



SMR.478 - 39

## **THIRD AUTUMN COURSE ON MATHEMATICAL ECOLOGY**

**(29 October - 16 November 1990)**

---

### **"Modelos de la Propagacion de Enfermedades Infecciosas"**

#### **C. CASTILLO-CHAVEZ**

Cornell University  
Centre for Applied Mathematics  
Biometrics Unit  
Ithaca, NY 14853-7801  
U.S.A.

#### **F. BRAUER**

University of Wisconsin  
Department of Mathematics  
Madison, Wisconsin 53706  
U.S.A.

---

**These are preliminary lecture notes, intended only for distribution to participants.**

Draft of a Book for the  
Organization of American States  
(Bibliography & graphs missing)

MODELOS DE LA PROPAGACION DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Authors:

Fred Brauer  
Dept. of Math.  
University of Wisconsin  
Madison, Wis 53706  
U.S.A.

Carlos Castillo-Chavez  
Biometrics Unit  
332 Warren Hall  
Ithaca, NY 14853-7801  
U.S.A.

E-mail (Bitