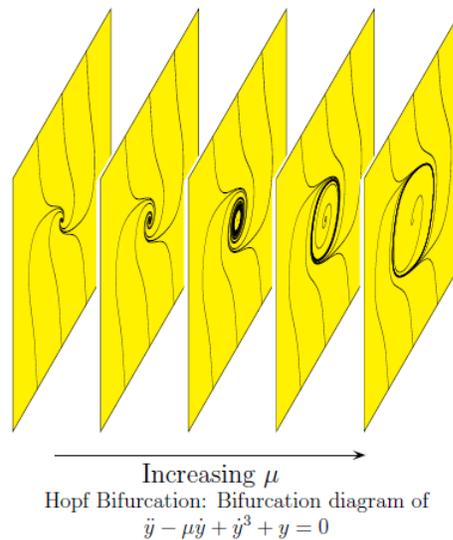
*Un punto de bifurcación es una solución  $(x_0, \alpha_0)$  de la ecuación (2-1), y (2-2), donde el número de soluciones cambia cuando  $\alpha$  pasa  $\alpha_0$  [33].*

**Definición 2.3.10.** (*Bifurcación de fold o de silla*)

*Es una bifurcación, donde uno de los valores propios de la matriz Jacobiana es  $\lambda = 0$ , esto quiere decir que se presenta un cambio de estabilidad.*

**Definición 2.3.11.** (*Bifurcación de Hopf*)

*La bifurcación de Hopf se caracteriza por la aparición de un ciclo límite en el punto de equilibrio, cuando se varía el parámetro de bifurcación [33].*

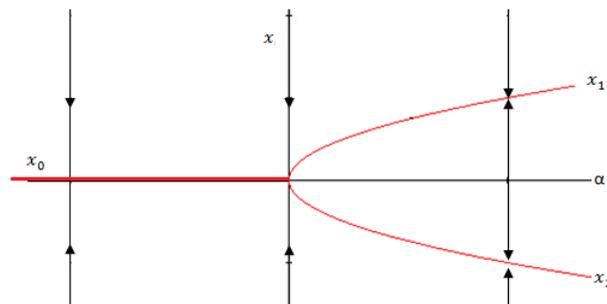


**Figura 2-3:** bifurcación de Hopf [42].

**Ejemplo 2.3.12.** *considere el sistema*

$$\dot{x} = \alpha x - x^3, x \in \mathbb{R}, \alpha \in \mathbb{R}$$

*El cual tiene un punto de equilibrio para  $x_0 = 0$ , para todo  $\alpha$ . Para  $\alpha < 0$  es estable; para  $\alpha > 0$  es inestable y tiene otros dos puntos de equilibrio  $x_{1,2} = \pm\sqrt{\alpha}$  los cuales son estables. Esta bifurcación es conocida como "pitchfork bifurcation" ó "bifurcación tridente"*



**Figura 2-4:** bifurcación de tridente [42]

Uno de los objetivos de este trabajo es estudiar la estabilidad del sistema que describe la dinámica de la resistencia fármacos en el parásito de la malaria, existen varios métodos para analizar sistemas de ecuaciones no lineales, pero nos basaremos en el método de continuación el cual será explicado en la siguiente sección.

## 2.4. Método de continuación

Para estudiar la estabilidad en los sistemas dinámicos, es conveniente el uso de métodos numéricos, que analicen el comportamiento de las soluciones a través del tiempo, siguiendo las ideas de [33].

Uno de los métodos numéricos utilizados para este propósito es el método de continuación, que buscan aproximar la solución de la ecuación (2-2), usando el “paso siguiente o Branch tracing”. Estos métodos ayudan a encontrar la solución a un sistema de ecuaciones, partiendo de una solución conocida.

Los métodos de continuación son una forma de calcular numéricamente una homotopía.

Sea el sistema no lineal de ecuaciones algebraicas

$$f(y, \lambda) = 0 \quad (2-3)$$

Donde  $y$  denota un vector  $n$ -dimensional, sin perder generalidad, el sistema puede ser de ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales, en los dos casos la solución se puede aproximar mediante un sistema no lineal de ecuaciones; el método es el mismo en las dos situaciones. La función de la homotopía es ayudar a calcular sólo la solución a una ecuación dada, sin brindar mayor información sobre la estabilidad. Sea

$$g(y) = 0 \quad (2-4)$$

La ecuación que va a ser resuelta, por ejemplo  $g(y) := f(y, \lambda_1)$ , para determinado valor  $\lambda_1$  el problema de calcular la primera solución en una rama. Asumiendo que esta ecuación es difícil de resolver. Sean las secuencias de aproximaciones  $y^0, y^1, y^2, \dots, y^v$  calculadas de forma que  $y^v$  converge a la solución,  $y^0$  es la condición inicial. La iteración termina cuando se encuentra  $M$  una iteración tal que  $y^M$  satisface un error predeterminado como tolerable. El criterio para terminar el proceso implica un pequeño residuo,  $\|g(y^M)\| < \epsilon$ , para un valor pequeño de  $\epsilon$  y una pequeña corrección  $\|(y^M) - (y^{M-1})\|$ .

Suponga que adicionalmente se tiene una ecuación  $\bar{g}(y) = 0$ , la cual es más fácil de resolver. La función  $\bar{g}$  se puede obtener por ejemplo, de la simplificación de  $g$ . La homotopía construye una cadena de ecuaciones que se resuelven de una en una, sea la primera ecuación  $\bar{g}(y) = 0$ :

$$\begin{aligned} f^{[0]}(y) &:= \bar{g}(y) = 0 \\ f^{[1]}(y) &= 0 \\ &\vdots \\ f^{[K-1]}(y) &= 0 \\ f^{[K]}(y) &:= g(y) = 0 \end{aligned}$$

La última ecuación es  $g(y) = 0$ . La homotopía está descrita por un conjunto de  $K + 1$  ecuaciones. La idea de la homotopía es que la solución de la ecuación anterior sirva como la condición inicial de la ecuación siguiente. Si el cambio de  $f^{[j]}$  a  $f^{[j+1]}$  es pequeño, significa que las soluciones  $y^{[j]}$  se acercan a  $y^{[j+1]}$ . Como consecuencia, en el  $j$ -ésimo paso de la homotopía, la iteración desde  $y^{(0)} := y^{[j]}$  a  $y^{(M_{j+1})} \approx y^{[j+1]}$  Debe converger más rápida que la de  $M_{j+1}$ . Lo anterior describe la homotopía en el caso discreto, donde hay un número finito de ecuaciones.

El método predictor corrector es uno de los métodos de continuación más usados. Para ello se asume que la solución a la ecuación (2-2) existe; además se debe cumplir la condición de rango completo, es decir

$$\text{Rank}(f_x, f_\alpha) = n$$

Si la función  $f$  es suave, la condición de rango completo garantiza la suavidad de las soluciones de la rama. Asumiendo que la solución (2-2) fue calculada, se llama la primera solución y se representa como  $(x^1, \alpha_1)$ , después se calculan las futuras soluciones en la rama,

$$(x^2, \alpha_2), (x^3, \alpha_3), \dots,$$

Hasta que se llega a un punto deseado, Sea  $\alpha = \alpha_b$ . El paso  $j$  de la continuación inicia desde una aproximación a la solución,  $(x^j, \alpha_j)$  de la ecuación (2-2) y los intentos de calcular la solución  $(x^{j+1}, \alpha_{j+1})$  para el próximo  $\alpha$ , llamado  $\alpha + 1$ ,

$$(x^j, \alpha_j) \rightarrow (x^{j+1}, \alpha_{j+1})$$

Con el método predictor-corrector el paso  $j \rightarrow j + 1$  se explica en dos pasos

$$(x^j, \alpha_j) \xRightarrow{\text{Predictor}} (\bar{x}^{j+1}, \bar{\alpha}_{j+1}) \xRightarrow{\text{Corrector}} (x^{j+1}, \alpha_{j+1})$$

En general el predictor  $(\bar{x}, \bar{\alpha})$  no es la solución a la ecuación (2-2). Su función es proveer una condición inicial para la iteración del corrector el cual se acerca a la solución de (2-2).

En la figura **2-4** las iteraciones del corrector se notan con puntos, la parte más compleja es obtener el paso predictor. La diferencia entre dos soluciones consecutivas  $(x^j, \alpha_j)$  y  $(x^{j+1}, \alpha_{j+1})$  se denomina tamaño de paso Los pasos del método son:

- Predicción.
- Estrategia de parametrización.
- Corrección
- Control del paso.

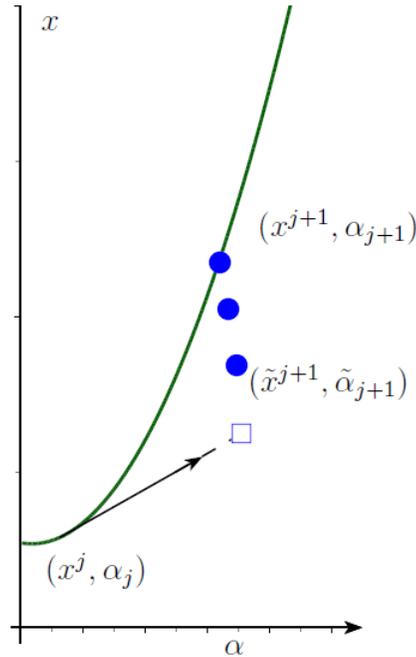


Figura 2-5: Predictor-corrector [33].

### 2.4.1. Predictor

Para establecer la función que se usará como predictor, existen varios métodos, uno de los más usados es el predictor tangente, el cual se explica a continuación.

#### Predictor tangente

Si aplicamos el diferencial a la función (2-3) tenemos

$$0 = df = f_y dy + f_\lambda d\lambda \quad (2-5)$$

entonces

$$\frac{dy}{d\lambda} = -(f_y)^{-1} f_\lambda$$

si integramos para el valor inicial  $(y^1, \lambda_1)$ , se tiene la rama para la condición  $(y^1, \lambda_1)$ . Lastimosamente este método presenta limitaciones cuando se va acercando a la singularidad de  $f_y$ , aunque se puede solucionar reparametrizando el predictor para evitar que el Jacobiano quede mal condicionado.

Otra forma de evitar el inconveniente anterior es ir variando los parámetros de la longitud de arco  $s$ . Sea  $y = y(s), \lambda = \lambda(s)$  entonces de la ecuación (2-5) se tiene

$$0 = f_y \frac{dy}{ds} + f_\lambda \frac{d\lambda}{ds}. \quad (2-6)$$

La longitud de curva  $s$  satisface la relación

$$\left(\frac{dy_1}{ds}\right)^2 + \dots + \left(\frac{dy_n}{ds}\right)^2 + \left(\frac{d\lambda}{ds}\right)^2 = 1 \quad (2-7)$$

las ecuaciones (2-6), y (2-7) forman un sistema de  $n + 1$  ecuaciones diferenciales con  $n + 1$  variables.

Introducimos la notación  $z_i$  para representar la  $i$ -ésima componente de  $z$

$$z_i = dy_i \quad (1 \leq i \leq n), \quad z_{n+1} = d\lambda,$$

Una ecuación derivada de (2-5) es

$$(f_y | f_\lambda) z = 0 \quad (2-8)$$

La condición de rango completo de (2-3) garantiza una única recta tangente en la rama  $(y, \lambda)$ . Como la longitud de  $z$  puede variar, es necesario normalizarlo, lo cual no es posible de forma tradicional dado (2-8), una forma para lograr este objetivo es usando una ecuación normalizadora como  $c^{tr} z = 1$ , por ejemplo  $c := e_k$ ,

$$e_k^{tr} z = z_k = 1$$

donde  $e_k$  es un vector unitario  $(n + 1)$ - dimensional donde todas las componentes son cero excepto la  $k$ -ésima componente,  $tr$  nota el traspaso. Entonces la tangente  $z$  es la solución del sistema lineal

$$\begin{pmatrix} f_y | f_\lambda \\ e_k^{tr} \end{pmatrix} z = e_{n+1}. \quad (2-9)$$

Por la condición de rango completo, entonces se tiene una única solución para (2-9) en el punto de rama  $k$ .

Adaptando esto al principio de continuación, se tiene la aproximación

$$(\bar{y}^{j+1}, \lambda_{j+1}^-) := (y^j, \lambda_j) + \sigma_j z$$

Donde  $\sigma_j$  se considera el paso usado en el método de Euler usado para resolver la ecuación diferencial en la rama  $k$ , razón por la cual el error está dado por el usado en este método. Así que si usamos la siguiente notación para el vector  $(n + 1)$ - dimensional.

$$Y := \begin{pmatrix} y \\ \lambda \end{pmatrix}$$

El error del método predictor tangente  $\bar{Y}(\sigma)$  de la ecuación (2.4.1) se puede expresar como

$$\|\bar{Y}(\sigma) - Y(\sigma)\| = c\sigma^2 + O(|\sigma|^3). \quad (2-10)$$

Donde  $Y(\sigma)$  es la solución a la ecuación (2-3) asignada por el predictor  $\bar{Y}(\sigma)$ .

### 2.4.2. Parametrización

Una rama es la curva que se forma por los puntos en  $(y, \lambda)$  que son solución de (2-3). Esta curva puede ser parametrizada usando diferentes métodos, no existe una forma de parametrizar que funcione para todos los sistemas, es por ello que siempre se debe ver cuál es el más conveniente. Algunos métodos usados son

#### Parametrización por longitud de arco

La longitud de arco puede ser usado para parametrizar una rama. Una forma para entender este proceso es relacionarlo con una partícula imaginaria que se mueve en dirección tangente en la rama; suponiendo que esta trayectoria no posee ningún inconveniente. con ayuda de la ecuación (2-7) se puede plantear la siguiente ecuación parametrizadora

$$0 = p_1(y, \lambda, s) := \sum_{i=1}^n (y_i - y_i(s_j))^2 + (\lambda - \lambda(s_j))^2 - (s - s_j)^2 \quad (2-11)$$

si  $(y^j, \lambda_j) = (y(s_j), \lambda(s_j))$  es una solución previamente calculada durante la continuación, la ecuación (2-11) y (2-3) fijan la solución  $(y(s), \lambda(s))$  la discretización de la longitud de arco  $\Delta s = s - s_j$ . la longitud de curvar debe recalcularse repetidamente.

Se propone también usar una "Semi-longitud de arco" que funciona de la misma forma que la anterior, pero con un parámetro adicional  $0 < \zeta < 1$  dando como resultado

$$0 = p_2(y, \lambda, s) := \zeta \sum_{i=1}^n (y_i - y_i(s_j))^2 + (1 - \zeta) (\lambda - \lambda(s_j))^2 - (s - s_j)^2 \quad (2-12)$$

ó

$$0 = p_3(y, \lambda, s) := \zeta \sum_{i=1}^n (y_i - y_i(s_j)) dy_i(s_j)/ds + (1 - \zeta) (\lambda - \lambda(s_j)) d\lambda(s_j)/ds - (s - s_j). \quad (2-13)$$

El factor  $\zeta$  permite poner más énfasis en  $y$  o en  $\lambda$ . la última parametrización  $p_3$  es motivada por la expansión en series de Taylor,

$$y(s) - y(s_j) = (s - s_j) dy(s_j)/ds + O(|s - s_j|^2). \quad (2-14)$$

Las derivadas son evaluadas en las soluciones previamente calculadas.

#### Parametrización local

Una de las componentes  $y_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) puede ser admitida como parámetro, incluyendo  $y_{n+1} = \lambda$  dando lugar a la ecuación parametrizadora

$$p(y, \eta) := y_k - \eta, \quad (2-15)$$

$1 \leq k \leq n + 1$  y un valor adecuado  $\eta$ . el índice  $k$  y el parámetro  $\eta = y_k$  son localmente determinados por cada paso de continuación  $(y^j, \lambda_j)$  el orden en el que se van guardando puede ser flexible.

Para  $k \leq n$ , la parametrización local se puede comparar con una partícula que se desliza en dirección perpendicular al eje  $\lambda$ , entonces, el índice  $k$  de una parametrización local, existe a lo largo del punto. Con  $Y = (y, \lambda)$  se puede obtener la ecuación

$$F(Y, \eta, k) := \begin{pmatrix} f(Y) \\ y_k - \eta \end{pmatrix} = 0$$

Es fácil buscar el índice adecuado de  $k$  y el valor del parámetro  $\eta$ , usando el método tangente predictor y (2-9),(2.4.1) tal que

$$|z_k| = \text{máx} |z_1|, \dots, |z_n|, |z_{n+1}|. \quad (2-16)$$

El índice  $k$  se elige de tal forma que

$$\Delta_r y_k = \text{máx} \{ \Delta_r y_1, \dots, \Delta_r y_{n+1} \} \quad (2-17)$$

$$\text{con } \Delta_r y_i := |y_i^j - y_i^{j-1}| / |y_i^j|.$$

Después de fijar el índice  $k$  y determinar el valor adecuado para  $\eta$ . Entonces,  $\eta$  pasa a depender de  $k$  y del tamaño del paso  $\sigma$

$$\eta = \eta(k, j, \sigma).$$

hay una estrategia muy simple para relacionar el tamaño de los paso  $\eta - y_i^j$  y el siguiente paso  $y_k^j - y_k^{j-1}$  con un factor ajustable  $\xi$ ,

$$\eta = y_k^j + (y_k^j - y_k^{j-1})\xi. \quad (2-18)$$

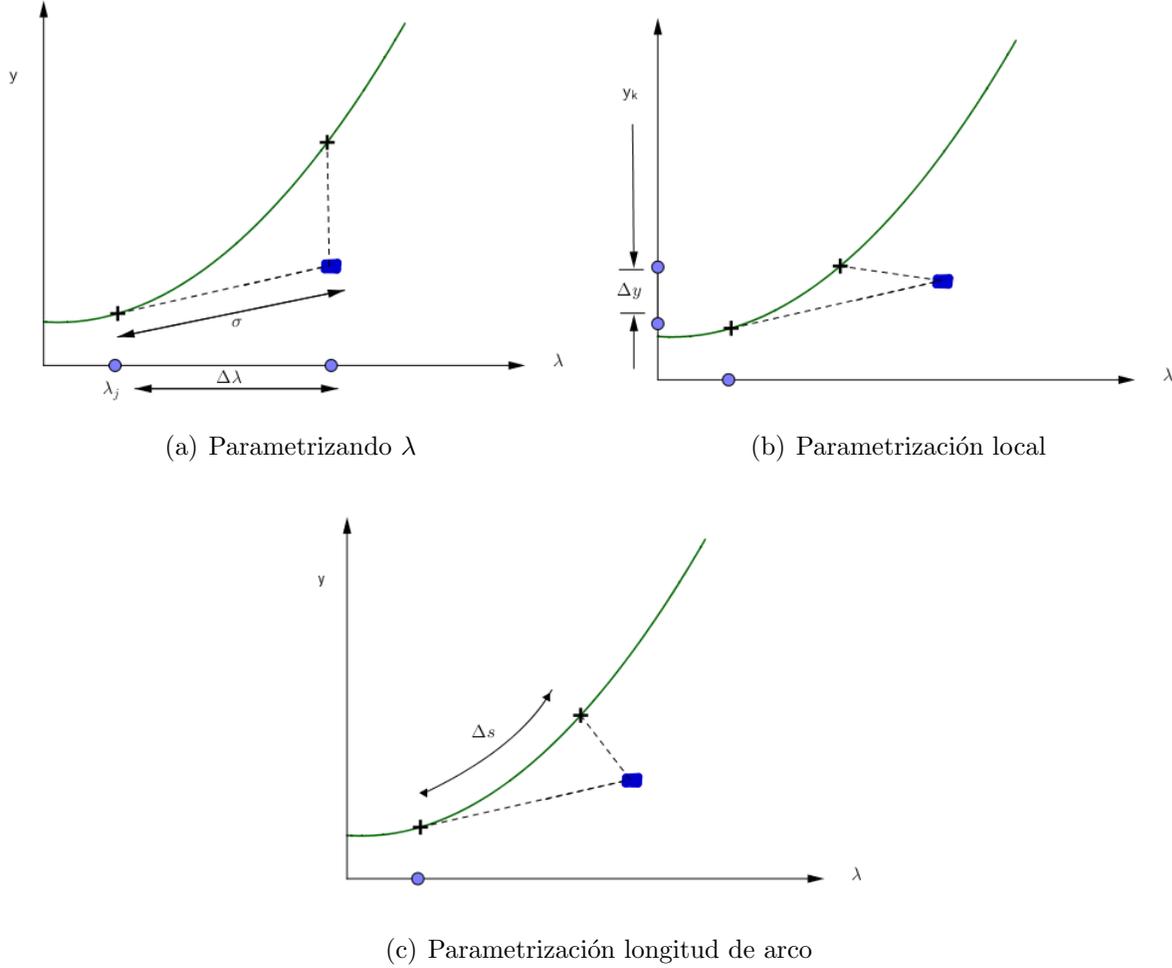
### 2.4.3. Corrector

En este paso, lo que se busca es ajustar la iteración obtenida por el predictor, en la figura 2.4 el cuadro azul represente la iteración obtenida por el predictor, por medio del método de continuación el corrector (puntos) van ajustando hasta aproximarse a la solución.

En la figura **2-6** se puede observar tres técnicas diferentes de parametrización. Lo que hace el corrector es tomar los puntos de las iteraciones del predictor e ir ajustándolos hasta que se van acercando a la solución, un tamaño de paso aceptable, puede ser el usado en el método de Newton.

Sea el vector  $(n + 1)$ - dimensional  $Y = (y, \lambda)$ ,

$$f_y \Delta y + f_\lambda \Delta \lambda = -f(y^{(v)}, \lambda^{(v)}), \quad (2-19)$$



**Figura 2-6:** Diferentes parametrizaciones[33]

$$y^{(v+1)} = y^{(v)} + \Delta y, \quad \lambda^{(v+1)} = \lambda^{(v)} + \Delta \lambda.$$

En la ecuación (2-19) la ecuación diferencial parcial de primer orden es evaluada en  $(y^{(v)}, \lambda^{(v)})$ . El sistema de ecuaciones lineales de (2-19) está formado por  $n$  ecuaciones con  $(n+1)$  variables. Este sistema es completado con la parametrización del corrector. Uno de los requerimientos es que la iteración sea perpendicular a el vector tangente  $z$  por la condición (2-9). Usando el producto escalar  $(n+1)$ , se tiene

$$(\Delta y^{tr}, \Delta \lambda)z = 0 \tag{2-20}$$

Iniciando con el predictor

$$(y^0, \lambda^0) := (\bar{y}^{j+1}, \bar{\lambda}_{j+1}), \tag{2-21}$$

Las ecuaciones (2-19) y (2-20) definen la secuencia de las iteraciones del corrector  $Y^{(v)}$

$$(y^v, \lambda^v), \quad v = 1, 2, \dots, \tag{2-22}$$

Esta sucesión converge a la solución  $(y^{v+1}, \lambda_{v+1})$  (Puntos de la figura 2.4). Esta sucesión vive en la rama de la solución de (2-3) que se intersecta con el hiperplano formado por (2-20). Entonces la parametrización de la rama esta dada por (2-20), el vector tangente  $z$  puede ser reemplazado por otro vector.

#### 2.4.4. Control del paso

Uno de los principales problemas del método, es saber cuál es el tamaño del paso adecuado para la continuación, este debe ser pequeño y estratégico, el tamaño del paso se puede ir ajustando durante el proceso.

El control del paso depende de la convergencia del corrector, aunque también está ligado a la estrategia de parametrización elegida, por ejemplo, cuando se usa longitud de curva, el tamaño del paso parte de  $\Delta s = 0.1$ , este dato es calculado a través de métodos estadísticos. el tamaño del paso es sumamente importante en el método ya que si, el paso es mediano puede que la aproximación no sea aceptable y si el paso es muy pequeño los costos algorítmicos de la continuación son elevados, haciendo que no sea un método óptimo.

Para poder establecer el tamaño del paso, es necesario primero fijar un valor  $\epsilon$  como el error tolerable. Como se dijo anteriormente, en algunas parametrizaciones se considera como tolerable el error del método de Newton, es decir, que  $\epsilon = 10^{-4}$ . El método se detiene cuando  $\|Y^v - Y\| \leq \epsilon$ .

# Capítulo 3

## Planteamiento del Modelo

La malaria es una enfermedad que, al no recibir el tratamiento adecuado, puede ser mortal. Al exponer un parásito a cierto medicamento por tiempo prolongado, se pueden presentar mutaciones que en condiciones naturales no serían prósperas. Sin embargo, si el entorno del parásito cambia, lo que se define como selección artificial, puede suceder que las mutaciones que antes eran deletéreas, se vuelvan benéficas para el parásito. La resistencia a los medicamentos es un claro ejemplo de este fenómeno.

Después de estudiar y entender el ciclo de vida del parásito, se presentará un modelo que describa las dos etapas reproductivas del parásito representadas en los dos hospederos (humanos y vectores). Las ecuaciones contemplan cuatro genotipos que transitan en dos poblaciones, dando lugar a un sistema de ocho ecuaciones diferenciales, las cuales se clasifican en dos grupos; las que describen la dinámica en humanos, que comprende la fase de reproducción asexual, es decir, desde que el parásito se reproduce en las células del hígado y en los glóbulos rojos, hasta antes de formar los gametocitos. El otro grupo de ecuaciones representa la fase sexual en el vector. Comprende el momento en el que el mosquito se infecta, hasta cuando está listo para contagiar a un humano sano.

El modelo que se va a plantear, pretende medir la prevalencia de los genotipos del parásito *Plasmodium*, causante de la malaria. A lo largo del tiempo se considerarán cuatro cepas, 00 representa el genotipo silvestre, 01 y 10 son resultados de mutaciones de 00, y 11 que puede darse como resultado de mutaciones presentadas en los genotipos 01 o 10 o de la recombinación de los genotipos 01 10, este último solo se puede dar durante la estadía del parásito en vectores.

Solo se consideran estas cuatro cepas, porque son el modelo más simple donde se puede estudiar la aparición de mutaciones y recombinaciones, un modelo más grande limita el análisis matemático que se quiere realizar. Se considerarán mutaciones puntuales presentadas en dos locus<sup>1</sup>. Dada la complejidad del ciclo de vida del parásito, es necesario diferenciar dos etapas de su desarrollo; cuando se encuentra en humanos y cuando habita en mosquitos. La cantidad de humanos y vectores se considera constante durante el tiempo establecido para las

---

<sup>1</sup>Localización precisa de un gen sobre un cromosoma.

simulaciones del modelo, se puede considerar con entradas cambiantes para las poblaciones, pero esto no afecta significativamente la cantidad de la concentración de parásitos en las poblaciones. Se usará la notación  $x_i, y_i$  para describir la prevalencia del parásito de la cepa  $i$  en humanos y mosquitos respectivamente, es decir que  $x_1$  representa 00,  $x_2$  está representado por 01,  $x_3$  por 10 y  $x_4$  por 11. De forma análoga para los vectores.

El modelo de resistencia a fármacos que se usará en este trabajo, está basado en [8] donde se propone un modelo que describe la dinámica de 8 genotipos que desarrollan resistencia a fármacos mediante procesos como la mutación y la recombinación. Esta dinámica evolutiva se ve incentivada por la implementación de fármacos: sí el parásito no es capaz de adaptarse entonces se extinguirá. Sin embargo, el objetivo de [8] es diferente al de este trabajo. En nuestro trabajo decidimos estudiar el sistema de dimensión más pequeña que permita representar los efectos de mutaciones y recombinación. En la sección 6.1 se discutirá de forma más extensa la comparación entre los dos.

### 3.1. Dinámica evolutiva del parásito.

Con el fin de describir la dinámica del parásito a través del tiempo se apoyará la construcción del sistema de ecuaciones en un modelo de tipo compartimental, los cuales se basan en una estructura de cajas o compartimentos que se comunican entre sí. Dependiendo de los conectores que se establezcan, es posible o no, cambiar de un compartimento a otro, lo cual se adapta muy bien a la dinámica que se quiere describir para el caso de *Plasmodium* expuesto a medicamentos. Cuando se administran medicamentos a una de las cepas del *Plasmodium*, con el paso del tiempo puede ocurrir que muera o que experimente algún tipo de mutación, lo que causa un cambio en la cantidad de población del genotipo considerado.

Se definen las siguientes variables que serán usadas en el planteamiento del modelo:

- $\delta_{hi}$  : Tasa de nacimientos del genotipo  $i$  en humanos.
- $\delta_{vi}$  : Tasa de nacimientos del genotipo  $i$  en vectores.
- $N_h$  : Población total de humanos.
- $N_v$  : Población total de mosquitos (vectores).
- $x_i$  : Prevalencia genotipo  $i$  en humanos.
- $y_i$  : Prevalencia genotipo  $i$  en mosquitos.
- $Cx_i$  : Población de parásitos del genotipo  $i$  en humanos.
- $Cy_i$  : Población de parásitos del genotipo  $i$  en mosquitos.
- $\varepsilon$  : Tasa de inoculación entomológica.

- $\beta_{vh}$  : La probabilidad de contagio de vector a humano.
- $\beta_{hv}$  : La probabilidad de contagio de humano a vector.
- $p_h$  : Número promedio de parásitos en una persona.
- $p_v$  : Número promedio de parásitos en un mosquito.
- $m_{ij}$  : Tasa de mutación de  $i \rightarrow j$ .
- $\mu_v$  : Tasa de muerte para el genotipo  $i$  en vectores.
- $\mu_i$  : Tasa de muerte para el genotipo  $i$  en humanos.
- $t_i$  : Tiempo de vida del parásito de genotipo  $i$  en su estadía en humanos.
- $\lambda_i$  : Tasa de susceptibilidad al medicamento de  $x_i$ .
- $b_i$  : Porcentaje de susceptibilidad al medicamento de  $x_i$ .
- $f_t$  : Cobertura del medicamento en la población humana en el tiempo  $t$ .
- $R_{jki}$  : La tasa de recombinación de  $y_j$  con  $y_k$ , la cual da como resultado  $y_i$ .

La intensidad de transmisión de la malaria está determinada por la frecuencia con la cual quienes viven en una zona son picados por mosquitos anofelinos que llevan esporozoítos. A menudo se cuantifica como tasa anual de inoculación entomológica (TIE), que es el número de inoculaciones de parásitos de malaria recibidas por una persona en un año. Esta tasa está dada por el parámetro  $\varepsilon$  [36].

Además, no todas las picaduras producen contagio, por ello para la descripción de la tasa de contagio es importante considerar un parámetro  $\beta$  que estará definido como la probabilidad de éxito del contagio en una picadura entre cada una de las especies. La probabilidad de contagio vector-humano es diferente a la probabilidad humano-vector.

Cuando el parásito se encuentra en humanos y se desarrolla hasta convertirse en un merozoito, es decir que alcanza su desarrollo total para el ciclo de vida en humanos, la cantidad de merozoitos no varía significativamente entre la población, por ello la cantidad promedio de parásitos en humanos  $p_h$  es casi la misma para todos los individuos. De forma similar, cuando el parásito de *plasmodium* se encuentre en vectores y logra su etapa de esporozoito, la cantidad de parásitos en mosquitos es casi la misma para cada individuo de la especie, por lo tanto, se puede tomar constante la cantidad promedio de parásitos en vectores  $p_v$ . Es importante conocer la cantidad promedio de parásitos presentes en los hospederos, para saber la cantidad de parásitos total en toda la población [8, 15].

Para el modelos se consideran mutaciones puntuales que se generan en un locus. El parámetro  $m_{ij}$  es una tasa de mutación que representa el cambio de cepa  $i$  a  $j$ , se puede presentar en cualquiera de las dos poblaciones. En los humanos, como la reproducción es de tipo asexual,

se puede dar el caso que durante el proceso de división celular se provoque la mutación en una parte de la cadena genética, lo que daría lugar a un nuevo genotipo. Mientras que en la reproducción que se da en los vectores al ser de tipo sexual, es evidente que se presenta un intercambio de material genético, dando lugar a un nuevo individuo que hereda genes de sus progenitores, puede generar un genotipo igual al de sus padres o puede generar uno nuevo. La doble mutación es un fenómeno muy poco probable, por eso no se considerará en este estudio.

El factor  $R_{ijk}$  es una tasa de recombinación donde el genotipo  $i$  y  $j$ , se unen formando un nuevo individuo de la población  $k$ . La recombinación solo ocurre durante la fase sexual; por ello solo se considerará en las ecuaciones que describen la dinámica en vectores.

$t_i$  representa el tiempo vida de una cepa  $i$  durante su estadía en humanos, solo se considera en esta población debido a que es la única que recibe tratamiento con fármacos [21], este tiempo de vida se puede ver afectado cuando hay cambios en el medio donde viven los parásitos; uno de esos cambios es la administración de medicamentos. Cuando estos son ingeridos por la población de humanos, el tiempo de vida del parásito se ve afectado de forma inversamente proporcional a la susceptibilidad al fármaco, es decir que si un genotipo es muy vulnerable al medicamento su tiempo de vida se reduce, mientras que un genotipo que es poco susceptible, puede que el medicamento prolongue su tiempo de vida. En los vectores, como el ciclo de vida de este hospedero es de solo 20 días en promedio, este tiempo será el control biológico para el parásito. Se usará  $\mu_v = \frac{1}{20}$  como el parámetro que describa la mortalidad de los genotipos en vectores. La susceptibilidad al medicamento por genotipo  $b_i$  en el modelo se aproxima con la cantidad (IC50) de medicamento necesario para suprimir el 50% del crecimiento de la población [21].

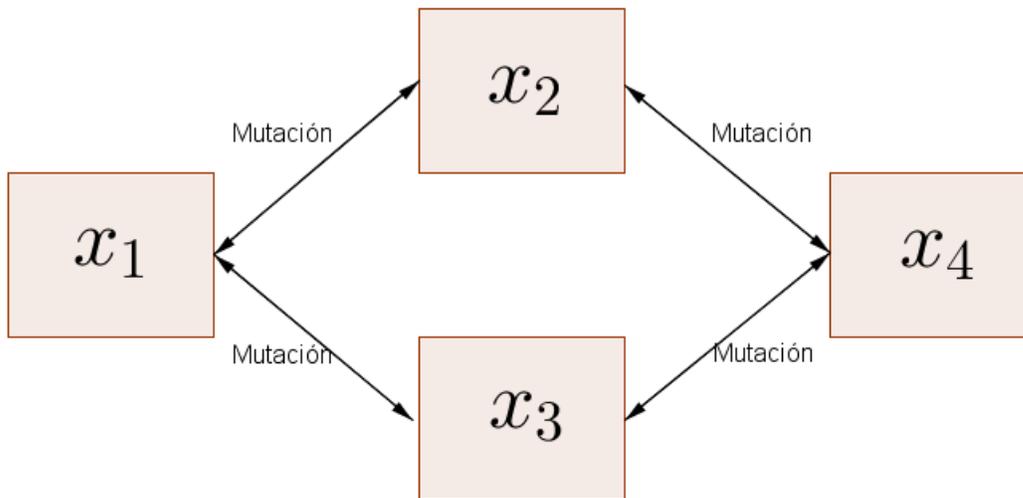
Para plantear la dinámica del modelo en los hospederos, inicialmente se consideró como parámetro a medir la concentración de parásitos, sin embargo, estos valores son muy grandes, lo que dificulta encontrar los puntos de equilibrio del sistema y complica el análisis de estabilidad del modelo, por ello se cambiará a estudiar la prevalencia en las poblaciones consideradas, A continuación, se describe la dinámica de la prevalencia de los parásitos para cada una de las poblaciones.

## 3.2. Dinámica de la prevalencia de parásitos del genotipo $i$ en humanos

Durante su estadía en los humanos el parásito de *plasmodium* recorre el hígado y el torrente sanguíneo, pasos necesarios para poder llegar a su madurez en este hospedero, durante este proceso de desarrollo pueden ocurrir varias cosas; por ejemplo, que el parásito muera o que se desarrolle hasta llegar a reproducirse. De forma global, si queremos saber cómo se comporta la concentración de parásitos en la población, es necesario saber qué ocurre en cada hospedero humano para poder extender estos resultados a la población total.

Algunos factores que afectan de forma positiva al número de parásitos del genotipo  $i$  por hospedero en determinado tiempo son: la cantidad de parásitos del genotipo  $i$  que nacen, para este caso solo se da como resultado de la división celular. También hace que se incremente el número de parásitos del genotipo  $i$  debido a mutaciones de genotipos distintos de  $i$  que producen más individuos del genotipo en cuestión, la aparición de estas mutaciones se ve acelerada por la implementación de fármacos en la especie humana. Además, si un mosquito contagiado con el genotipo  $i$  pica a un humano y este contagio resulta ser exitoso, la población de parásitos del genotipo  $i$  también aumenta. También existen factores que hacen que se reduzca la concentración del genotipo de estudio, los cuales son: la muerte de parásitos del genotipo  $i$ , y las mutaciones del genotipo  $i$  a un genotipo nuevo (distinto de  $i$ ).

Determinado genotipo  $i$  no puede mutar en cualquier genotipo, ya que las mutaciones que nos interesan, son las que generan resistencia a fármacos, que se presentan en un locus y con muy poca posibilidad de doble mutación; es decir, que cambien dos locus al tiempo. Solo es posible que se produzcan ciertas mutaciones las cuales se ven representadas en la figura 3-1 donde se muestran las posibilidades de mutación de los genotipos que se están considerando para el modelo. Cada uno de los compartimientos representa el genotipo  $i$ , donde  $i = 1, 2, 3, 4$



**Figura 3-1:** dinámica de la mutaciones de los genotipos  $x_i$

Antes de plantear el modelo es necesario estudiar cada uno de los factores que intervienen en el sistema. Anteriormente se habló un poco de cuáles son los fenómenos que hacen que varíe la población de parásitos. A continuación, se extenderá un poco más la información. El modelo que se quiere plantear, es uno que describa el balance de la población total de parásitos en humanos y vectores además se quiere estudiar cómo es la variación de esta concentración a través del análisis de la prevalencia.

Sean los genotipos 00, 01, 10, 11, los genotipos que se estudiarán en la población de humanos. Se plantea el siguiente diagrama que describe la dinámica poblacional de los genotipos

en humanos. No se tiene en cuenta la recombinación dado que en la fase en humanos la reproducción es asexual, lo que excluye la recombinación de genotipos.

$$\begin{aligned}
 \left\{ \begin{array}{l} \text{Variación de la} \\ \text{población de} \\ \text{parásitos del} \\ \text{genotipo } i \end{array} \right\} &= \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de Nacimiento} \\ \text{del genotipo } i \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de contagio} \\ \text{del genotipo } i \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} \\
 &- \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de Parásitos del} \\ \text{genotipo } i \text{ que mueren} \\ \text{de forma natural o por} \\ \text{fármaco en el tiempo } t \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de Parásitos del} \\ \text{genotipo } i \text{ que mutan} \\ \text{al genotipo } j, i \neq j \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} \\
 &+ \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de Parásitos del} \\ \text{genotipo } j \text{ que mutan} \\ \text{al genotipo } i, i \neq j \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\}
 \end{aligned}$$

En base al diagrama anterior se puede ver que hay tres componentes que afectan de forma positiva al aumento de la cantidad de parásitos del genotipo  $i$  en la población humana, estos agentes son:

- La cantidad de nacimientos del genotipo  $i$  en el tiempo  $t$ . Si un humano se encuentra infectado por el parásito *plasmodium*, si el parásito se desarrolla por completo llegando a la etapa de merozoito, a través de división celular se genera de 8 a 24 hijas. Es de esperarse que si no ocurren mutaciones, estas hijas contengan la misma información genética que su progenitor por lo tanto conserven la cepa.
- Cantidad de contagio del genotipo  $i$  en el tiempo  $t$ . Cuando el mosquito Anofelino pica a un humano susceptible, puede darse el caso de que introduzca en su torrente sanguíneo parásitos de genotipos  $i$ . Para el modelo se define como humano susceptible a una persona no portadora del parásito. Aunque, puede presentarse el caso de que un humano sea portador de varios genotipos a la vez, son casos poco comunes y se presentan solamente en zonas de muy alta transmisión y no serán consideradas aquí. Se debe tener en cuenta que la tasa de contagio del genotipo  $i$  se ve afectada por:
  - La población humana susceptible a las picaduras, es decir toda persona que no esté contagiada con el genotipo en cuestión.
  - Éxito de picaduras. No todas las picaduras inducen infección.

- Proporción de mosquitos infectados.
- Cantidad de parásitos del genotipo  $j$  que mutan al genotipo  $i$ . Parásitos que se generan a partir de otro genotipo, debido a que durante la reproducción se presentó un cambio en un locus.

También hay procesos que provocan una disminución en la cantidad de parásitos en la población, estos factores son:

- La cantidad de parásitos del genotipo  $i$  que mueren en el tiempo  $t$ , cada genotipo tiene un tiempo determinado de vida durante su estancia en humanos, en ausencia de medicamentos, al cumplirse este tiempo el genotipo muere de forma natural, sin embargo, en presencia de fármacos, al verse alterado el medio donde viven los parásitos, estos se ven obligados a adaptarse o morir, dependiendo de qué tan sensibles sean al medicamento, su tiempo de vida cambiará, volviéndose más corto o más largo.
- La cantidad de parásitos del genotipo  $i$  que mutan al genotipo  $j$  en el tiempo  $t$ , se genera si durante la reproducción se presenta un error en la transcripción de la información genética, lo que produce que un individuo de genotipo  $i$  dé como resultado uno de genotipo diferente.

Para describir la dinámica de la concentración de parásitos en humanos, el modelo se basará en las consideraciones anteriores. Para la cantidad de nacimientos del genotipo  $i$  en el tiempo  $t$ , se considera una constante de natalidad la cual al multiplicarse por la concentración de parásitos de genotipos  $i$ , da lugar a la cantidad de nacimientos de la población de genotipo  $i$  en determinado tiempo  $t$ . lo cual se puede representar como

$$\text{Cantidad de nacimientos del genotipo } i \text{ en el tiempo } t = \delta_{hi} C x_i.$$

La cantidad de contagio del genotipo  $i$  en el tiempo  $t$ , se basa en la ley de acción de masas, la cual expone los encuentros entre humanos susceptibles y vectores infectados. La cantidad de contagios se traduce en una tasa de crecimiento poblacional, además la ley de acción de masas nos permite ver como se propaga el parásito a nivel de las dos poblaciones. Para definir la cantidad de humanos susceptibles, es decir que no están infectados por el genotipo  $i$ , a la cantidad total de humanos estudiados se le resta los humanos infectados. Para conocer la cantidad de humanos infectados es necesario saber la población promedio de parásitos en humanos de alguna cepa, la cual está dada por la suma de todas las poblaciones de parásitos, dividido entre el promedio de parásitos por persona, es decir  $\frac{1}{p_h} \sum C x_i$ . Esto nos arroja un valor promedio de personas infectadas. Entonces se tiene una expresión para los humanos susceptibles

$$\text{Humanos susceptibles} = N_h - \frac{1}{p_h} \sum_{j=1}^n C x_j.$$

Si conocemos la cantidad de parásitos de la cepa  $i$ , en mosquitos, lo dividimos entre el número de parásitos promedio en los vectores, tenemos la proporción de mosquitos infectados con el genotipo  $i$ , lo que estaría representado por

$$\text{Cantidad de vectores infectados} = \frac{Cy_i}{p_v}.$$

Como no todas las picaduras producen contagio, se debe considerar una probabilidad de éxito de la picadura la cual está dada por  $\beta v h$ ,

Uniendo la información anterior, la tasa de contagio del genotipo  $i$  en humanos en el tiempo  $t$ , estaría dada por: el producto de la tasa de inoculación entomológica, por la probabilidad de éxito de la picadura, por la población susceptible, por el promedio de mosquitos infectados, por el promedio de parásitos en humanos, es decir

$$\text{Tasa de contagio del genotipo } i \text{ en el tiempo } i = \epsilon \beta_{vh} \left( N_h - \frac{1}{p_h} \sum_{j=1}^n Cx_j \right) \frac{Cy_i}{p_v} p_h.$$

Las mutaciones del genotipo  $j$  al  $i$  se producen cuando en la reproducción del genotipo  $j$  da como resultado individuos de la cepa  $i$ , esto hace que la concentración de parásitos de  $i$  aumente, las probabilidades de mutación son pequeñas, pero se puede acelerar o aumentar esta posibilidad mediante la selección artificial. La cantidad de mutaciones de alguna cepa al genotipo  $i$  se puede establecer mediante la suma de todas las mutaciones a  $i$  de la siguiente forma

$$\text{Cantidad de parásitos del genotipo } j \text{ que mutan al genotipo } i = \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} Cx_j$$

El factor que describe la mortalidad, afecta de forma decreciente a la concentración del parásito, se toma una tasa constante de mortalidad y se multiplica por la concentración de parásitos, expresando el factor de mortalidad como

$$\text{Cantidad de parásitos del genotipo } i \text{ que mueren en el tiempo } t = \mu_i Cx_i$$

Así como hay genotipos  $j$  que mutan a  $i$ , también existe el efecto contrario, sin embargo, cuando un genotipo de la cepa  $i$  muta al genotipo  $j$  la concentración de  $i$  disminuye, entonces se tiene que

$$\text{Cantidad de parásitos del genotipo } i \text{ que mutan al genotipo } j = \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} Cx_i$$

En base a todas las consideraciones hechas anteriormente, se puede plantear el comportamiento de la dinámica de la concentración de parásitos del genotipo  $i$  en humanos en determinado tiempo  $t$ , mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales, donde  $i = 1, \dots, n$ .

$$\frac{dCx_i}{dt} = \delta_{hi}Cx_i + \epsilon\beta_{vh} \left( N_h - \frac{1}{p_h} \sum_{j=1}^n Cx_j \right) \frac{Cy_i}{p_v} p_h - \mu_i Cx_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} Cx_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} Cx_j.$$

La ecuación planteada tiene muchos parámetros y los valores entre los que oscilan las soluciones son muy grandes, lo que dificulta encontrar los puntos de equilibrio y no permite hacer un análisis de estabilidad confiable. Por eso introduciremos un cambio de variable, para estudiar un problema análogo, pasaremos de analizar la población de parásitos a estudiar la prevalencia de parásitos en las poblaciones hospederas, lo que nos permitirá calcular el porcentaje de población infectada. Para obtener la prevalencia se divide la concentración de genotipo  $i$  sobre la cantidad promedio de parásitos en humanos en toda la población humana, es decir  $\frac{Cx_i}{p_h N_h}$ .

Sea  $\alpha_1 = \epsilon\beta_{vh}$ .

$$\frac{dCx_i}{dt} = \delta_{hi}Cx_i + \alpha_1 \left( N_h - \frac{1}{p_h} \sum_{j=1}^n Cx_j \right) \frac{Cy_i}{p_v} p_h - \mu_i Cx_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} Cx_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} Cx_j.$$

Se quiere estudiar la prevalencia de cada genotipo, por lo cual es necesario definir la prevalencia para el genotipo  $i$  en humanos como  $x_i = \frac{Cx_i}{N_h p_h}$ , además la prevalencia del genotipo  $i$  en vectores está dada por  $y_i = \frac{Cy_i}{N_v p_v}$ . Dividiendo toda la ecuación entre  $N_h p_h$  se tiene

$$\begin{aligned} \frac{dCx_i}{dt N_h p_h} &= \frac{\delta_{hi} Cx_i}{N_h p_h} + \alpha_1 \left( \frac{N_h}{N_h p_h} - \frac{1}{p_h N_h p_h} \sum_{j=1}^n Cx_j \right) \frac{Cy_i}{p_v} p_h - \frac{\mu_i Cx_i}{N_h p_h} - \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ij} Cx_i}{N_h p_h} \\ &+ \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ji} Cx_j}{N_h p_h}, \\ &= \frac{\delta_{hi} Cx_i}{N_h p_h} + \alpha_1 \left( \frac{N_h}{N_h p_h} \frac{Cy_i}{p_v} p_h - \frac{1}{p_h N_h p_h} \sum_{j=1}^n Cx_j \frac{Cy_i}{p_v} p_h \right) - \frac{\mu_i Cx_i}{N_h p_h} - \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ij} Cx_i}{N_h p_h} \\ &+ \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ji} Cx_j}{N_h p_h}, \\ &= \frac{\delta_{hi} Cx_i}{N_h p_h} + \alpha_1 \left( \frac{N_h}{N_h p_h} \frac{Cy_i}{p_v} p_h - \frac{1}{p_h N_h p_h} \sum_{j=1}^n Cx_j \frac{Cy_i}{p_v} p_h \right) - \frac{\mu_i Cx_i}{N_h p_h} - \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ij} Cx_i}{N_h p_h} \\ &+ \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ji} Cx_j}{N_h p_h}, \\ &= \frac{\delta_{hi} Cx_i}{N_h p_h} + \alpha_1 \left( \frac{Cy_i}{p_v} - \frac{1}{N_h p_h p_v} \sum_{j=1}^n Cx_j Cy_i \right) - \frac{\mu_i Cx_i}{N_h p_h} - \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ij} Cx_i}{N_h p_h} \\ &+ \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ji} Cx_j}{N_h p_h}. \end{aligned}$$

Usando los cambios de variable  $x_i = \frac{Cx_i}{N_h p_h}$ ,  $y_i = \frac{Cy_i}{N_v p_v}$  ó  $y_i N_v = \frac{Cy_i}{p_v}$

$$\begin{aligned}
\frac{dx_i}{dt} &= \delta_{hi}x_i + \alpha_1 \left( \frac{Cy_i}{p_v} - \frac{1}{p_v} \sum_{j=1}^n x_j Cy_j \right) - \mu_i x_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} x_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} x_j, \\
&= \delta_{hi}x_i + \alpha_1 \left( \frac{Cy_i}{p_v} - \sum_{j=1}^n x_j \frac{Cy_j}{p_v} \right) - \mu_i x_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} x_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} x_j, \\
&= \delta_{hi}x_i + \alpha_1 \left( y_i N_v - \sum_{j=1}^n x_j y_j N_v \right) - \mu_i x_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} x_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} x_j, \\
&= \delta_{hi}x_i + \alpha_1 N_v \left( y_i - \sum_{j=1}^n x_j y_j \right) - \mu_i x_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} x_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} x_j.
\end{aligned}$$

Asignando  $\alpha = \alpha_1 N_v = \epsilon \beta_{vh} N_v$ , la ecuación que describe la prevalencia del genotipo  $i$  está dada por

$$\frac{dx_i}{dt} = \delta_{hi}x_i + \alpha \left( y_i - \sum_{j=1}^n x_j y_j \right) - \mu_i x_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} x_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} x_j. \quad (3-1)$$

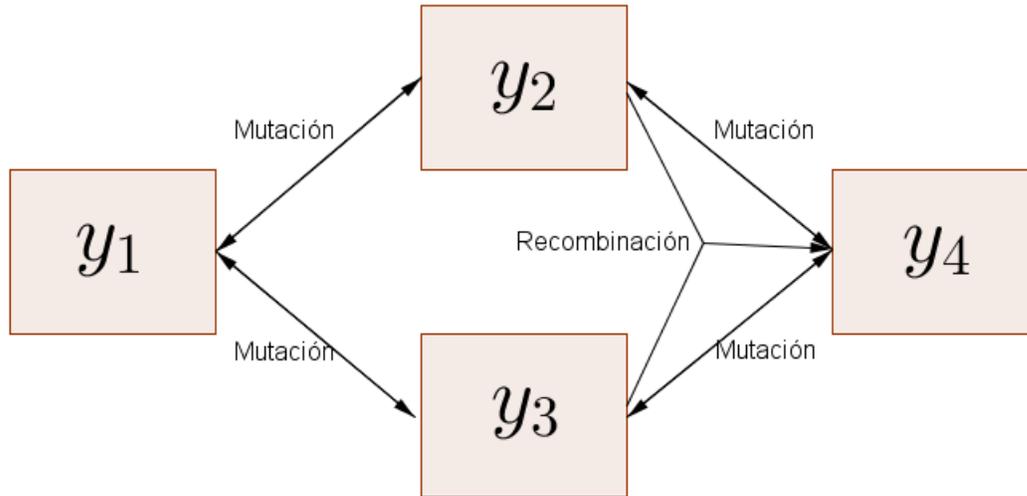
### 3.3. Dinámica de la prevalencia de parásitos del genotipo $i$ en vectores

Cuando el parásito de *Plasmodium* entra al cuerpo del mosquito, se desarrolla hasta formar esporozoitos capaces de reproducirse y así lograr que siga proliferando el parásito, de la misma forma como se explicó la dinámica en humanos se pretende explicar la dinámica en vectores.

Algunos agentes que provocan aumento en la concentración de parásitos del genotipo  $i$  en vectores en determinado tiempo son: la cantidad de parásitos del genotipo  $i$  que nacen. Como los parásitos se encuentran en vectores, la reproducción es de tipo sexual. La concentración de parásitos también puede crecer gracias a mutaciones de genotipo  $j$  al genotipo  $i$ . Si un mosquito pica a un humano infectado y el contagio es exitoso, el vector se carga de parásitos, si es de genotipo  $i$ , esto provocará un aumento en la población de  $i$ . Otro factor que afecta de forma positiva a la concentración es la recombinación; si hay dos genotipos que se reproducen puede dar como resultado un genotipo distinto a los progenitores; si este resultado es de la cepa  $i$  entonces aumentará la población de este genotipo. Hay factores que causan que la población disminuya, como, la muerte de parásitos del genotipo  $i$ , y las mutaciones del genotipo  $i$  a un genotipo nuevo (distinto de  $i$ ). Y las recombinaciones que hacen que el genotipo  $i$  dé un individuo de otra cepa.

La dinámica del cambio de genotipos es un poco diferente a la que se presentó en humanos, ya que en vectores se deben considerar las recombinaciones, se debe tener en cuenta que

determinado genotipo  $i$  no puede mutar en cualquier genotipo, ni todos los genotipos se pueden recombinar, dando nuevas cepas, para ver mejor este fenómeno se presenta la figura 3.3. Cada uno de los compartimientos representa el genotipo  $i$ , donde  $i = 1, 2, 3, 4$



**Figura 3-2:** Dinámica de mutaciones y recombinaciones de genotipos en vectores

Los factores que harán crecer la población de genotipos  $i$  en los mosquitos son;

- La cantidad de nacimiento de genotipo  $i$ , la cual lleva intrínseca una tasa de natalidad.
- La cantidad de contagios de genotipo  $i$ , como se explicó para la cantidad de contagios en humanos, se usa el principio de la ley de acción de masas, que se centra en el encuentro de vectores susceptibles por humanos contagiados, para este factor interviene los mismos agentes considerados para la otra población, es decir, no toda picadura induce al contagio, se debe conocer la población susceptible de mosquitos y la población de humanos contagiados, además de la tasa de inoculación entomológica.
- Los genotipos  $i$  que se crean a partir de mutaciones o recombinaciones de otros genotipos distintos. Durante el ciclo reproductivo del parásito, en la fase sexual que se da en el mosquito es posible que se produzcan recombinaciones, es decir que a partir de la unión de dos genotipos se produzca uno nuevo.

Los factores que provocan disminución en la concentración de genotipos  $i$  son

- La muerte del hospedero, si el hospedero muere, muere el parásito. como el ciclo de vida de los mosquitos es tan corto, este es el control de mortalidad durante la estadía del parásito en vectores.

- Los genotipos  $j$  que dan como resultado de mutaciones o recombinaciones de  $i$ . Las mutaciones y las recombinaciones son factores con probabilidad de ocurrencia muy pequeña, sin embargo, su aparición está relacionada con el parámetro de cobertura de medicamento, por lo cual a medida que se suministre medicamento a la población de humanos, las mutaciones y recombinaciones se harán más exitosas.

La dinámica de la concentración de parásitos en la población de vectores se puede representar de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 \left\{ \begin{array}{l} \text{Variación de la} \\ \text{población de} \\ \text{parásitos del} \\ \text{genotipo } i \end{array} \right\} &= \left\{ \begin{array}{l} \text{cantidad de nacimientos} \\ \text{del genotipo } i \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \text{cantidad de contagios} \\ \text{del genotipo } i \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} \\
 &- \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de parásitos} \\ \text{del genotipo } i \text{ que} \\ \text{mueren de forma natural} \\ \text{o por fármaco} \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de parásitos del} \\ \text{genotipo } i \text{ que mutan} \\ \text{al genotipo } j, i \neq j \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} \\
 &+ \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de parásitos del} \\ \text{genotipo } j \text{ que mutan} \\ \text{al genotipo } i, i \neq j \\ \text{en el tiempo } t \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \text{cantidad de parásitos del} \\ \text{genotipo } j \text{ que recombinan} \\ \text{con el genotipo } k, k \neq i \\ \text{dan como resultado} \\ \text{el genotipo } i \text{ en el tiempo } t \end{array} \right\} \\
 &- \left\{ \begin{array}{l} \text{Cantidad de parásitos del} \\ \text{genotipo } i \text{ que recombinan} \\ \text{con el genotipo } j, i \neq j \\ \text{dan como resultado} \\ \text{el genotipo } k \text{ en el tiempo } t \end{array} \right\}
 \end{aligned}$$

De forma similar a como se describió la dinámica en humanos, con ayuda del diagrama anterior y las observaciones ya realizadas se procederá a formar el modelo que describa la concentración de parásitos en vectores. Primero se considerarán los componentes que incrementan la concentración de parásitos del genotipo  $i$  en la población de vectores.

- La cantidad de nacimientos del genotipo  $i$  en el tiempo  $t$ , Si un vector se encuentra infectado por el parásito *plasmodium*, éste se reproduce rápidamente generando un crecimiento en la cantidad de parásitos. Para estimar el valor aproximado de los nacimientos de  $i$  se debe multiplicar una tasa de natalidad del genotipo  $i$  por la concentración de parásitos de genotipos  $i$  en vectores dando lugar a la cantidad de nacimientos de la población de genotipo  $i$  en determinado tiempo  $t$ . lo cual se puede representar como

$$\text{Cantidad de nacimientos del genotipo } i \text{ en el tiempo } t = \delta_{vi} C y_i.$$

- Cantidad de contagio del genotipo  $i$  en el tiempo  $t$ , Cuando el vector entra en contacto con un humano infectado, a través de la picadura, existe el riesgo de contagio, como se mencionó antes la ley de masas permite establecer el contacto entre vectores susceptibles y humanos contagiados. Para definir la cantidad de vectores susceptibles, restamos la cantidad total de vectores menos los vectores infectados. La cantidad de vectores infectados se da mediante la expresión  $\frac{1}{p_v} \sum C y_i$ ; esta fracción representa un valor promedio de vectores infectados. Entonces se puede expresar los vectores susceptibles como

$$\text{Vectores susceptibles} = N_v - \frac{1}{p_v} \sum_{j=1}^n C y_j.$$

Si conocemos la cantidad de parásitos de la cepa  $i$ , en humanos, lo dividimos entre el número de parásitos promedio por persona, tenemos la proporción de humanos infectados con el genotipo  $i$

$$\text{Cantidad de humanos infectados} = \frac{C x_i}{p_h}.$$

No todas las picaduras son contagiosas  $\beta_{hv}$  es la probabilidad de éxito de la picadura. Entonces la cantidad de contagio del genotipo  $i$  en vectores en el tiempo  $t$ , estaría dada por: el producto de la tasa de inoculación entomológica, por la probabilidad de éxito de la picadura, por la población susceptible, por el promedio de humanos infectados, por el promedio de parásitos en vectores, es decir

$$\text{Cantidad de contagio del genotipo } i \text{ en el tiempo } i = \epsilon \beta_{hv} \left( N_v - \frac{1}{p_v} \sum_{j=1}^n C y_j \right) \frac{C x_i}{p_h} p_v.$$

- La cantidad de parásitos del genotipo  $j$  que mutan o se recombinan con otro genotipo  $i$  dan como resultado un individuo de genotipo  $i$ , en un tiempo  $t$

Cantidad de parásitos del genotipo  $j$  que mutan a  $i = \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} C y_j$

Cantidad de parásitos del genotipo  $j$  y  $k$  que se recombinan y dan  $i =$

$$\sum_{k=1, j=1}^n \sum_{k=1, j=1}^n R_{kji} C y_k C y_j$$

Los factores que afectan de forma negativa a la concentración de parásitos del genotipo  $i$  son:

- La cantidad de parásitos del genotipo  $i$  que mueren en el tiempo  $t$ , o la muerte del hospedero, El tiempo de vida promedio de los mosquitos es de solo 20 días, por esa razón determinará el tiempo de vida del parásito en vectores, la porción de mortalidad del genotipo está dada por

$$\text{Cantidad de parásitos del genotipo } i \text{ que mueren en el tiempo } t = \mu_v C y_j$$

- Las mutaciones y recombinaciones que se pueden presentar en el genotipo  $i$  que dan como resultado un genotipo diferente, hace que la población del genotipo  $i$  no aumente.

Cantidad de parásitos del genotipo  $i$  que mutan a  $j = \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} C y_j$

Cantidad de parásitos del genotipo  $i$  y  $j$  que se recombinan y dan  $k =$

$$\sum_{k=1, j=1}^n \sum_{k=1, j=1}^n R_{ikj} C y_k C y_j$$

Uniendo la información anterior, da como resultado el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales que describe la concentración de parásitos del genotipo  $i$  en vectores para un tiempo  $t$ ,  $i = 1, \dots, n$

$$\begin{aligned} \frac{dC y_i}{dt} &= \delta_{vi} C y_i + \varepsilon \beta_{hv} \left( N_v - \frac{1}{p_v} \sum_{j=1}^n C y_j \right) \frac{C x_i}{p_h} p_v - \mu_v C y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} C y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} C y_j \\ &\quad - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n R_{kij} C y_i C y_j + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n R_{kji} C y_k C y_j. \end{aligned}$$

Usando un tratamiento similar al que se hizo para las ecuaciones en humanos, sea  $\beta_1 = \varepsilon \beta_{hv}$ , multiplicamos toda la ecuación por el término  $\frac{1}{N_v P_v}$

$$\begin{aligned} \frac{dC y_i}{dt N_v P_v} &= \frac{\delta_{vi} C y_i}{N_v P_v} + \beta_1 \left( \frac{N_v}{N_v P_v} - \frac{1}{N_v P_v p_v} \sum_{j=1}^n C y_j \right) \frac{C x_i}{p_h} p_v - \frac{\mu_v C y_i}{N_v P_v} - \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ij} C y_i}{N_v P_v} \\ &\quad + \sum_{j=1, j \neq i}^n \frac{m_{ji} C y_j}{N_v P_v} - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n R_{kij} \frac{C y_i}{N_v P_v} C y_j + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n R_{kji} \frac{C y_k}{N_v P_v} C y_j. \end{aligned}$$

Cancelando los términos semejantes, e introduciendo el cambio de variable de la concentración a la prevalencia, dado por  $y_i = \frac{C y_i}{N_v P_v}$  y  $x_i = \frac{C x_i}{N_h P_h}$  ó  $x_i N_h = \frac{C x_i}{P_h}$

$$\begin{aligned} \frac{dy_i}{dt} &= \frac{\delta_{vi} C y_i}{N_v P_v} + \beta_1 \left( \frac{N_v}{N_v P_v} \frac{C x_i}{p_h} p_v - \frac{1}{N_v P_v p_v} \sum_{j=1}^n C y_j \frac{C x_i}{p_h} p_v \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \\ &\quad - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n R_{kij} y_i C y_j + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n R_{kji} y_k C y_j, \\ &= \delta_{vi} y_i + \beta_1 \left( x_i N_h - \sum_{j=1}^n y_j x_i N_h \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \\ &\quad - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n R_{kij} y_i C y_j + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n R_{kji} y_k C y_j. \end{aligned}$$

En los términos de recombinación sigue apareciendo la población, se debe volver a multiplicar por  $\frac{1}{N_v P_v}$

$$\begin{aligned} \frac{dy_i}{dt N_v P_v} &= \frac{1}{N_v P_v} \left( \delta_{vi} y_i + \beta_1 N_h \left( x_i - \sum_{j=1}^n y_j x_i \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \right) \\ &\quad - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n R_{kij} y_i \frac{C y_j}{N_v P_v} + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n R_{kji} y_k \frac{C y_j}{N_v P_v}, \end{aligned}$$

luego

$$\begin{aligned} \frac{dy_i}{dt} &= \frac{N_v P_v}{N_v P_v} \left( \delta_{vi} y_i + \beta_1 N_h \left( x_i - \sum_{j=1}^n y_j x_i \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \right) \\ &\quad + N_v P_v \left( \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n R_{ikj} y_k y_j - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n R_{kij} y_i y_j \right), \\ &= \delta_{vi} y_i + \beta \left( x_i - \sum_{j=1}^n y_j x_i \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \\ &\quad + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n \gamma_{kji} y_k y_j - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n \gamma_{kij} y_i y_j. \end{aligned}$$

Donde  $\beta = \beta_1 N_h = \varepsilon \beta_{hv} N_h$ ,  $\gamma_{ij} = R_{ij} N_v P_v$  el conjunto de ecuaciones que describe la dinámica del mosquito está dada por

$$\begin{aligned}
\frac{dy_i}{dt} = & \delta_{vi}y_i + \beta \left( x_i - \sum_{j=1}^n y_j x_i \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \\
& + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n \gamma_{kji} y_k y_j - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n \gamma_{kij} y_i y_j.
\end{aligned} \tag{3-2}$$

En la dinámica del parásito, se descarta la posibilidad de dobles mutaciones o dobles recombinaciones. Las ecuaciones diferenciales 3-1 y 3-2 dan lugar a un sistema de ecuaciones diferenciales que describen la prevalencia de la malaria,

$$\left\{ \begin{aligned}
\frac{dx_i}{dt} = & \delta_{hi}x_i + \alpha \left( y_i - \sum_{j=1}^n x_j y_i \right) - \mu_i x_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} x_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} x_j, \\
\frac{dy_i}{dt} = & \delta_{vi}y_i + \beta \left( x_i - \sum_{j=1}^n y_j x_i \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \\
& + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n \gamma_{ikj} y_k y_j - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n \gamma_{kij} y_i y_j.
\end{aligned} \right. \tag{3-3}$$

Donde  $i = 1, \dots, n$ , para este trabajo en particular  $n = 4$  generando un total de ocho ecuaciones clasificadas en dos grupos, las primeras cuatro se centran en la descripción del comportamiento en humanos y las otras cuatro en la evolución en vectores. En la siguiente sección, se introducirá un tratamiento con medicamentos administrados a la población de humanos. Se hará un análisis de estabilidad del sistema dinámico, bifurcando con respecto a algunos parámetros, para ver qué ocurre con las poblaciones estudiadas cuando son sometidas a medicamentos que cambian su efectividad, variaciones en la cobertura del medicamento. También se quiere evaluar la forma como estos parámetros influyen en la aparición de mutaciones.

### 3.4. Tratamiento con medicamento

El tiempo de vida del genotipo  $i$  en humanos, se define como el tiempo transcurrido desde el contagio hasta la muerte del parásito. El tiempo de recuperación en humanos, es el tiempo transcurrido desde la aplicación del medicamento, hasta que la población de parásitos disminuya a un valor mínimo.

Cada uno de los genotipos tiene un tiempo de vida determinado, en la persona infectada. Para introducir la tasa de recuperación en presencia de un medicamento se modifica el tiempo de vida de los genotipos, haciéndolo más pequeño dependiendo de la efectividad del medicamento para cada cepa. En presencia del medicamento, es de esperarse que el genotipo que presente mutación esté mejor adaptado que uno que no presente mutaciones. Esto se debe a que sólo consideramos mutaciones que afectan la susceptibilidad al medicamento, por

lo tanto, su tiempo de vida es más largo [21].

Se define  $t_i$  como el tiempo de vida de un genotipo  $i$  en un humano infectado, este tiempo está relacionado con el fitness de cada genotipo y con la administración de medicamento. La relación entre el fitness y el tiempo es directa: a mayor fitness mayor tiempo de vida dado que el genotipo está mejor adaptado al medio ambiente.

El parámetro  $b_i$  expresa la susceptibilidad al medicamento (Pirimetamina), se define como la cantidad de medicamento que se debe emplear para suprimir el 50 % de la población.

Se introducen los siguientes valores estimados para los tiempos de vida para los genotipos  $i$  en humanos, y la susceptibilidad al medicamento [21, 8]

genotipo	$t_i$	$b_i$
$x_1$	282	0.94
$x_2$	310.2	0.99
$x_3$	338.4	0.96
$x_4$	366.6	0.61

Para los vectores no se considera tratamiento. Debido a que la esperanza de vida de los hospederos es tan corta, la tasa de muerte sirve como control.

El tiempo de recuperación de una persona infectada depende del tiempo de vida del genotipo mientras se encuentra en el humano. Inicialmente se asocia con el fitness del genotipo y un factor de recuperación en presencia de medicamento,  $f(t)$  es una función que depende del tiempo, es la tasa de cobertura del medicamento en proporción de humanos. Con base en la ecuación (3-1) la tasa de reducción de la prevalencia del genotipo  $i$  debido a la acción de medicamento está dada por

$$\text{Recuperación del humano} = x_i \mu_i (1 - f(t)) + x_i \mu_i \lambda_i f(t)$$

donde  $\mu_i = \frac{1}{t_i}$  y  $\lambda_i = \frac{1}{1-b_i}$

Por lo tanto el sistema que describe la prevalencia de determinado genotipo  $i$ , bajo la presencia de medicamento, en las poblaciones hospederas está dado por

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dx_i}{dt} = \delta_{hi}x_i + \alpha \left( y_i - \sum_{j=1}^n x_j y_i \right) - \mu_i x_i (1 - f(t)) - x_i \mu_i \lambda_i f(t) - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} x_i \\
\quad + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} x_j \\
\frac{dy_i}{dt} = \delta_{vi} y_i + \beta \left( x_i - \sum_{j=1}^n y_j x_i \right) - \mu_v y_i - \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ij} y_i + \sum_{j=1, j \neq i}^n m_{ji} y_j \\
\quad + \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n \gamma_{ikj} y_k y_j - \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n \gamma_{kij} y_i y_j
\end{array} \right. \quad (3-4)$$

El sistema 3-4 describe la dinámica de la prevalencia del genotipo  $i$  en las dos poblaciones consideradas, en el siguiente capítulo se estudiará la dinámica poblacional con ayuda de algunas simulaciones realizadas en el software Matlab.

# Capítulo 4

## Dinámica del Modelo

En este capítulo se quiere estudiar, a través de simulaciones, el comportamiento del modelo planteado en el capítulo anterior, Para estudiar la dinámica se tendrán las siguientes consideraciones

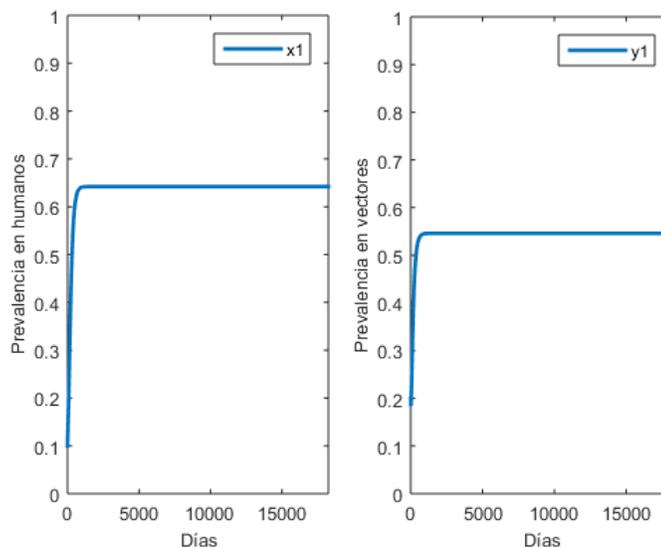
- Los datos usados son datos reales, considerados en situaciones de alta transmisión, como es el caso de África Subsahariana. Los valores de los parámetros están explícitos en la tabla **0-2**.
- La población de humanos y vectores es constante para todo el tiempo  $t$ , este factor no es una limitante al modelo, es fácil introducir las poblaciones de forma que varíen, sin embargo, no afecta al modelo planteado, salvo que ocurra un fenómeno extraño que altere significativamente la concentración de parásitos en las poblaciones, la dinámica es la misma con una población de humanos y vectores constante o variable.
- El tiempo de simulación será de 50 años, es cual es un tiempo prudente en el que se puede apreciar la aparición de mutaciones.
- El valor inicial de cada genotipo es,  $x_1 = 0.2$ ,  $x_2 = 0.1$ ,  $x_3 = 0.3$ ,  $x_4 = 0.1$ ,  $y_1 = 0.3$ ,  $y_2 = 0.2$ ,  $y_3 = 0.1$ ,  $y_4 = 0.1$ . Se escogió este punto porque después de múltiples simulaciones, se pudo determinar que se encuentra dentro de la cuenca de atracción del único punto de equilibrio estable existente en la región biológicamente significativa.

Para estos primeros experimentos, se va a simular el efecto de las condiciones iniciales sobre los genotipos. Lo primero que se quiere mostrar es cómo afecta la introducción de nuevos genotipos a la dinámica de la prevalencia de las poblaciones del sistema 3-4. Para ello, en la sección 4.1, se muestra cómo se comporta el genotipo silvestre en los humanos y en los mosquitos; es decir,  $x_1$ ,  $y_1$ , en ausencia de medicamentos el caso más básico que se puede presentar. Suponiendo que se dé una mutación en algún momento durante la reproducción, se introduce otro genotipo que afecta las dos poblaciones  $x_2$ ,  $y_2$  como se puede ver en el apartado 4.2. Si se presenta una mutación más, se da lugar a otro genotipo el cual se

estudiará en la sección 4.3. Finalmente, puede existir el caso donde se presenten recombinaciones, para poderlas estudiar es necesario un mínimo de cuatro genotipos para cada una de las poblaciones, como se estudiará en la sección 4.4

## 4.1. Dinámica para dos poblaciones (1 genotipo)

En esta sección se muestra cómo se comporta el genotipo silvestre en las poblaciones de humanos ( $x_1$ ) y vectores ( $y_1$ ). Si no hay ningún factor que altere el ciclo de vida del parásito, es de esperarse que la enfermedad se propague hasta llegar a un umbral de contagio, si no se aplica ningún control a la enfermedad es imposible que los parásitos se extingan por si solos. La siguiente simulación se realizó en un tiempo de 50 años en la cual se puede observar que en un tiempo no mayor a 2 años, la prevalencia alcanza su punto de equilibrio no nulo



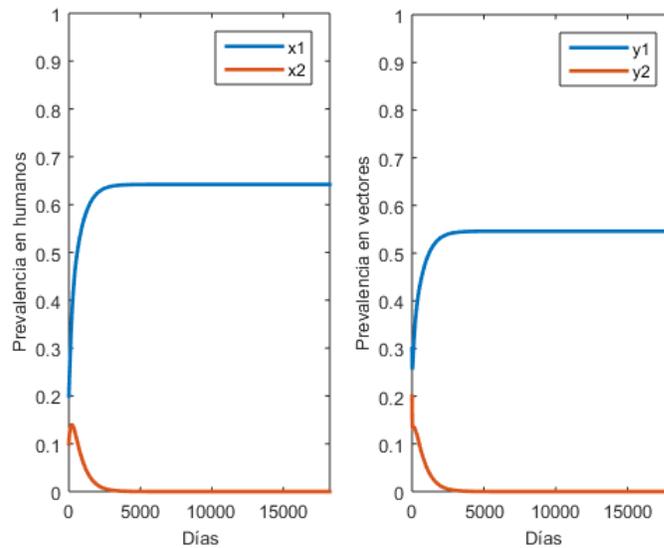
**Figura 4-1:** Comportamiento del genotipo  $x_1$ ,  $y_1$ , en 50 años.

En la gráfica 4.1 se puede observar el comportamiento del genotipo silvestre en ausencia del medicamento. Como es de esperarse, la enfermedad tiende a continuar con su ciclo de vida. Al no existir ningún agente externo que atente contra su reproducción, el genotipo va a seguir infectando las dos poblaciones. En el caso de los humanos puede llegar a afectar a más del 60% de la población y para los vectores se puede presentar más de 50% de población portadora, tampoco es posible que se logre infectar el 100% de la población esto se debe a la capacidad de carga de la especie <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>La capacidad de carga de una especie biológica en un ambiente, es el tamaño máximo de población que el soporta el medio donde vive la especie, teniendo en cuenta el alimento, agua, hábitat, y otros elementos necesarios disponibles en ese ambiente [13]

## 4.2. Dinámica para cuatro poblaciones (2 genotipos)

Es posible que durante la reproducción se presenten mutaciones en alguno de los genotipos, para este caso se considera que, si se presentó una mutación en alguna población, es necesario que aparezca su forma equivalente en el otro hospedero, sin embargo, estas mutaciones generalmente no son benéficas, por lo tanto, mueren. En la figura 4.2 se puede observar que aparecen las poblaciones mutantes  $x_2$ ,  $y_2$ , sin embargo como no hay ningún estímulo que motive su supervivencia las dos poblaciones desaparecen, permitiendo a las poblaciones silvestres seguir con su comportamiento normal.



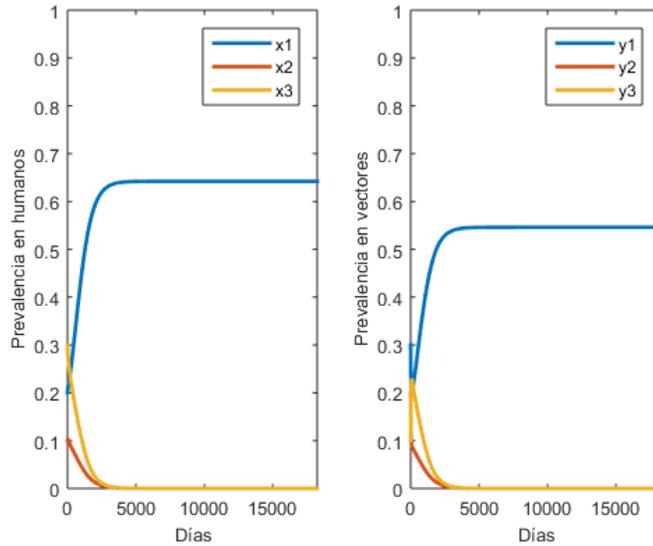
**Figura 4-2:** Comportamiento del genotipo  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $y_1$ ,  $y_2$ , en 50 años.

Comparando las figuras 4.1 y 4.2 podemos ver que la aparición de este nuevo genotipo no modifica el comportamiento de la especie dominante, por lo tanto, el punto de equilibrio es el mismo para las poblaciones silvestres independiente de que exista o no la población mutante, sin embargo, se puede observar que dado la competencia de las dos especies por un breve tiempo las dos poblaciones coexisten, lo que genera que la especie dominante (para este caso la silvestre) se demore más tiempo en lograr alcanzar su punto de equilibrio, cuando solo estaba el genotipo silvestres se demora cerca de dos años, y para este experimento donde conviven las cuatro poblaciones, se demora cerca de 5 años en estabilizarse.

## 4.3. Dinámica para seis poblaciones (3 genotipos)

Para esta sección se impondrá un nuevo genotipo mutante al sistema, provocando cambios en el planteamiento de las ecuaciones respecto a las empleadas en las secciones anteriores.

Por ejemplo el genotipo silvestre 00 tiene dos opciones de mutación, dando como resultado un genotipo 01 o 10, lo que da lugar a tres posibles genotipos, a pesar de que las ecuaciones que representan al sistema varíen un poco, al no existir tratamiento con medicamentos las poblaciones mutantes son poco adaptadas y las cepas silvestres siguen siendo prósperas, conservando los mismos puntos de equilibrio distintos de cero.

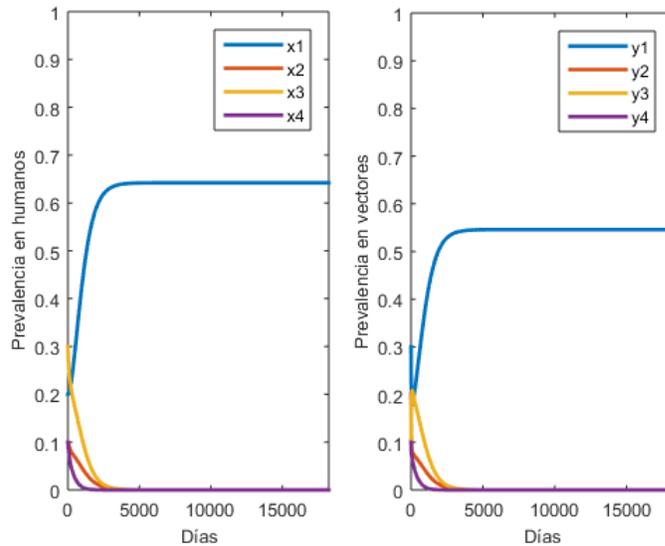


**Figura 4-3:** Comportamiento del genotipo  $x_1, x_2, x_3, y_1, y_2, y_3$ , en 50 años.

Comparando las gráficas 4.2 y 4.3 podemos ver que el punto de equilibrio para la población silvestre es el mismo y que las poblaciones mutantes se extinguen. Sin embargo, con relación a la gráfica 4.2 podemos ver que los tiempos son diferentes, el genotipo silvestre tarda aproximadamente 8 años para lograr el equilibrio, esto se debe a la competencia de los genotipos en las poblaciones, los genotipos pueden existir simultáneamente por un tiempo, pero dadas las condiciones de supervivencia este fenómeno no puede prolongarse indefinidamente. Después de un tiempo una especie dominará y las demás morirán.

#### 4.4. Dinámica para ocho poblaciones (4 genotipos)

Considerando el sistema más pequeño en el cual se puede producir recombinaciones, se genera el sistema 3-4, el cual es el modelo completo de estudio. Para este sistema se cuenta con cuatro genotipos para las dos poblaciones, es decir, ocho poblaciones en total, para esta simulación aún no se considera tratamiento con fármacos, al igual que en los casos anteriores, los genotipos mutantes desaparecen y el punto de equilibrio para las poblaciones silvestres sigue manteniéndose intacto.



**Figura 4-4:** Comportamiento del genotipo  $x_1, x_2, x_3, x_4, y_1, y_2, y_3, y_4$ , en 50 años.

Comparando las gráficas 4.3 y 4.4 podemos ver que el comportamiento es el esperado, la especie dominante alcanza el punto de equilibrio no nulo, el cual es igual para todos los experimentos y las demás poblaciones se extinguen. El tiempo que se demoran en alcanzar el punto de equilibrio es aproximadamente 8 años.

## 4.5. Dinámica para el modelo con efecto del medicamento

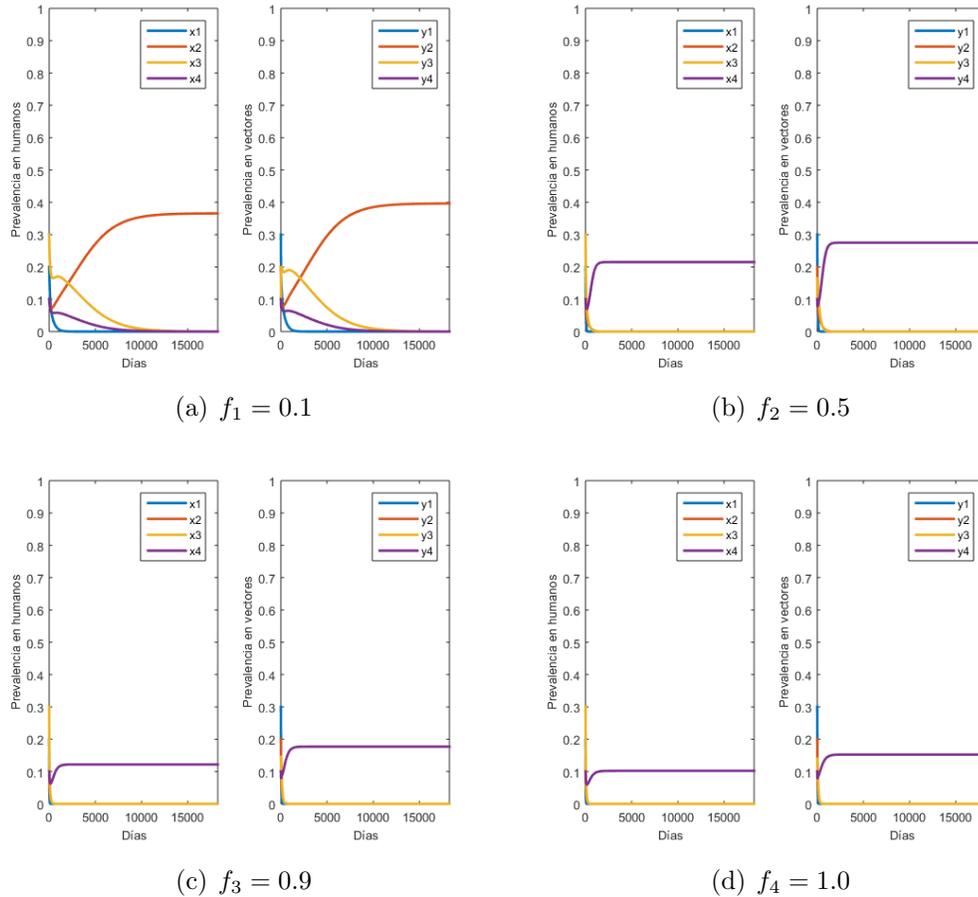
Como se mostró en las secciones anteriores, el control biológico propio de las poblaciones no es suficiente para extinguir el parásito *Plasmodium*. Es por eso que se va a introducir un factor de cobertura de medicamento diferente de cero, para poder observar si es posible bajar los valores de la prevalencia de las poblaciones, para el tratamiento con medicamento se usarán valores de efectividad propios de la Pirimetamina [21]. Las simulaciones se realizarán bajo los mismos supuestos que las anteriores, sólo se variará el factor de cobertura de medicamento.

### 4.5.1. Para valores de $f$ constante

Para analizar la importancia del parámetro  $f$ , uno de los únicos supuestos que biológicamente se puede controlar, se realizaron varias simulaciones para diferentes valores de  $f$ . A continuación, solo se presentarán cuatro resultados, sin embargo, con esto es suficiente para ver como al cambiar los valores de  $f$ , los genotipos que antes estaban mal adaptados generan poblaciones mejor adaptadas, provocando que la cepa hasta ahora más exitosa (silvestre),

se extinga. Además los puntos de equilibrio del sistema empiezan a variar de forma muy interesante.

Dinámica de la prevalencia para distintos valores de  $f$  no constantes



**Figura 4-5:** Dinámica de la prevalencia  $x_i, y_i$ , para diferentes factores de cobertura de medicamento.

En la figura 4-5, se puede ver el comportamiento del modelo 3-4 para distintos valores de  $f$ , en comparación con la gráfica 4-4. Si se aumenta el factor de cobertura de medicamento en solo un 10 % la población de genotipos silvestre se hace nula, dando paso a cepas mejor adaptadas,  $x_2, y_2$ . Sin embargo, si se sigue variando  $f$ , por ejemplo aumentando a una cobertura del 50 %, los genotipos  $x_2, y_2$  desaparecen y en su lugar pasan  $x_4, y_4$  a ser las poblaciones dominantes. Más adelante en el capítulo 5 se darán a conocer los valores de  $f$  específicos para los cuales se presentan estos cambios tan drásticos en las poblaciones. En las subfiguras 4-5-b, 4-5-c, 4-5-d, se evidencia un comportamiento similar en las dinámicas de las prevalencias. Se puede observar que solo sobrevive el genotipo 11, mientras que los demás perecen. Sin embargo a medida que el factor  $f$  aumenta la prevalencia de este genotipo

también disminuye, sin extinguirse por completo. Esto se debe a que, si no se varía el fármaco empleado en la población de humanos, los genotipos se adaptan, lo que hace que no se puedan combatir de forma efectiva. En la actualidad se usan tratamientos médicos combinados en base a la Artemisinina, sin embargo, estos tratamientos se ven limitados por sus altos costos.

#### 4.5.2. Para valores de $f$ variables

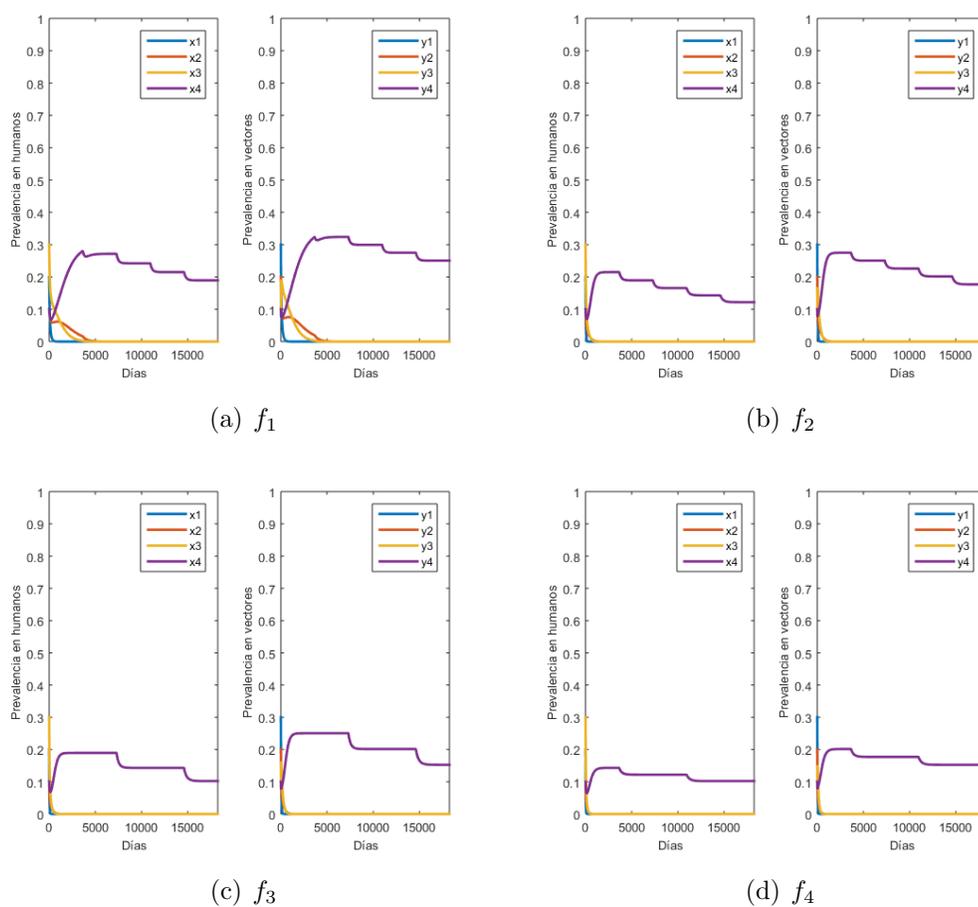
Para hacer un poco más real el modelo, en esta sección se modifica el factor de cobertura de medicamento. Dejará de ser un factor constante en el sistema, se definirá  $f$  como una función a trozos donde se impondrá determinada cobertura para un tiempo específico, entre los 50 años de estudio. La selección de los valores de  $f$  no tiene nada especial, fueron valores arbitrarios tomados tratando de modelar una situación donde las políticas de salud intentaran aumentar los factores de cobertura de medicamentos a la población humana. Se van a definir cuatro posibilidades para  $f$  como sigue

$$f_1(t) = \begin{cases} 0.2 & 0 \leq t \leq 3650 \\ 0.3 & 3650 < t \leq 7300 \\ 0.4 & 7300 < t \leq 10950 \\ 0.5 & 10950 < t \leq 14600 \\ 0.6 & 14600 < t \leq 18250 \end{cases} \quad f_2(t) = \begin{cases} 0.5 & 0 \leq t \leq 3650 \\ 0.6 & 3650 < t \leq 7300 \\ 0.7 & 7300 < t \leq 10950 \\ 0.8 & 10950 < t \leq 14600 \\ 0.9 & 14600 < t \leq 18250 \end{cases}$$

$$f_3(t) = \begin{cases} 0.6 & 0 \leq t \leq 7300 \\ 0.8 & 7300 < t \leq 14600 \\ 1 & 14600 < t \leq 18250 \end{cases} \quad f_4(t) = \begin{cases} 0.8 & 0 \leq t \leq 3650 \\ 0.9 & 3650 < t \leq 10950 \\ 1 & 10950 < t \leq 18250 \end{cases}$$

En la figura 4-6, se puede observar el comportamiento del modelo, para las distintas formas de definir  $f_i$ , el comportamiento de las dinámica sigue manteniéndose como se espera. Lo que varía es la disminución de la prevalencia, pero en todos los casos, solo las poblaciones  $x_4$ ,  $y_4$ , sobreviven, con valores más altos o más bajos para la prevalencia, según el caso, pero nunca nulos. Mientras tanto las demás poblaciones si se extinguen. Para todas las situaciones presentadas en este capítulo, se calcularon los puntos de equilibrio y se estudió la estabilidad, pero los resultados obtenidos no son interesantes, por lo tanto, no se mostrarán, En el siguiente capítulo se hará un estudio el cual arrojará resultados más variables, al ver cómo cambia el comportamiento de las poblaciones cuando se alteran algunos parámetros.

Dinámica de la prevalencia para distintos valores de  $f$  no constantes



**Figura 4-6:** Dinámica de la prevalencia  $x_i, y_i$ , para factores de cobertura de medicamento  $f_i$ .

# Capítulo 5

## Bifurcaciones y análisis de estabilidad

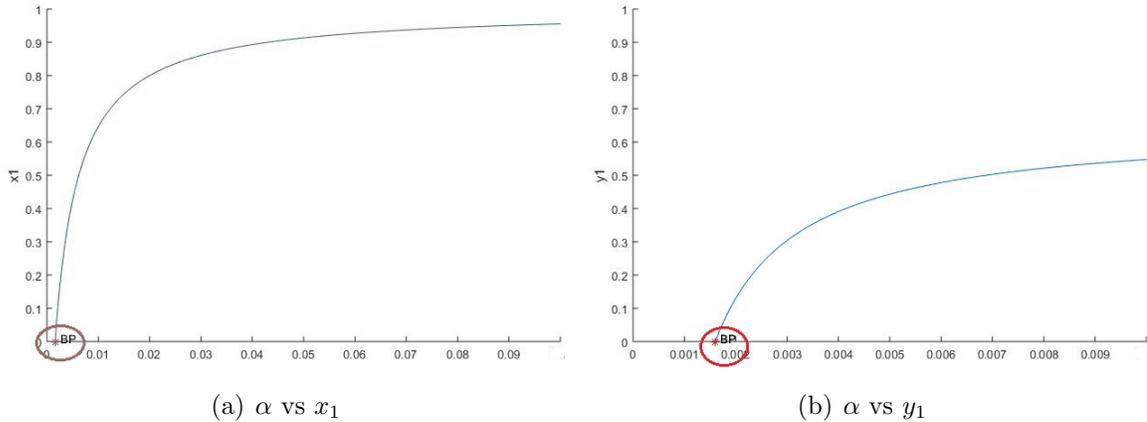
El análisis de bifurcaciones estudia la forma como varía el retrato de fase de un sistema dinámico cuando varía, continua y suavemente alguno de sus parámetros. Se busca identificar cambios cualitativos del retrato de fase (bifurcaciones). Cuando se modelan sistemas reales, para los cuales los parámetros prácticamente nunca son conocidos con exactitud o, en muchas ocasiones, se quiere hallar valores adecuados de parámetros que por su naturaleza son ajustables, es indispensable evaluar el efecto que dichos valores tienen sobre la dinámica cualitativa del sistema. En nuestro caso, sólo se analizarán las bifurcaciones con respecto a los parámetros que se consideran pueden cambiar de forma significativa la dinámica del modelo.

En este capítulo se analizarán las posibles bifurcaciones que tenga el sistema 3-4, considerado como una familia parametrizada de campos vectoriales. Los análisis se llevarán a cabo con la ayuda del paquete Matcont. Así, se sometieron a estudio algunos de los parámetros más importantes del sistema; los valores de los parámetros están explícitos en la tabla **0-2**.

Después de realizar varias simulaciones, donde se cambiaban algunos parámetros se concluyó que los factores más determinantes del sistema son:  $\alpha$  y  $\beta$  que son los que intervienen en el crecimiento de la poblaciones de los genotipos en los hospederos. También importantes son las mutaciones y recombinaciones, ya que, si logran desarrollarse y madurar, las cepas mutantes o recombinadas, pueden reemplazar a genotipos que antes eran dominantes. Sin embargo, como las mutaciones en condiciones naturales son, generalmente, deletéreas es necesario estudiar también el parámetro de cobertura del medicamento ya que éste es el que impulsa la supervivencia de genotipos resistentes.

### 5.1. Parámetro de bifurcación $\alpha$

El parámetro  $\alpha$  es un parámetro de crecimiento del genotipo en humanos, en el cual están implícitos factores como; tasa de inoculación entomológica, probabilidad de contagio y contacto humano - vector, factor de crecimiento del genotipo y la población de vectores.



**Figura 5-1:** Dinámica de las prevalencias  $x_i$ ,  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $\alpha$

Se puede observar en la gráfica **5-1** que se encuentran una bifurcación de Hopf (H) y Branch point (BP). Este parámetro es muy difícil de manipular, dado que depende de factores propios de cada población, sin embargo, se puede variar un poco dado que depende de la tasa de inoculación entomológica; esta tasa se puede manejar si se minimiza la reproducción de vectores, entre estas medidas están, el uso de plaguicidas, implementación de mosqueteros, destrucción de nichos, entre otros. Las bifurcaciones encontradas para este parámetro están cerca de 0.001 y 0.002. Si los valores para el parámetro  $\alpha$  son inferiores a 0.001 ninguna de las poblaciones prevalece, dado que la tasa de reproducción por sí sola no puede prosperar. Si el valor del  $\alpha$  es superior a 0.002, el genotipo silvestre empieza a prosperar, sin embargo, las demás poblaciones desaparecen, esto se debe a que para este experimento el valor del parámetro de cobertura de medicamento es 0.

## 5.2. Parámetro de bifurcación $\beta$

El parámetro  $\beta$  es un parámetro de crecimiento del genotipo en vectores, el cual está compuesto por; tasa de inoculación entomológica, probabilidad de contagio y contacto vector-humano, factor de crecimiento del genotipo en humanos. Se puede observar en la gráfica **5-2** que se encuentra una bifurcación de Hopf (H), sin embargo, el comportamiento de los genotipos sigue presentando una dinámica básica, al no existir la implementación de medicamentos, los únicos genotipos que sobreviven son los genotipos silvestres, mientras que las demás poblaciones se extinguen. Al igual que el parámetro  $\alpha$ , controlar  $\beta$  depende de medidas externas, provocando que este parámetro en la vida cotidiana sea difícil de controlar. Para el parámetro  $\beta$  se encontró una bifurcación para el valor de 0.01, si  $\beta$  toma valores inferiores al punto de bifurcación, todas las poblaciones desaparecen, lo que provoca que el punto de equilibrio estable sea 0. Si tomamos valores superiores a 0.01 la única población que logra sobrevivir es la silvestre para los dos hospederos, los demás genotipos desaparecen.

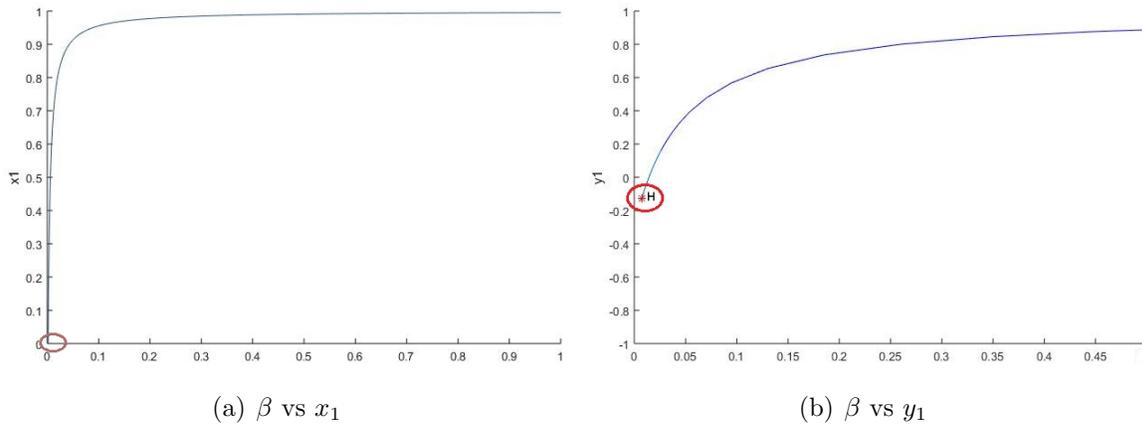


Figura 5-2: Dinámica de las prevalencias  $x_i$ ,  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $\beta$

### 5.3. Parámetro de bifurcación mutaciones del parásito en humanos y vectores

Las mutaciones que se pueden producir en los genotipos inicialmente son deletéreas; es decir que no prevalecen en los hospederos, estos genes mutantes presentes en el parásito mueren antes de alcanzar la madurez sexual. Sin embargo, si el hospedero es sometido a algún cambio que altere el medio donde vive la cepa, la mutación puede sobrevivir.

El resultado obtenido para las bifurcaciones en el parámetro de mutaciones de los genotipos de las dos poblaciones es muy parecido, por eso se presentarán bajo la misma sección. Las mutaciones se comportan de forma lineal, es decir que se usó una constante  $k_3$  que multiplicaba de forma lineal, todas las mutaciones en humanos. De la misma forma se usó la constante  $k_4$  como una constante de variación para las mutaciones en vectores.

Como se dijo al inicio la constante  $k_3$  varía de forma lineal a las mutaciones en humanos, bifurcando esta constante, se puede observar en **B-5** que no aparece ningún tipo de bifurcación para este parámetro.

Al bifurcar  $k_4$ , se puede observar en la grafica **B-7** que no aparecen bifurcaciones para las mutaciones que se presentan en los genotipos propios de los vectores.

De lo anterior se puede concluir que el parámetro de mutaciones no es un factor determinante en la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema, esto se debe a que los valores que pueden tomar son muy pequeños. A esto se suma que la cobertura de medicamento es nula, este parámetro es beneficioso para las mutaciones; al no existir, esto provoca que solo se mantenga el genotipo silvestre y las poblaciones mutantes desaparezcan.

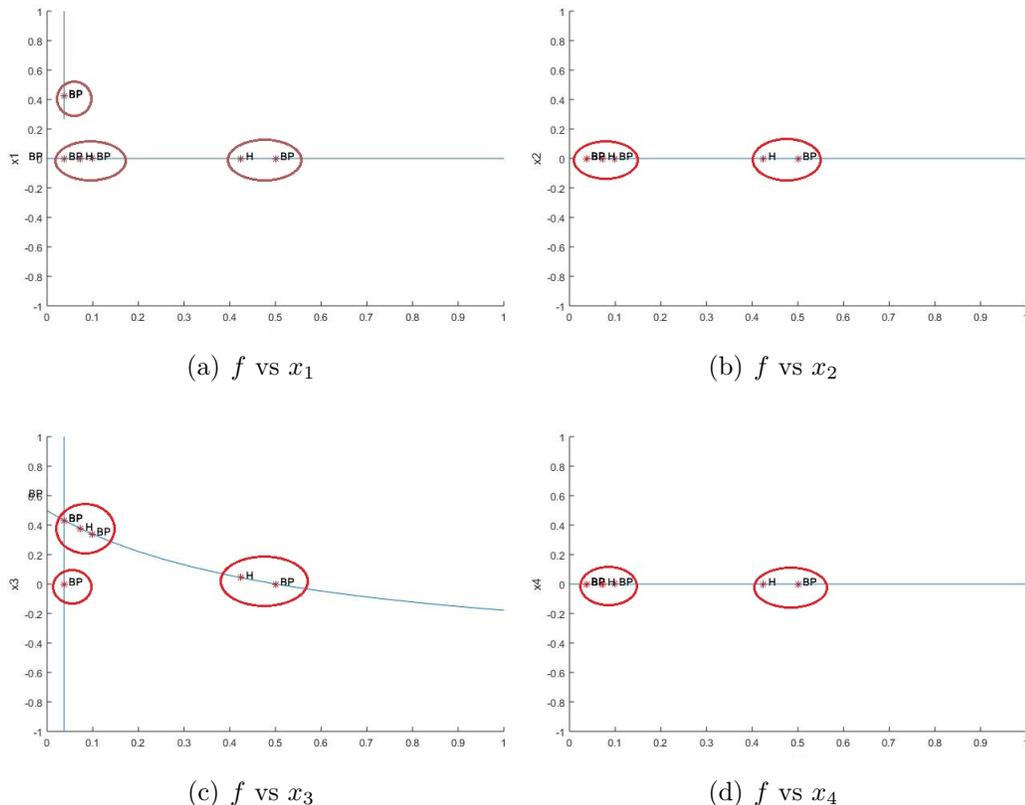
## 5.4. Parámetro de bifurcación recombinación en vectores

La recombinación genética es un proceso muy complicado, la probabilidad de que este fenómeno suceda es muy pequeña, en comparación con los valores que puede tomar los parámetros de mutación, este suceso solo puede ocurrir en algunas poblaciones, no con todos los genotipos se puede presentar recombinación.

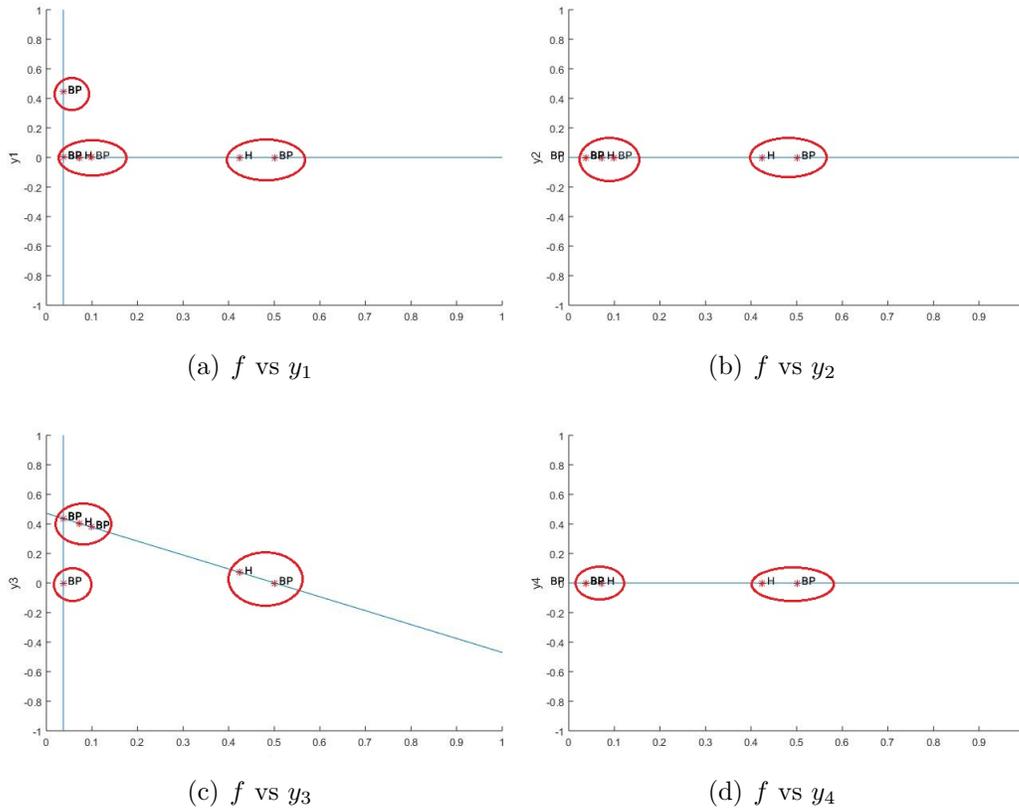
Como se observa en la gráfica **B-9**, no se presentan bifurcaciones en el sistema, lo que significa que este parámetro no afecta la estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo, como se dijo anteriormente este fenómeno tiene muy pocas posibilidades de ocurrir, además en las gráficas **B-5** y **B-7**, los genotipos mutantes son deletéreos, lo que significa que la posibilidad de recombinación tiende a ser mucho más pequeña que su valor inicial.

## 5.5. Parámetro de bifurcación $f$

Dado que los medicamentos solo pueden ser administrados a humanos, el factor de cobertura de medicamento  $f$  es el parámetro más fácil de manipular en el modelo.



**Figura 5-3:** Dinámica para la prevalencia  $x_i$  respecto a la bifurcación de  $f$

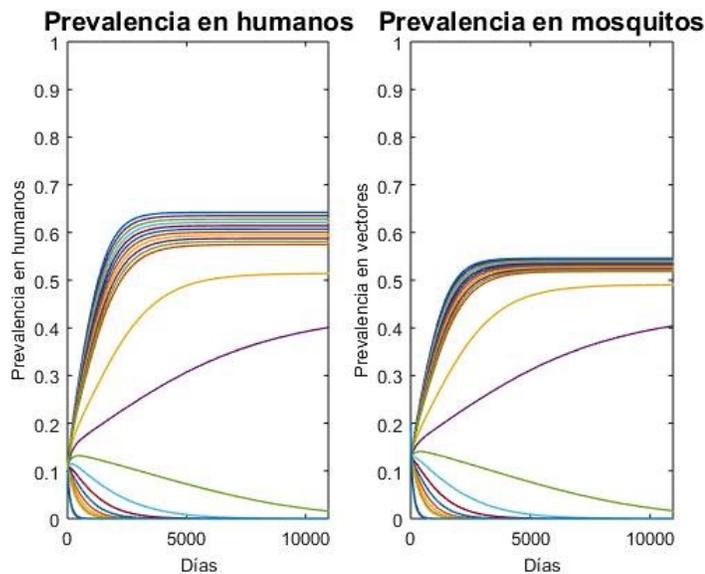


**Figura 5-4:** Dinámica para la prevalencia  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $f$

El parámetro de cobertura de medicamento es uno de los factores más interesantes del sistema ya que es uno de los únicos supuestos que se pueden alterar fácilmente, la cobertura puede variar dependiendo de las políticas de salud que se implementen en la población susceptible, se puede variar desde una cobertura nula, hasta una cobertura total, suponiendo así que toda la población de humanos se encuentra bajo efectos de medicamento, el cual atacará los genotipos silvestres llevándolos a la extinción, pero también alentarán la aparición de cepas resistentes, ya que al ser suministrado afecta de forma positiva a alguno de los genotipos menos susceptibles, provocando la aparición de más mutaciones lo que afecta directamente el tamaño de algunas poblaciones, aumentando la prevalencia de dicho genotipo. En las gráficas 5-4 y 5-3 se puede observar todas las bifurcaciones de Hopf y Branch point encontradas cuando se iniciaba en distintos valores para  $f$ . sin embargo, como  $f$  es un parámetro tan importante, se estudiará de forma más profunda, debido a que este comportamiento es muy interesante dado que se presentan varias bifurcaciones muy cercanas, lo que significan cambios muy seguidos en la estabilidad de los equilibrios del sistema. Para ello, se realizaron las bifurcaciones cambiando directamente el parámetro en las simulaciones que describían la dinámica de la población, construyendo la tabla que se encuentra en el anexo A donde se encuentran consignados los puntos de equilibrio estables para cada uno de los valores de  $f$ .

Para ver la dinámica del comportamiento de la prevalencia del parásito en función de  $f$ , se tomaron distintos valores para el parámetro, el rango de valores de  $f$  son valores biológicamente razonables, es decir que oscila entre  $[0, 1]$ , inicialmente el tamaño del paso que se usó para incrementar los valores fue de 0.1 iniciando en 0, hasta llegar a 1, pero cuando se observó un cambio en la dinámica, se tomaron tamaños de paso más pequeños, el primer gran cambio se dio cuando se varió  $f$  de 0 a 0.1, este fue el primer intervalo donde se inició la continuación. En este intervalo se obtuvo una bifurcación en el punto  $f = 0.031640625$ . La segunda bifurcación se encontró cerca del valor de  $f = 0.1390625$  el intervalo donde se realizó la iteración fue  $(0.1, 0.2)$ .

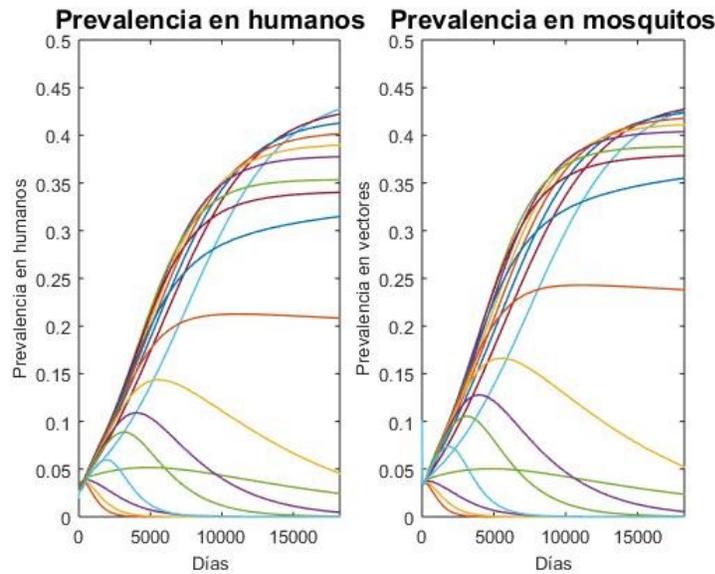
El parámetro de Bifurcación será  $f$  como se expuso en el párrafo anterior, sin embargo, se quiere ver cómo es el comportamiento de cada uno de los genotipos por separado. Para este análisis se realizaron varias simulaciones para cada uno de las poblaciones los cuales están representados en la gráfica 5-7



**Figura 5-5:** Comportamiento del genotipo  $x_1$ ,  $y_1$ , respecto a la variación de  $f$

Para estas prevalencias se encontró un punto de bifurcación cerca del punto  $f = 0.031640625$  donde la estabilidad del punto de equilibrio en cero para las poblaciones  $x_1$ ,  $y_1$  cambia, como se aprecia en la figura 5-7. Las poblaciones silvestres al estar en un entorno natural, sin control biológico, tienden a prosperar, sin embargo, cuando un factor externo, en este caso la introducción de un medicamento, estos genotipos van desapareciendo al ser expuestos a este fenómeno, además al suministrar medicamentos los genotipos que inicialmente estaban condenados a extinguirse pueden presentar mutaciones que hagan que su población aumente. En la gráfica 5-7 se puede ver reflejado el comportamiento de la prevalencia de  $x_1$  y  $y_1$ , se puede observar que para el valor de  $f = 0.031640625$   $x_1$  alcanza un punto de equilibrio estable en 0.4521, para este mismo valor de  $f$ ,  $y_1$  llega al valor de 0.4585. Pero para la siguiente

iteración de  $f$  ( $f = 0.03173828125$ ) el valor de la prevalencia de las dos poblaciones con el tiempo se vuelve nulo, este comportamiento se preserva a medida que se aumente los valores de  $f$ , En la tabla del anexo A se puede ver que el genotipo silvestre no se puede recuperar y permanece en 0.



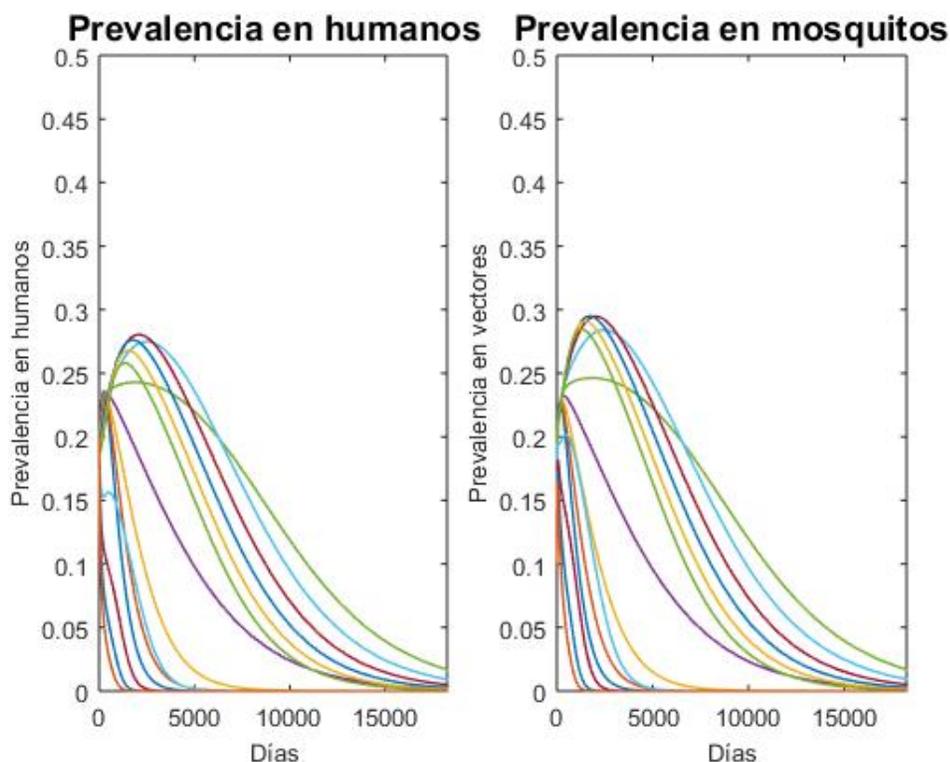
**Figura 5-6:** Comportamiento del genotipo  $x_2, y_2$ , respecto a la variación de  $f$

Para los genotipos  $x_2, y_2$ , la dinámica es mucho más interesante, al llegar al punto de bifurcación encontrado cerca de  $f = 0.031640625$ , la prevalencia deja de ser nula para las dos poblaciones  $x_2, y_2$ , y pasan a reemplazar las poblaciones silvestres, lo que significa que la población silvestre empieza a disminuir, dando paso a la nueva población, como  $x_2$  e  $y_2$  están ligadas, si  $x_2$  tiene menos susceptibilidad al medicamento que la cepa silvestre, entre más aumente  $f$  esta población empieza a prosperar. Por lo tanto  $y_2$  también aumentará. Si el factor de cobertura de medicamento queda fijo para estos valores, todos los demás genotipos desaparecen y solo  $x_2, y_2$  sobreviven. Sin embargo, siguiendo con las variaciones de  $f$ , se encuentra otro punto de bifurcación cerca de  $f = 0.1390625$ , donde las prevalencias de  $x_2, y_2$  vuelven a ser nulas, y son reemplazadas por otro genotipo.

En la gráfica 5-6 se puede ver dos saltos en el comportamiento de la prevalencia de las poblaciones  $x_2, y_2$ . Cuando  $f$  toma valores entre  $[0, 0.031640625]$  las poblaciones son nulas, sin embargo para la siguiente iteración de  $f$  las poblaciones alcanzan otro punto de equilibrio en 0.4584 para  $x_2$  y 0.4516 para  $y_2$ . Cuando  $f$  toma valores entre  $(0.03173828125, 0.1390625)$  las poblaciones crecen hasta alcanzar un punto máximo y luego empiezan a decrecer, hasta que  $f$  supera el valor de 0.1390625, después de ese punto, las poblaciones  $x_2, y_2$  vuelven a desaparecer.

Este comportamiento muestra que el desarrollo poblacional de las cepas, es muy competitivo, por algunos lapsos de tiempo pueden convivir varias cepas, pero a largo plazo solo una

prevalece respecto a los demás genotipos



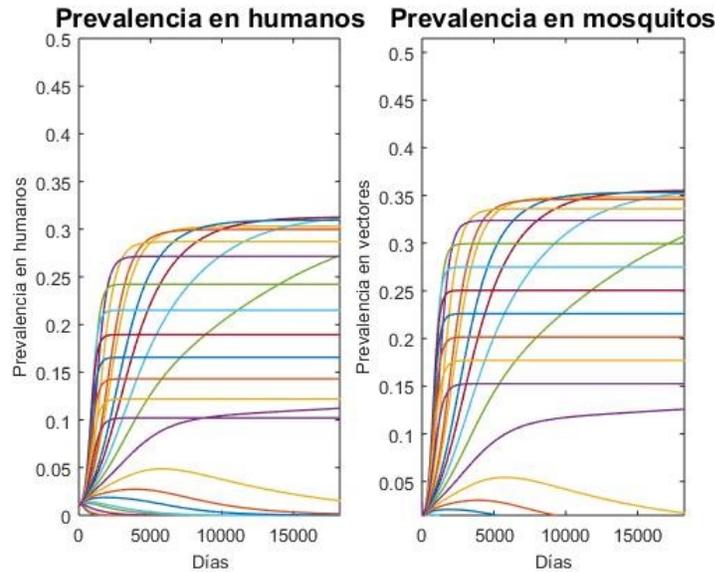
**Figura 5-7:** Comportamiento del genotipo  $x_3$ ,  $y_3$ , respecto a la variación de  $f$

Los genotipos  $x_3$ ,  $y_3$  son los peor adaptados de todas las cepas, si bien no son tan susceptibles al medicamento como las poblaciones silvestres, es decir que la aparición de fármacos, si afecta de forma positiva la aparición de más individuos de la cepa, pero al existir genotipos menos susceptibles, provoca que sean más resistentes que las poblaciones en estudio. Por esta razón, sin importar el valor de  $f$ , estos dos genotipos tienden a extinguirse, son las poblaciones menos competitivas, por lo tanto, en ningún momento podrán reemplazar a otra población, como se ve en la gráfica 5-7. Si bien las poblaciones no son siempre nulas, al pasar el tiempo las cepas perecen.

Las poblaciones  $x_4$ ,  $y_4$ , son las que se dan como resultado de recombinaciones, son las cepas que inicialmente cuentan con menos masa en comparación con los demás genotipos. Además, son las menos susceptibles a fármacos. Esto se debe a su proceso de reproducción, lo que genera que entre mayor sea el parámetro de cobertura de medicamento, su ciclo de vida se vuelva más largo, provocando que el tiempo de recuperación de estos genotipos sea mayor que el de las demás poblaciones.

El punto de bifurcación que produce cambios en la dinámica de las poblaciones  $x_4$ ,  $y_4$  está en  $f = 0.1390625$ . Estas poblaciones representan a un genotipo que tiene doble factor mutante, lo que significa que en un estado natural sin presencia de medicamentos, sería una población

poco competitiva. Sin embargo, al presentarse esta condición el genotipo  $x_4$  es el menos susceptible al medicamento, lo que genera que después del punto de bifurcación antes nombrado este genotipo reemplace a  $x_2$ , como  $x_4$  empieza a crecer, su equivalente en vectores  $y_4$  también lo hace, hasta que éstas reemplazan a todas las poblaciones. En la gráfica 5-8 también se puede observar que si sigue aumentando el valor de  $f$ , incluso hasta llegar a un factor de cobertura total, esta población se mantiene no nula.



**Figura 5-8:** Comportamiento del genotipo  $x_4$ ,  $y_4$ , respecto a la variación de  $f$

Para apreciar mejor los resultados obtenidos en las últimas gráficas se mostrarán unas figuras donde se aprecian los puntos de equilibrio estables del sistema para distintos valores de  $f$ . En la figura 5-9 se puede observar con más detalle cómo afecta el parámetro  $f$  a la dinámica de las poblaciones, una de las cosas que cabe resaltar es que sin importar el valor de  $f$ , incluso teniendo a toda la población bajo la influencia de medicamentos, el parásito *Plasmodium* no se podrá extinguir, ya que de una u otra forma alguna de las poblaciones se adaptará a dicho cambio y prevalecerá respecto a las demás.

La figura 5-10, muestra la dinámica de las cuatro poblaciones de genotipos en humanos, cuando se somete a bifurcación el parámetro  $f$ . Anteriormente se observó, que tres genotipos  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_4$  cambiaban sus puntos de equilibrio drásticamente para distintos valores de  $f$ , en algún momento eran poblaciones nulas y pasaban a ser dominantes y viceversa. Al analizar los valores de todos los genotipos en una sola gráfica, se puede ver que independientemente del genotipo, la prevalencia de parásito *Plasmodium*, es continuo respecto a  $f$ , lo que muestra que al variar  $f$ , un genotipo reemplaza a otro, sin extinguirse la población total. Además, así se presente una cobertura de medicamento total para la población de humanos, nunca se podrá acabar con el parásito, (usando solo un antimalárico). Sin embargo, se puede reducir la prevalencia hasta un valor casi de 10 %.

## Diagramas de Bifurcación para la población de humanos

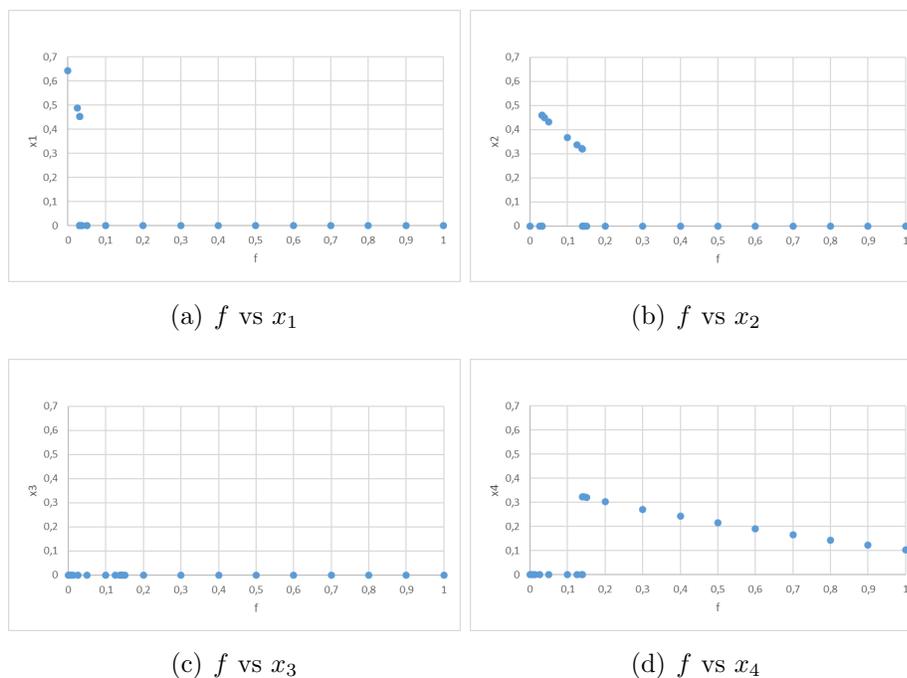


Figura 5-9: Dinámica de las prevalencias  $x_i$  respecto a la bifurcación de  $f$

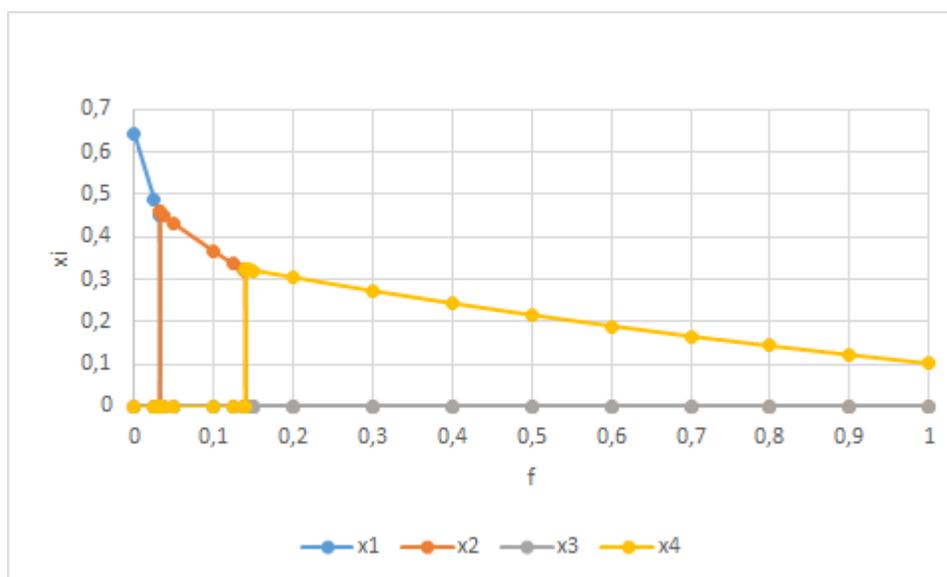
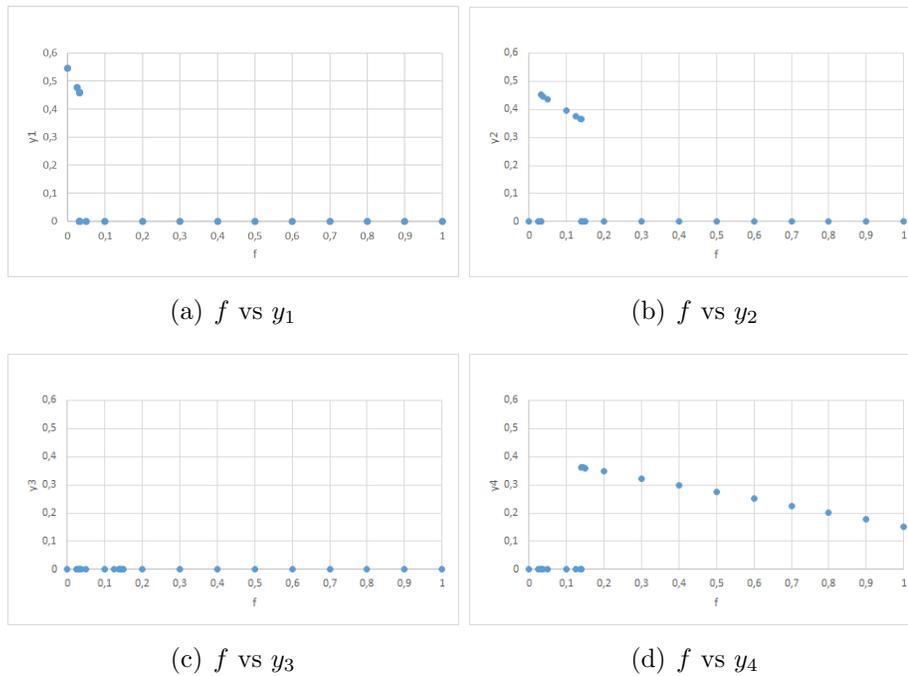


Figura 5-10: Comportamiento del genotipo  $f-x_i$

Cuando se expusieron los parámetros que afectaban la dinámica de las poblaciones para la construcción del sistema, se explicó que el parámetro  $f$  solo afectaba a los genotipos en

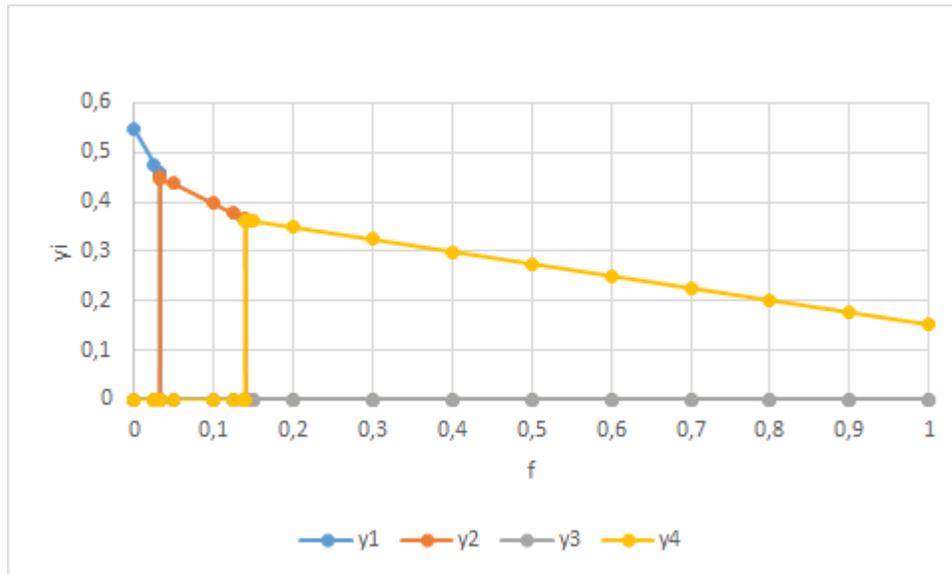
humanos, dado que solo es posible administrar medicamentos a esta población. Sin embargo, dado el complejo ciclo de vida de parásito, el *Plasmodium* requiere de las dos poblaciones para desarrollarse por completo, por lo tanto las poblaciones  $x_i$  e  $y_i$ , están directamente relacionadas, es decir que si algún  $x_i$  crece su equivalente  $y_i$  también crece, o que se alguna desaparece su homólogo también. Por eso a continuación se realizará un análisis similar a al realizado con las poblaciones en humanos, pero extendido a la población de vectores.

### Diagramas de Bifurcación para la población de vectores



**Figura 5-11:** Dinámica de las prevalencias  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $f$

En las gráficas 5-11 se puede apreciar un comportamiento equivalente al observado en las figuras 5-9, se puede ver que tres de las poblaciones presentan cambios en sus puntos de equilibrio.  $y_1$  la población silvestre, que inicialmente es no nula, al ser la más sensible al medicamento cuando  $f$  toma valores superiores a 0.031640625 este genotipo desaparece.  $y_2$  tiene unas condiciones de adaptabilidad interesantes; inicialmente es una población nula, pero para un conjunto de valores de  $f$  entre 0.031640625 y 0.1390625 se vuelve una población próspera, reemplazando a los demás genotipos. Sin embargo este comportamiento no se mantiene;  $y_2$  desaparece.  $y_4$  que es el genotipo con menos sensibilidad al medicamento a medida que  $f$  excede el valor 0.1390625, aparecen mutaciones que garantizan su supervivencia por encima de los demás genotipos.



**Figura 5-12:** Comportamiento del genotipo  $f$ - $y_i$

Al comparar el comportamiento de la dinámica conjunta de todas las poblaciones  $y_i$  figura 5-12, se puede ver que el comportamiento de la prevalencia en vectores es continua para los diferentes valores de  $f$ , pese a que alguna población desaparezca, siempre existirá una mejor adaptada que sobreviva y domine a las demás poblaciones. Si el tratamiento con fármacos no se varía, los genotipos percederos se adaptan y sobreviven, evitando así que se extingan por completo las poblaciones portadoras del parásito. Para el modelo 3-4, si la población humana recibe cobertura total la prevalencia en vectores en el mejor de los casos se reducirá a 15%.

### 5.5.1. Experimentos

Con los resultados obtenidos a partir del estudio de la dinámica de la población, se pueden observar dos valores de  $f$  que generan cambios importantes en los puntos de equilibrio del sistema  $f = 0.031640625$  y  $f = 0.1390625$ . Por ello usando el método de continuación se buscarán las bifurcaciones para posteriormente analizar la estabilidad de los puntos encontrados. Con este fin, se propone una serie de 4 experimentos, donde se hará un análisis local de estabilidad cerca de los puntos de bifurcación. En el anexo A se puede observar con más detalle los resultados del método de continuación.

El primer punto de bifurcación que se encontró fue  $f = 0.031640625$ . Para este valor de  $f$  los genotipos silvestres que inicialmente eran dominantes, se vuelven poblaciones nulas, mientras que las poblaciones  $x_2$ ,  $y_2$  antes dominadas se vuelven poblaciones prósperas. Por esa razón para el experimento 1 y 2 se toman los valores  $f = 0.031640625$  y  $f = 0.031738281$ , respectivamente.

**Experimento 1**  $f = 0.031640625$ 

Para el  $f = 0.031640625$  Se encontraron 18 puntos de equilibrio, de los cuales solo cinco tenían sentido biológico; además al estudiar la estabilidad en los puntos válidos se puede concluir que solo uno de los cinco es un punto de equilibrio estable. Los puntos de equilibrio validos encontrados con sus respectivos valores propios son:

- $P_1 \approx [0.4521, 0, 0, 0, 0.4585, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_1 = \text{diag} [-0.0068, -0.0900, -0.0003, -0.0543, -0.0000, -0.0543, -0.0015, -0.0552]$$

Como todos los valores propios son reales negativos, entonces es un punto de equilibrio estable.

- $P_2 \approx [0, 0.4586, 0, 0, 0, 0.4517, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_2 = \text{diag} [-0.0925, -0.0525, 0.0000, -0.0066, -0.0003, -0.0015, -0.0543, -0.0552]$$

Es un punto de equilibrio inestable.

- $P_3 \approx [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_3 = \text{diag} [-0.0623, 0.0098, 0.0096, -0.0638, 0.0082, -0.0648, 0.0093, -0.0639]$$

El punto de equilibrio es inestable.

- $P_4 \approx [0, 0, 0, 0.3617, 0, 0, 0, 0.3895]^t$ ,

$$\Lambda_4 = \text{diag} [-0.0862, -0.0061, 0.0015, -0.0540, 0.0015, 0.0012, -0.0557, -0.0557]$$

Es un punto de equilibrio inestable,

- $P_5 \approx [0, 0, 0.4401, 0, 0, 0, 0.4415, 0]^t$ .

$$\Lambda_5 = \text{diag} [-0.0911, -0.0065, -0.0527, 0.0003, 0.0003, -0.0012, -0.0545, -0.0554]$$

Es un punto de equilibrio inestable.

**Experimento 2**  $f = 0.031738281$ 

Un punto cercano de la bifurcación es  $f = 0.031738281$ . En este se ve un cambio en los puntos de equilibrio del modelo, de la misma forma que en el experimento anterior, se encontraron 18 puntos de equilibrio, los cuales se comportan de forma muy similar a los encontrados anteriormente. Los puntos de equilibrio hallados, con sus respectivos valores propios son

- $P_1 \approx [0, 0.4584, 0, 0, 0, 0.4516, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_1 = \text{diag}[-0.0925, -0.0525, -0.0000, -0.0066, -0.0543, -0.0552, -0.0015, -0.0003]$$

Es un punto de equilibrio estable,

- $P_2 \approx [0, 0, 0.4400, 0, 0, 0, 0.4414, 0]^t$ ,

$$\Lambda_2 = \text{diag}[-0.0911, -0.0527, -0.0065, 0.0003, 0.0003, -0.0012, -0.0545, -0.0554]$$

Es un punto de equilibrio inestable.

- $P_3 \approx [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_3 = \text{diag}[-0.0623, 0.0098, 0.0096, -0.0638, 0.0082, -0.0648, 0.0093, -0.0639]$$

El punto de equilibrio es inestable.

- $P_4 \approx [0, 0, 0, 0.3617, 0, 0, 0, 0.3895]^t$ ,

$$\Lambda_4 = \text{diag}[-0.0862, -0.0540, -0.0061, 0.0015, 0.0015, 0.0012, -0.0557, -0.0557]$$

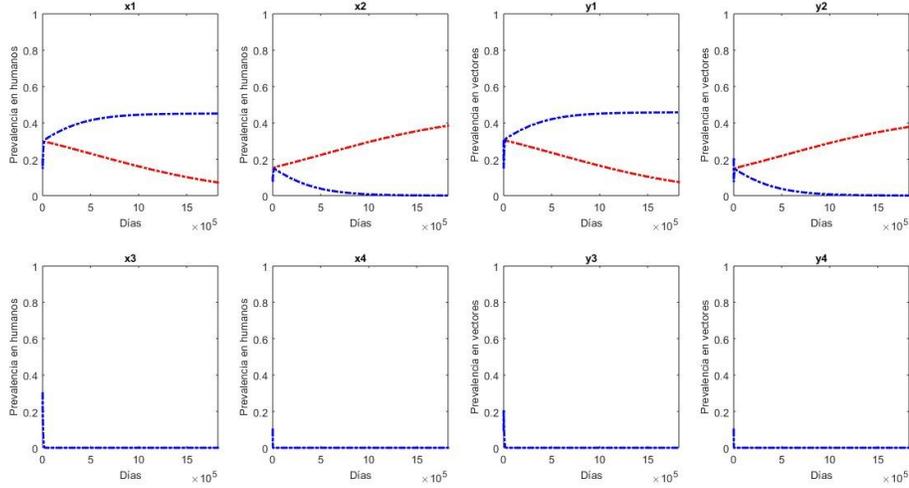
Es un punto de equilibrio inestable,

- $P_5 \approx [0.4516, 0, 0, 0, 0.4582, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_5 = \text{diag}[-0.0900, -0.0068, 0.0000, -0.0543, -0.0003, -0.0543, -0.0015, -0.0552]$$

Es un punto de equilibrio inestable,

En la gráfica **5-13** se muestra el comportamiento de la prevalencia de cada uno de los genotipos en los dos experimentos realizados



**Figura 5-13:** Experimento 1,  $f = 0.031640625$ . Experimento 2,  $f = 0.031738281$

En relación al experimento 1 y 2 se puede observar que los puntos de equilibrio que son estables para cada experimento, cambian y se vuelven inestables cuando se encuentra un punto de Bifurcación. Para el caso del experimento 1 el punto  $p_1$  es estable. Este punto muestra que el genotipo  $x_1$  y  $y_1$  alcanza un punto de equilibrio distinto de cero, mientras que los demás genotipos tienden a cero. En el experimento 2 el punto que se comporta de forma similar a  $p_1$  es  $p_5$  y se puede apreciar el cambio de estabilidad;  $p_1$  es estable para el experimento 1, pasa a ser inestable en el experimento 2.

En el experimento 2 el punto  $p_1$  es estable, este punto muestra que el genotipo  $x_2$  y  $y_2$  alcanza un punto de equilibrio distinto de cero, mientras que los demás genotipos se extinguen. En el experimento 2 el punto que se comporta de forma similar a  $p_1$  es  $p_2$ , se evidencia un cambio de estabilidad.

Como se explicó anteriormente, se encontró otro punto de bifurcación cerca del valor de  $f = 0,1390625$ , igual que en la sección 5.5.1 usando el método de continuación se estudiará la estabilidad del sistema cerca de este punto de bifurcación.

### 5.5.2. Experimento 3 $f = 0.1390625$

Para  $f = 0,1390625$  se encontraron 18 puntos de equilibrio, de los cuales 1 es estable, 4 inestables y 13 fuera de un rango biológicamente aceptable. Los puntos de equilibrio, con sus respectivos valores propios son los siguientes

- $P_1 \approx [0, 0.3201, 0, 0, 0, 0.3651, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_1 = \text{diag} [-0.0824, -0.0559, -0.0050, -0.0060, -0.0006, -0.0000, -0.0567, -0.0574]$$

Es un punto de equilibrio estable,

- $P_2 \approx [0, 0, 0.2869, 0, 0, 0, 0.3401, 0]^t$ ,

$$\Lambda_2 = \text{diag} [-0.0802, -0.0057, -0.0043, -0.0566, -0.0572, -0.0579, 0.0006, 0.0006]$$

Es un punto de equilibrio inestable.

- $P_3 \approx [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_3 = \text{diag} [0.0033, -0.0642, 0.0077, -0.0643, 0.0076, -0.0650, 0.0071, -0.0645]$$

El punto de equilibrio es inestable.

- $P_4 \approx [0, 0, 0, 0.3234, 0, 0, 0, 0.3632]^t$ ,

$$\Lambda_4 = \text{diag} [-0.0835, -0.0059, -0.0050, -0.0559, 0.0000, -0.0006, -0.0567, -0.0566]$$

Es un punto de equilibrio inestable,

- $P_5 \approx [0.1028, 0, 0, 0, 0.1614, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_5 = \text{diag} [-0.0031, -0.0684, 0.0040, -0.0613, 0.0045, -0.0612, 0.0045, -0.0619]$$

Es un punto de equilibrio inestable,

### 5.5.3. Experimento 4 $f = 0.13984375$

Tomando el punto  $f = 0.13984375$  un valor cercano a la bifurcación, se evidencia un cambio en los puntos de equilibrio, dando como resultado un total de 18 puntos de equilibrio, de los cuales 1 es estable, 4 son inestables y 13 no son valores aceptables biológicamente.

- $P_1 \approx [0, 0, 0, 0.3231, 0, 0, 0, 0.3630]^t$ ,

$$\Lambda_1 = \text{diag} [-0.0835, -0.0059, -0.0050, -0.0559, -0.0000, -0.0006, -0.0566, -0.0567]$$

Es un punto de equilibrio estable,

- $P_2 \approx [0, 0.3192, 0, 0, 0, 0.3644, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_2 = \text{diag} [-0.0824, -0.0559, -0.0050, -0.0060, -0.0568, -0.0574, 0.0000, -0.0006]$$

Es un punto de equilibrio es inestable,

- $P_3 \approx [0.1012, 0, 0, 0, 0.1593, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_3 = \text{diag}[-0.0031, -0.0683, 0.0040, -0.0614, 0.0046, -0.0612, 0.0045, -0.0619]$$

El punto de equilibrio es inestable.

- $P_4 \approx [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]^t$ ,

$$\Lambda_4 = \text{diag}[0.0033, -0.0643, -0.0643, 0.0077, 0.0076, -0.0650, 0.0071, -0.0645]$$

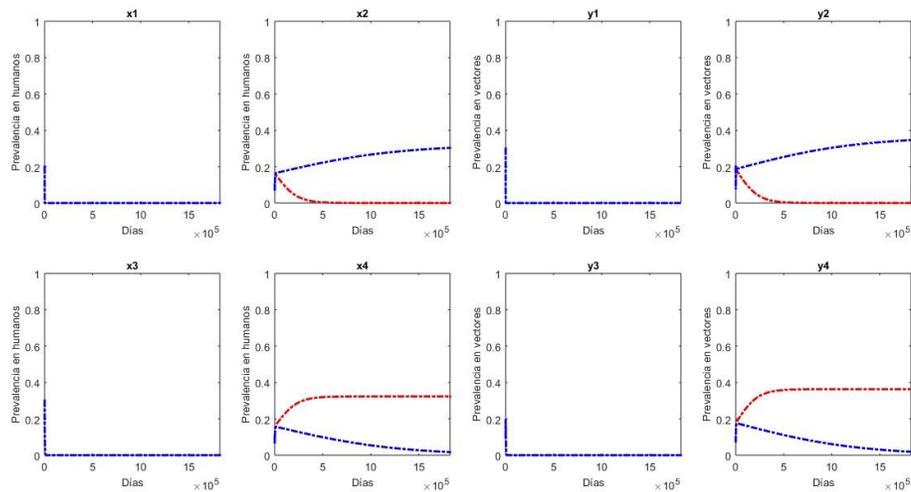
Es un punto de equilibrio inestable.

- $P_5 \approx [0, 0, 0.2860, 0, 0, 0, 0.3394, 0]^t$ ,

$$\Lambda_5 = \text{diag}[-0.0802, -0.0566, -0.0044, -0.0057, -0.0579, -0.0573, 0.0006, 0.0006]$$

Es un punto de equilibrio inestable.

En la gráfica **5-14** se muestra el comportamiento de la prevalencia de cada uno de los genotipos en los dos experimentos realizados



**Figura 5-14:** Experimento 3,  $f = 0.13906255$ . Experimento 4,  $f = 0.13984375$

Procediendo de forma similar a la sección 5.5.1. En relación al experimento 3 y 4 se puede observar que los puntos de equilibrio que son estables para cada experimento, cambian y se vuelven inestables cuando se encuentra un punto de bifurcación.

---

Para el caso del experimento 3 el punto  $p_1$  es estable. Este punto muestra que el genotipo  $x_2$  y  $y_2$  alcanza puntos de equilibrio distintos de cero, mientras que los otros genotipos son nulos. En el experimento 4 el punto que se comporta de forma similar a  $p_1$  es  $p_2$  este punto cambia de estabilidad, además las poblaciones  $x_2, y_2$ , se extinguen, dando paso a  $x_4, y_4$ . En el experimento 4 el punto  $p_1$  es estable. Este punto muestra que el genotipo  $x_4$  y  $y_4$  alcanza un punto de equilibrio distinto de cero, mientras que los demás genotipos son nulos, en el experimento 3 el punto que se comporta de forma similar a  $p_1$  es  $p_4$  En este punto se presenta un cambio de estabilidad.

# Capítulo 6

## Conclusiones y recomendaciones

### 6.1. Discusiones y Comparaciones con trabajos similares

En esta sección se hará una comparación con la tesis actual y algunos trabajos previos realizados sobre resistencia a fármacos.

Esté trabajo tuvo grandes aportes de [8], porque abordan el mismo problema, pero con tratamientos diferentes, a continuación, se quiere hacer una comparación con dicho trabajo ya que los datos usados en las simulaciones son tomados del mismo.

- La cantidad de genotipos considerados en cada trabajo es diferente, se consideró el caso mínimo de genotipos necesarios para ver el comportamiento de las mutaciones y recombinaciones, no se consideró un sistema mayor dado que los resultados obtenidos se pueden extender a sistemas más grandes, como se puede ver en los resultados expuestos en [8]. Esto se debe a que la resistencia a los fármacos en un genotipo se plantea desde el manejo del tiempo de recuperación y no depende de la cantidad de genotipos.
- En [8], se supone el factor de cobertura de medicamento como constante, en este trabajo se simularon situaciones donde se variaba el factor de cobertura conforme el paso del tiempo **4-6**. Una condición posible, que se puede presentar a medida que se van introduciendo cambios en las políticas de salud.
- Se hizo simulaciones para medicamentos diferentes a la Pirimetamina, sin embargo, es inevitable la aparición de la resistencia a los fármacos.
- Se hizo un análisis de bifurcación para los parámetros que se consideraron más relevantes, lo cual arrojó uno de los resultados más importantes del trabajo: es imposible erradicar el parásito solo con tratamiento basados en medicamentos, es necesario tomar medidas de prevención y control que disminuyan la cantidad de vectores, para interrumpir el ciclo de vida del *Plasmodium* y frenar la transmisión.

En [11] se plantea un problema similar al propuesto en este trabajo, aunque su objetivo principal es ver la relación que existe entre la aparición de resistencia a fármacos y la intensidad de transmisión, se propone un modelo STR (Susceptibles (S), tolerantes al medicamento (T) y recuperados(R)) donde se estudia la población de humanos que han sido tratados con medicamentos. Su mayor resultado es ver que la evolución de la resistencia a fármacos no está directamente afectada por la intensidad de transmisión, es decir, aunque es un parámetro importante, no es el único, depende de otros factores como;

- Multiplicación de clones: Cuando se genera la mutación que favorece la resistencia a fármacos, durante la reproducción del parásito, se producen réplicas o clones que heredan las mismas mutaciones, generando que la resistencia prevalezca.
- Amenaza de la infección: como la malaria tiene síntomas muy similares a los del resfriado, solo las pruebas de laboratorio garantizan el diagnóstico, la mala medicación es un fenómeno recurrente, el residuo de estos fármacos, hace que el hospedero sea susceptible a la aparición de resistencia. Un diagnóstico exacto es clave al momento de tratar la malaria.
- Humanos inmunes: La inmunidad adquirida, se puede dar en el hospedero, porque logra erradicar algún genotipo de su organismo, provocando que ya no sea afectado por el mismo. Ser inmune a determinado genotipo, no implica ser inmune al parásito.

Dicho trabajo ([11]) está levemente relacionado con el nuestro, en su análisis de la posibilidad de aparición de cepas resistentes en relación con la intensidad de la transmisión. Dicho trabajo tiene algunos puntos en común con el presente estudio, sin embargo, considera una representación mucho más simplificada de la resistencia puesto que considera solamente una cepa totalmente resistente a uno o dos medicamentos. Sin embargo, no analiza la dinámica de las mutaciones y recombinaciones que son las que finalmente determinan el destino de las cepas en la dinámica evolutiva. Tampoco evalúa el efecto de la cobertura del tratamiento. Un punto en común aparece cuando se establece que la administración de fármacos si genera aparición de genotipos diferentes, los cuales se vuelven inmunes a algunos tratamientos, dificultando el manejo de la infección.

## 6.2. Conclusiones

1. El modelo más sencillo que se puede plantear es un sistema donde se consideran 4 genotipos en humanos y vectores, para un total de 8 poblaciones. Si no hay factor de cobertura de medicamento, el parásito *Plasmodium* concluye su vida como es de esperarse llega a contagiar a parte de la población. El contagio nunca es total ya que depende de la capacidad de carga del medio ambiente.

2. Cuando se introduce un medicamento a la población de humanos, la dinámica de la prevalencia del parásito se ve afectada, provocando que poblaciones que estaban muy mal adaptadas, prosperen. Sin embargo, la dinámica de los genotipos es muy competitivo lo que genera que por algunos periodos de tiempo puedan convivir varias poblaciones, pero después de determinado tiempo solo quedará una.
3. Del análisis de bifurcación se puede concluir que el parámetro que más afecta el comportamiento del modelo, es el factor de cobertura del medicamento, es el único parámetro capaz de alterar la dinámica de la población, provocando que poblaciones nulas se vuelvan poblaciones prósperas.
4. En el análisis de estabilidad se vio que para los distintos experimentos que se realizaron cuando se bifurco el parámetro  $f$ , solo se encontró un punto de equilibrio real estable, el cual pasaba a ser inestable cuando se cambiaba el parámetro  $f$ .
5. Si el parámetro de cobertura de medicamento, se lleva al 100 % no se logra erradicar el parasito *Plasmodium*, pero se logra a reducir hasta cerca de un 10 %, dadas las mutaciones que se dan en el parásito se genera una resistencia a fármacos. Las poblaciones más susceptibles se ven muy afectadas, ya que por efecto del medicamento el genotipo se extingue. Pero para las poblaciones menos susceptibles estas mutaciones afectan de forma positiva la concentración de parásitos, dando como resultado un aumento en la prevalencia.

### 6.3. Aportes

A lo largo de la historia se han planteado múltiples modelos que describen la dinámica de la malaria. Desde el modelo de Ross han surgido variaciones y adaptaciones más realistas del fenómeno, dando lugar a modelos matemáticos que logran describir con gran precisión la dinámica del parásito. Este modelo en particular busca resaltar la relación directa que hay entre la aparición de resistencia a los fármacos y la administración de los mismos, algunos de los aportes del trabajo son

- Evaluación de la dinámica de 4 genotipos que completan su ciclo de vida pasando por las dos poblaciones hospederas (humanos y vectores), los cuales al ser expuestos a tratamientos con algún fármaco experimentan mutaciones que favorecen a la supervivencia de los menos adaptados, en condiciones silvestres.
- Formular un modelo que permita medir la efectividad de un medicamento, conociendo a partir de evidencia experimental el efecto que tiene sobre determinada cepa de *Plasmodium*.
- Resaltar que solo con el uso de medicamentos antimaláricos es imposible erradicar el parásito.

## 6.4. Recomendaciones

Como futuro trabajo, se recomienda hacer un estudio donde se considere un sistema con un número mayor de poblaciones, también, introducir variables que hagan más realista el modelo, tales como: súper-infecciones, migración de poblaciones, factores socio-económicos, entre otros.

Un análisis interesante podría ser estudiar el efecto de medicamentos combinados y ver si es posible erradicar un genotipo antes de que genere resistencia.

# Apéndice A

## Anexo A: Tabla de bifurcación para la variación del parámetro $f$

Tabla A-1: Bifurcaciones de  $x_i$  cuando varia  $f$

$f$	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$f$	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$
0	0.6422	0	0	0	0.13984375	0	0	0	0.3231
0.025	0.4867	0	0	0	0.140625	0	0	0	0.3231
0.03125	0.4541	0	0	0	0.14375	0	0	0	0.3231
0.031640625	0.4521	0	0	0	0.15	0	0	0	0.3197
0.031738281	0	0.4584	0	0	0.2	0	0	0	0.303
0.031787109	0	0.4583	0	0	0.3	0	0	0	0.2715
0.031811523	0	0.4583	0	0	0.4	0	0	0	0.2423
0.0375	0	0.4499	0	0	0.5	0	0	0	0.215
0.05	0	0.4319	0	0	0.6	0	0	0	0.1894
0.1	0	0.3659	0	0	0.7	0	0	0	0.1655
0.125	0	0.3361	0	0	0.8	0	0	0	0.1431
0.1375	0	0.3219	0	0	0.9	0	0	0	0.122
0.1390625	0	0.3201	0	0	1	0	0	0	0.1021

**Tabla A-2:** Bifurcaciones de  $y_i$  cuando varia  $f$ 

$f$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$
0	0.546	0	0	0
0.025	0.4768	0	0	0
0.03125	0.4596	0	0	0
0.031640625	0.4585	0	0	0
0.031738281	0	0.4516	0	0
0.031787109	0	0.4469	0	0
0.05	0	0.4369	0	0
0.1	0	0.3966	0	0
0.125	0	0.3764	0	0
0.1375	0	0.3663	0	0
0.1390625	0	0.3651	0	0
0.13984375	0	0	0	0.363
0.140625	0	0	0	0.3628
0.14375	0	0	0	0.3621
0.15	0	0	0	0.3605
0.2	0	0	0	0.3483
0.3	0	0	0	0.3238
0.4	0	0	0	0.2994
0.5	0	0	0	0.2749
0.6	0	0	0	0.2505
0.7	0	0	0	0.226
0.8	0	0	0	0.2015
0.9	0	0	0	0.1771
1	0	0	0	0.1526

# Apéndice B

## Anexo B: Gráficas de las bifurcaciones

En este anexo se muestra las gráficas obtenidas por MATCONT, para las variaciones de los distintos parámetros, para todos los casos se obtuvieron solo dos tipos de bifurcaciones de Hopf (H) y Branch point (BP).

### B.1. Parámetro de bifurcación $\alpha$

El parámetro  $\alpha$  es un parámetro de crecimiento del genotipo en humanos, en el cual están implícitos factores como; tasa de inoculación entomológica, probabilidad de contagio y contacto humano - vector, factor de crecimiento del genotipo y la población de vectores.

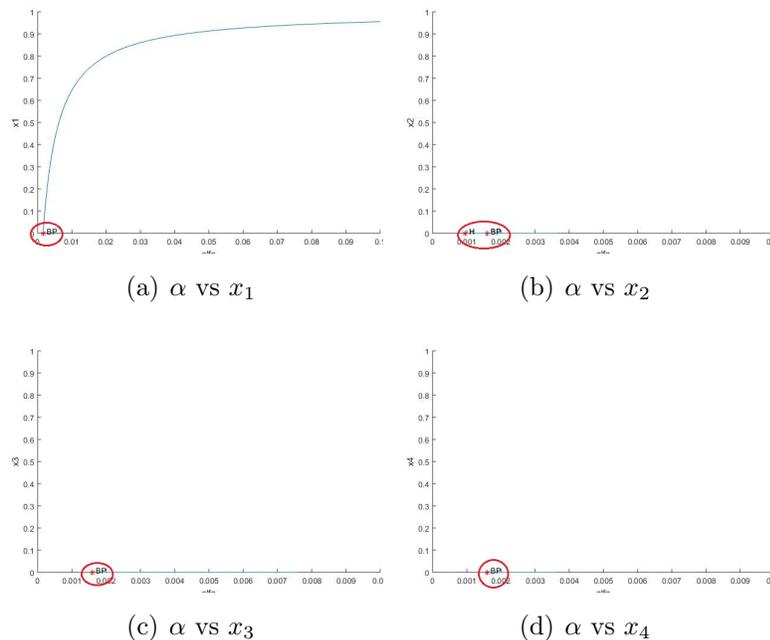
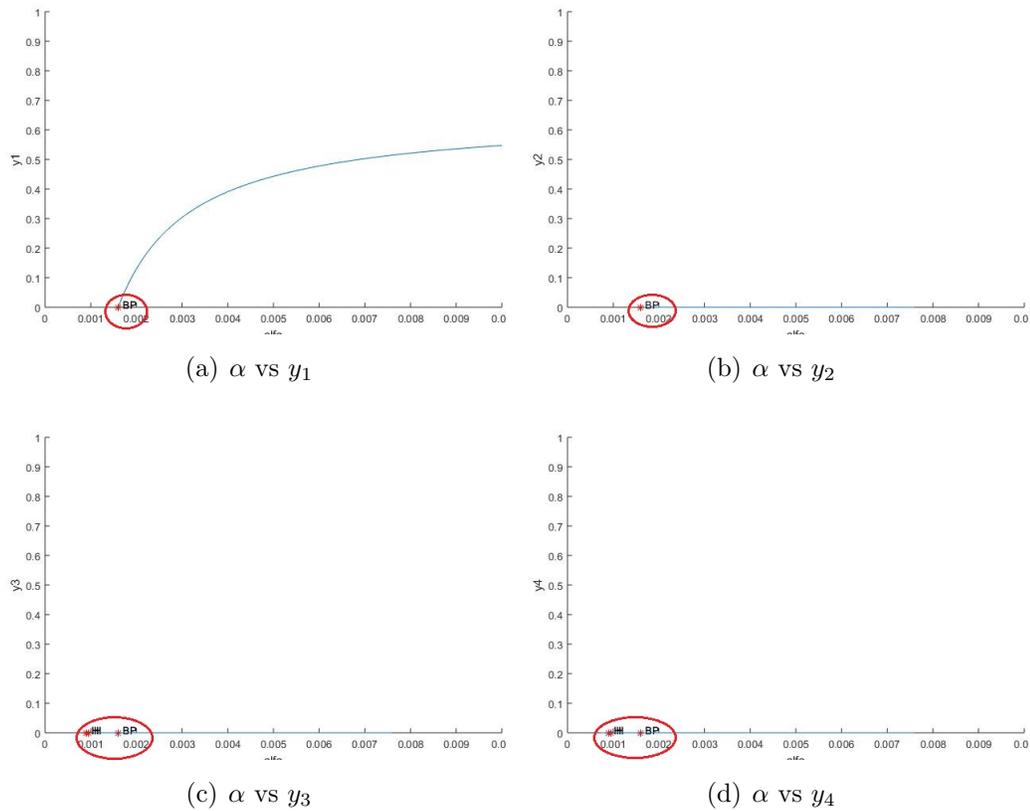


Figura B-1: Dinámica de las prevalencias  $x_i$  respecto a la bifurcación de  $\alpha$

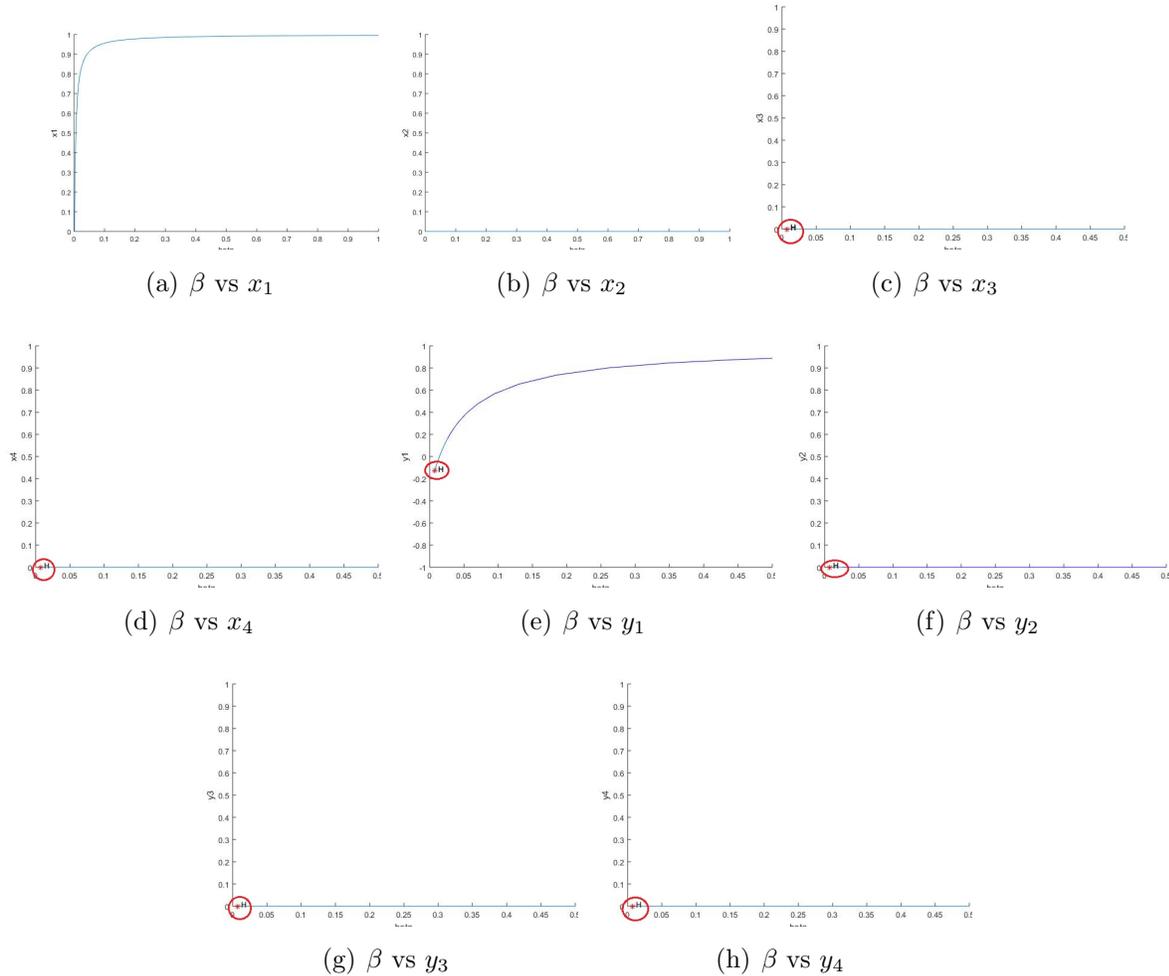


**Figura B-2:** Dinámica de las prevalencias  $x_i$ ,  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $\alpha$

Las bifurcaciones encontradas para este parámetro están cerca de 0.001 y 0.002.

## B.2. Parámetro de bifurcación $\beta$

El parámetro  $\beta$  es un parámetro de crecimiento del genotipo en vectores, el cual está compuesto por; tasa de inoculación entomológica, probabilidad de contagio y contacto vector-humano, factor de crecimiento del genotipo en humanos.

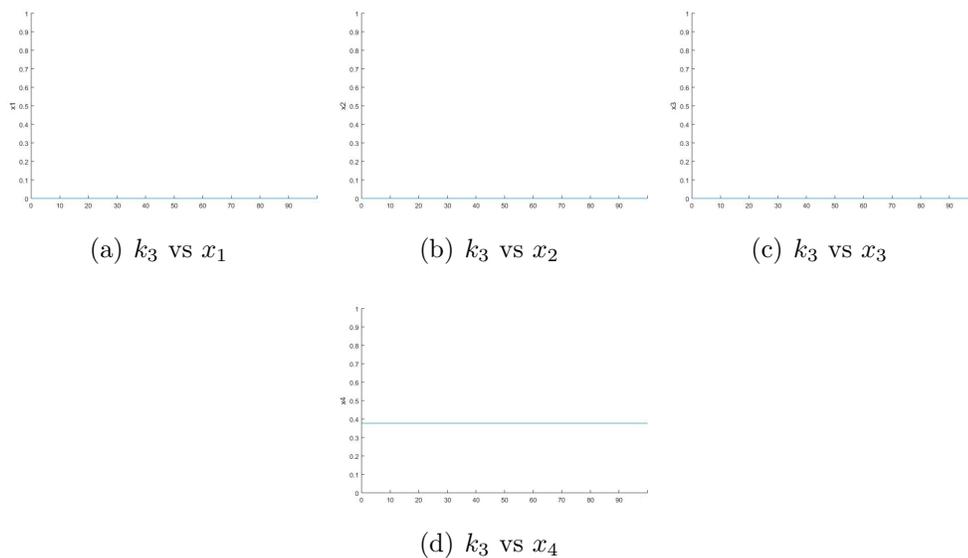


**Figura B-3:** Dinámica de las prevalencias  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $\beta$

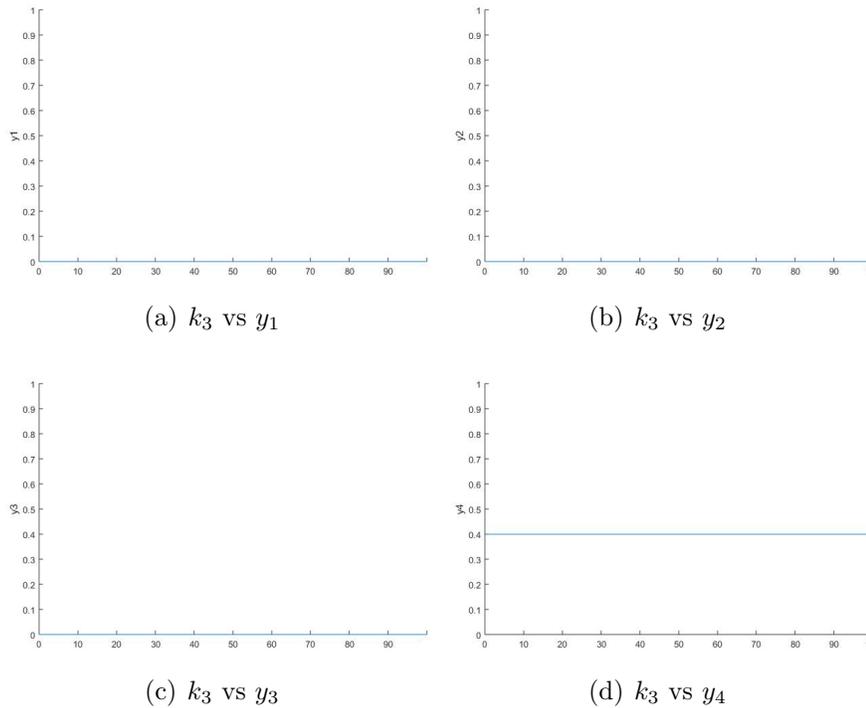
Para el parámetro  $\beta$  se encontró una bifurcación para el valor de 0.01.

### B.3. Parámetro de bifurcación mutaciones del parásito en humanos y vectores

Las mutaciones que se pueden producir en los genotipos inicialmente son deletéreas; es decir que no prevalecen en los hospederos, estos genes mutantes presentes en el parásito mueren antes de alcanzar la madurez sexual. Sin embargo, si el hospedero es sometido a algún cambio que altere el medio donde vive la cepa, la mutación puede sobrevivir. Las mutaciones se comportan de forma lineal, es decir que se usó una constante  $k_3$  que multiplicaba de forma lineal, todas las mutaciones en humanos. De la misma forma se usó la constante  $k_4$  como una constante de variación para las mutaciones en vectores



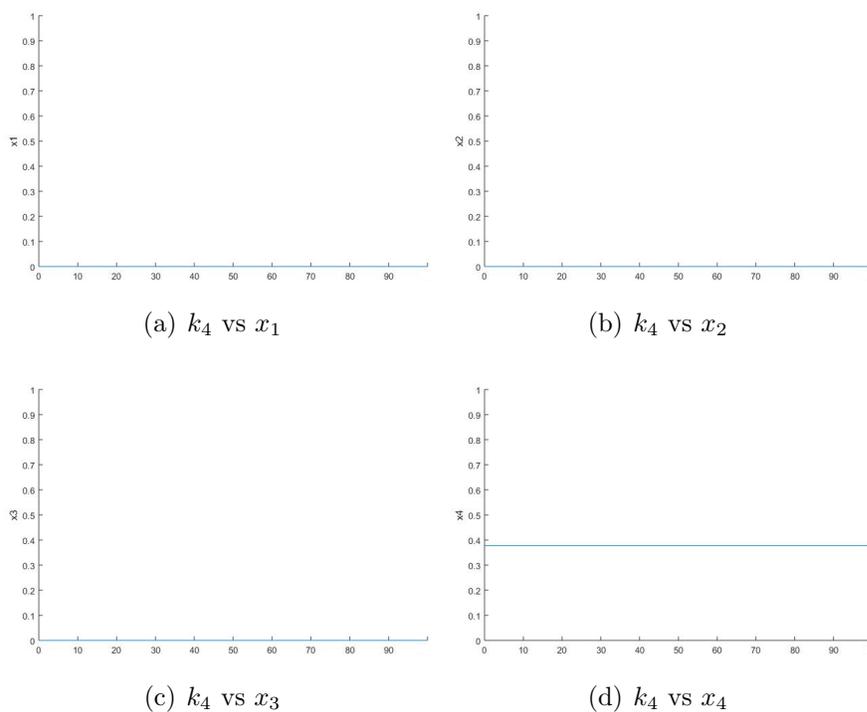
**Figura B-4:** Dinámica de las prevalencias  $x_i$  respecto a la bifurcación de  $k_3$



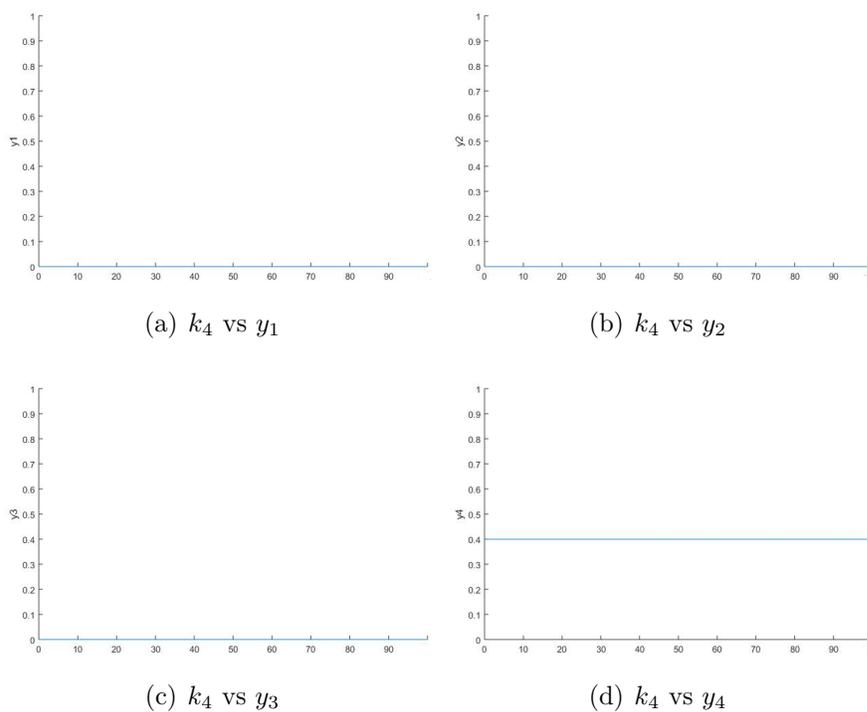
**Figura B-5:** Dinámica de las prevalencias  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $k_3$

## B.4. Parámetro de bifurcación recombinación en vectores

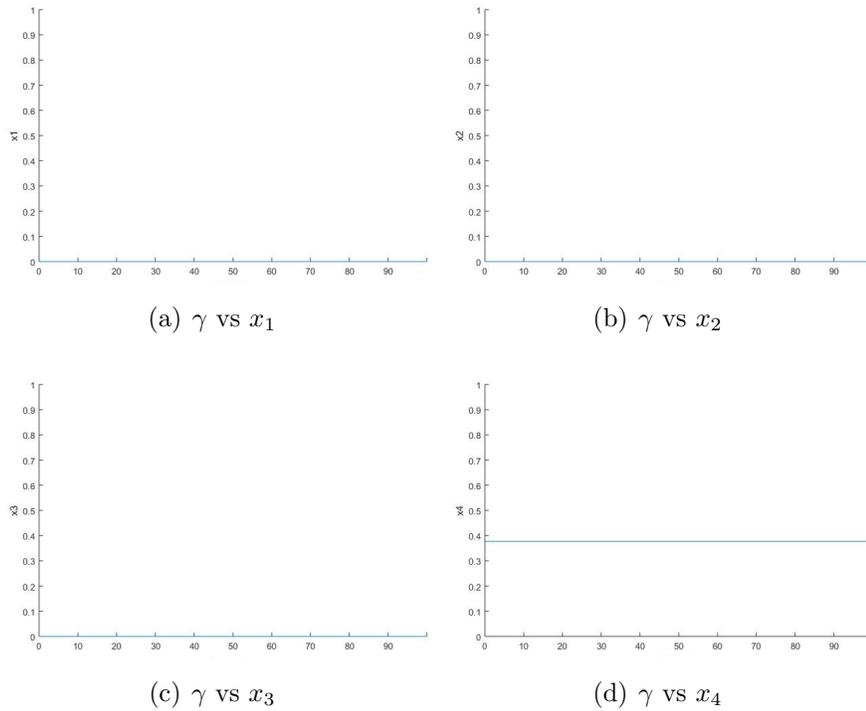
La recombinación genética es un proceso muy complicado, la probabilidad de que este fenómeno suceda es muy pequeña, en comparación con los valores que puede tomar los parámetros de mutación, este suceso solo puede ocurrir en algunas poblaciones, no con todos los genotipos se puede presentar recombinación.



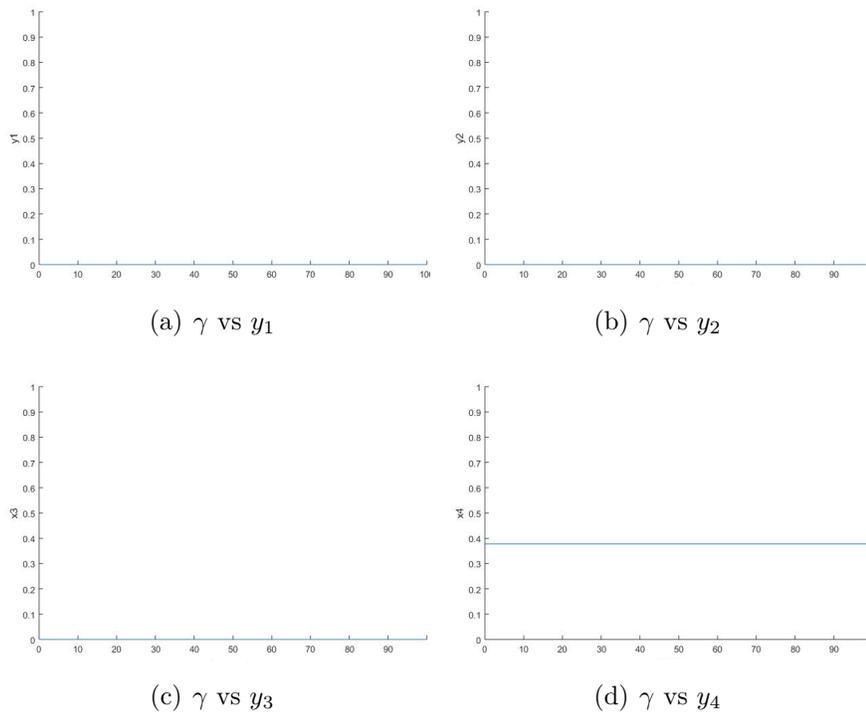
**Figura B-6:** Dinámica de las prevalencias  $x_i$   $y_i$  respecto a la bifurcación de  $k_4$



**Figura B-7:** Dinámica de las prevalencias  $x_i$   $y_i$  respecto a la bifurcación de  $k_4$



**Figura B-8:** Dinámica de las prevalencias  $x_i$  respecto a la bifurcación de  $\gamma$



**Figura B-9:** Dinámica de las prevalencias  $y_i$  respecto a la bifurcación de  $\gamma$

# Apéndice C

## Anexo C: Otros puntos de equilibrio

A continuación, se presentan los puntos de equilibrio encontrados en los cuatro experimentos de la sección 5.5.1 para los cuales no existe sentido biológico, por lo que no es necesario estudiar su estabilidad. Para cada uno de los 4 experimentos se encontraron 13 puntos que se encuentran en esta condición.

### C.1. Experimento 1

- $P_6 \approx 10^6[0, -0.0001, -0.0001, 0.0003, 0, -3.0414, 2.0236, -0.0203]^t$
- $P_7 \approx [0, 3.2863, 3.2500, -5.5871, 0, 36.3556, 35.9534, -77.4768]^t$
- $P_8 \approx [0, -3.7131, 9.9281, -5.4069, 0, -10.8529, 29.0655, -18.8418]^t$
- $P_9 \approx [0, 31.4461, -30.2740, -0.1449, 0, -619.3304, 627.0472, 4.5258]^t$
- $P_{10} \approx 10^3[0, -0.1325, 0.1710, -0.0375, 0, 3.1130, -3.1194, 0.0188]^t$
- $P_{11} \approx [0, 13.6913, -7.5896, -5.0093, 0, -82.7976, 46.1378, 41.0329]^t$
- $P_{12} \approx 10^4[0, 0.0001, 0.0000, -0.0000, 0, -6.8040, -7.0338, 0.0447]^t$
- $P_{13} \approx [-0.0385, 0.0406, -0.0013, 0.0003, 1.2542, -1.2648, 0.0424, -0.0134]^t$
- $P_{14} \approx 10^3[-0.0391, 0.0393, 0.0008, -0.0000, 1.3099, -1.2648, -0.0286, 0.0025]^t$
- $P_{15} \approx 10^3[0.4855, -0.1373, -0.3336, -0.0137, 4.1227, -1.2648, -2.8633, 0.0019]^t$
- $P_{16} \approx [0, 0, 6.4707, -5.5813, 0, 0, 32.8745, -34.7029]^t$
- $P_{17} \approx [0, -307.8163, 0, 280.6018, 0, 9.7046, 0, -8.6870]^t$
- $P_{18} \approx [32.2561, -32.3496, 0, 0.0756, 17.6060, -16.9363, 0, 0.0388]^t$

## C.2. Experimento 2

- $P_6 \approx [32.2273, -32.2185, 0, -0.0278, 17.5949, -16.8722, 0, -0.0143]^t$
- $P_7 \approx 10^3[0.5112, -0.1372, -0.3585, -0.0146, 4.2418, -1.2428, -3.0042, 0.0018]^t$
- $P_8 \approx 10^3[-0.0371+0.0001i, 0.0386+0.0002i, -0.0006-0.0003i, 0.0001+0.0000i, 1.2456-0.0071i, -1.2428 + 0.0000i, 0.0189 + 0.0091i, -0.0028 - 0.0020i]^t$
- $P_9 \approx 10^3[-0.0371-0.0001i, 0.0386-0.0002i, -0.0006+0.0003i, 0.0001-0.0000i, 1.2456+0.0071i, -1.2428 + 0.0000i, 0.0189 - 0.0091i, -0.0028 + 0.0020i]^t$
- $P_{10} \approx [0, -307.8070, 0, 280.6226, 0, 9.7134, 0, -8.69580]^t$
- $P_{11} \approx [0, 0, 6.4777, -5.5886, 0, 0, 32.8260, -34.6473]^t$
- $P_{12} \approx 10^6[0, -0.0001, -0.0001, 0.0003, 0, -3.0366, 2.0216, -0.0203]^t$
- $P_{13} \approx [0, 3.2946, 3.2495, -5.5950, 0, 36.4124, 35.9133, -77.4876]^t$
- $P_{14} \approx [0, -3.6877, 9.9105, -5.4146, 0, -10.7894, 29.0431, -18.8845]^t$
- $P_{15} \approx [0, 31.4175, -30.2456, -0.1448, 0, -619.9123, 627.6468, 4.5292]^t$
- $P_{16} \approx 10^3[0, -0.1325, 0.1712, -0.0376, 0, 3.1201, -3.1264, 0.0188]^t$
- $P_{17} \approx [0, 13.6921, -7.5830, -5.0167, 0, -82.7935, 46.0922, 41.0740]^t$
- $P_{18} \approx 10^4[0, 0.0001, 0.0000, -0.0000, 0, -6.8039, -7.0339, 0.0447]^t$

## C.3. Experimento 3

- $P_6 \approx [0.6765, 111.8411, 0, -113.6065, 0.4563, 72.3576, 0, -72.1741]^t$
- $P_7 \approx 10^4[0, -0.0150, 0.0017, 0.0134, 0, -1.9680, 1.9683, -0.0133]^t$
- $P_8 \approx [0, 13.9703, 0.0703, -13.8658, 0, 14.3179, 0.0720, -13.960]^t$
- $P_9 \approx 10^3[0, 0.0191, -0.0179, -0.0001, 0, 1.0445, 1.0704, 0.0070]^t$
- $P_{10} \approx 10^4[0, 0.0001, 0.0000, -0.0000, 0, -6.7344, -7.1179, 0.0442]^t$
- $P_{11} \approx 10^5[0, -0.0015, -0.0016, 0.0031, 0, 7.6793, -8.7091, 0.0512]^t$
- $P_{12} \approx 10^4[0, -0.0065, -0.0000, 0.0066, 0, -1.1830, -0.0001, 1.1731]^t$
- $P_{13} \approx [0, 0, -6.7487, 7.3764, 0, 0, -15.3211, 15.0572]^t$

- $P_{14} \approx 10^4[-0.0003, 0.0002, 0.0002, -0.0000, -4.1563, 1.4822, 1.8382, -0.0097]^t$
- $P_{15} \approx 10^4[-0.0174, -0.0149, 0.1329, -0.1006, 0.4147, 1.4822, -1.9055, 0.0099]^t$
- $P_{16} \approx 10^4[-0.0005, 0.0120, 0.0000, -0.0114, -0.0666, 1.4822, 0.0005, -1.4230]^t$
- $P_{17} \approx [0, -4.3314, 0, 4.6998, 0, -5.1540, 0, 5.4916, -8.6870]^t$
- $P_{18} \approx [0, 61.6320, -46.4569, -13.1637, 0, -51.3144, 38.8209, 13.9578]^t$

## C.4. Experimento 4

- $P_6 \approx [0.4477, 112.8898, 0, -114.4333, 0.3023, 73.1168, 0, -72.7797]^t$
- $P_7 \approx 10^4[0, -0.0150, 0.0019, 0.0132, 0, -1.9225, 1.9230, -0.0130]^t$
- $P_8 \approx [0, 14.1459, -0.0502, -13.9271, 0, 14.4238, -0.0512, -13.9403]^t$
- $P_9 \approx 10^3[0, 0.0190, -0.0179, -0.0001, 0, -1.0466, 1.0726, 0.0070]^t$
- $P_{10} \approx [0, 62.0665, -46.8232, -13.2218, 0, -51.2933, 38.8372, 13.9170]^t$
- $P_{11} \approx 10^4[0, 0.0001, 0.0000, -0.0000, 0, -6.7341, -7.1183, 0.0441]^t$
- $P_{12} \approx 10^5[0, -0.0015, -0.0016, 0.0031, 0, 7.8783, -8.9644, 0.0525]^t$
- $P_{13} \approx 10^4[0, -0.0061, -0.0000, 0.0062, 0, -1.1212, -0.0001, 1.1111]^t$
- $P_{14} \approx [0, 0, -6.7642, 7.3977, 0, 0, -15.6379, 15.3508]^t$
- $P_{15} \approx 10^4[-0.0003, 0.0002, 0.0002, -0.0000, -4.1816, 1.4900, 1.8474, -0.0098]^t$
- $P_{16} \approx 10^4[-0.0181, -0.0149, 0.1373, -0.1043, 0.4222, 1.4900, -1.9208, 0.0099]^t$
- $P_{17} \approx 10^4[-0.0005, 0.0121, 0.0000, -0.0114, -0.0691, 1.4900, 0.0005, -1.4282]^t$
- $P_{18} \approx [0, 28.4432, 0, -28.4356, 0, 26.4053, 0, -25.9222]^t$

# Bibliografía

- [1] *Ciclo de Ross*. En: <http://www.historiadelamedicina.org/ross.htm>.
- [2] ALLIGOOD, K. ; SAUER, T. ; YORKE, J. ; CRAWFORD, J.: *Chaos: an introduction to dynamical systems*. AIP, (1997).
- [3] ANDERSON, R. ; MAY, R. ; ANDERSON, B.: *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Vol. 28. Wiley Online Library, (1992).
- [4] AUSTIN, D. ; KRISTINSSON, K. ; ANDERSON, R.: The Relationship between the Volume of Antimicrobial Consumption in Human Communities and the Frequency of Resistance. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (1999), Nr. 3, p. 1152–1156. – ISSN 00278424.
- [5] BIOENCICLOPEDIA. *Los protistas*. En :<http://iesicaria.xtec.cat/ DCN/BiologiaCurtis/ SeccionJulio> (2015).
- [6] BONHOEFFER, S. ; LIPSITCH, M. ; R., Bruce: Evaluating Treatment Protocols to Prevent Antibiotic Resistance. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (1997), Nr. 22, p. 12106–12111. – ISSN 00278424.
- [7] BURKE, D. *Malaria*. En :<http://www.healthline.com/health/malaria/Overview1>. Diciembre (2015).
- [8] CAÑON, M.: *Modelamiento matemático de las mutaciones del parásito plasmodium falciparum relacionadas con la resistencia a los medicamentos considerando las condiciones de transmisión*, Universidad Nacional de Colombia, Tesis de maestría, (2015).
- [9] DONDORP, A. ; YEUNG, S.: Artemisinin resistance: current status and scenarios for containment. En: *Nature* 8 (2010), Abril, p. 273–282.
- [10] FILIPE, J. ; RILEY, E. ; DRAKELEY, C. ; SUTHERLAND, C. ; GHANI, A.: Determination of the processes driving the acquisition of immunity to malaria using a mathematical transmission model. En: *Plos Comput Biol* 3 (2007), Nr. 12.
- [11] HASTINGS, I. ; WATKINS, W.: Intensity of malaria transmission and the evolution of drug resistance. En: *Acta tropica* 94 (2005), Nr. 3, p. 218–229

- [12] HIRSCH, M. ; SMALE, S. ; DEVANEY, R.: *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos*. Academic press, (2012)
- [13] HUI, C.: Carrying capacity, population equilibrium, and environment's maximal load. En: *Elservier* 192 (2006), Febrero, p. 317–320.
- [14] INFO-FARMA. *Ciclo biológico del Plasmodium*. En: <http://fundacionio.org/viajar/enfermedades/malaria/cicloJulio> (2015).
- [15] INS LIBBIQ UN. *Plasmodium falciparum*. En: <http://www.unal.edu.co/ins-libbiqUN/modelo2.html>. Junio (2013).
- [16] KERMACK, W. ; MCKENDRICK, A.: A contribution to the mathematical theory of epidemics. In Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences. En: *The Royal Society* 115 (1927), Agosto, Nr. 772, p. 700–721.
- [17] KLEIN, E. ; SMITH, D.: Clinically immune hosts as a refuge for drug-sensitive malaria parasites. En: *Malaria Journal* 7 (2008), Abril, Nr. 67, p. 1–9.
- [18] KOELLA, J.: On the use of mathematical models of malaria transmission. En: *Acta tropica* 49 (1991), Nr. 1, p. 1–25.
- [19] LEVIN, B. ; BONTEN, M.: Cycling Antibiotics May Not Be Good for Your Health. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (2004), Nr. 36, p. 13101–13102. – ISSN 00278424.
- [20] LIPSITCH, M. ; BERGSTROM, C. ; LEVIN, B.: The Epidemiology of Antibiotic Resistance in Hospitals: Paradoxes and Prescriptions. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (2000), Nr. 4, p. 1938–1943. – ISSN 00278424.
- [21] LOZOVSKY, E. ; CHOOKAJORN, T. ; BROWN, K. ; IMWONG, M. ; SHAW, P. ; KAMCHONWONGPAISAN, S. ; NEAFSEY, D. ; WEINREICH, D.: Stepwise acquisition of pyrimethamine resistance in the malaria parasite. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (2009), Nr. 29, p. 1225–1230.
- [22] LÓPEZ, J. *Ciclo de vida del parásito de la malaria*. En: <http://www.infofarmacia.com/microbiologia/ciclo-vital-del-parasito-de-la-malaria>. Febrero (2012).
- [23] MACKINNON, M.: Drug resistance models for malaria. En: *Elservier* (2005), Nr. 94, p. 207–217.
- [24] MANDAL, R. ; SINHA, S.: Mathematical Model of Malaria-a review. En: *Malaria Journal* (2011)

- [25] MAY, R. ; ANDERSON, R. ; OTHERS.: Population biology of infectious diseases: Part I. En: *Nature* 280 (1979), Nr. 5722, p. 455–461.
- [26] MURRAY, J.: *Mathematical biology: spatial models and biomedical applications*. Springer, (2003).
- [27] NOWAK, M.: *Evolutionary Dinamics*. Harvard College, (2006).
- [28] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Resistencia a los antimicrobianos, Nota descriptiva Nr. 194*. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>. Mayo (2013).
- [29] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Paludismo*. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/es/>. Abril (2016).
- [30] PEÑA, R.: Selecting Against Antibiotic-Resistant Pathogens: Optimal Treatments in the Presence of Commensal Bacteria. En: *Bull Math Biol* 74 (2012), Enero, p. 1–9.
- [31] RAMÍREZ, A.: *Modelamiento y simulación de la dinámica epidemologica de la malaria para la evaluación de estrategia de control en vectores*, Universidad Nacional de Colombia, Tesis de maestría, (2011).
- [32] ROSS, R.: *The prevention of malaria*. John Murray; London, (1911).
- [33] SEYDEL, R.: *Practical bifurcation and stability analysis*. Vol. 5. Springer Science & Business Media, (2009).
- [34] SIBLEY, C. ; RINGWALD, P.: A database of antimalarial drug resistance. En: *Malaria journal* 5 (2006), Nr. 1, p. 1–9.
- [35] SMITH, D. ; DUSHOFF, J. ; SNOW, S.: The entomological inoculation rate and *Plasmodium falciparum* infection in African children. En: *Nature* 438 (2005), Noviembre, p. 492–497.
- [36] SMITH, D. ; ELLIS, M. ; ROBERT, W. ; SNOW, S.: Revisiting the Basic Reproductive Number for Malaria and Its Implications for Malaria Control. En: *Plos Biology* (2008), Nr. 400-409.
- [37] SMITH, T. ; MAIRE, N. ; ROSS, A. ; PENNY, M. ; CHITNIS, N. ; SCHAPIRA, A. ; STUDER, A. ; GENTON, B. ; LENGELER, C. ; TEDIOSI, F. ; OTHERS.: Towards a comprehensive simulation model of malaria epidemiology and control. En: *Parasitology* 135 (2008), Nr. 13, p. 1507–1516.
- [38] UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. *Funciones continuas*. <http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/2001005/lecciones/cap3/cap3lec2.pd>. mayo (2001).

- 
- [39] WEBB, G. ; D'AGATA, E. ; MAGAL, P. ; RUAN, S. ; FALKOW, S.: A Model of Antibiotic-Resistant Bacterial Epidemics in Hospitals. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (2005), Nr. 37, p. 13343–13348. – ISSN 00278424.
- [40] WHITE, N.: Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. En: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 354 (1999), Nr. 1384, p. 739–749.
- [41] WIGGINS, S.: *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos*. Springer, (2000).
- [42] YURI, K.: *Elements of applied Bifurcation theory*. Vol. 112. Springer-Verlag, (1991).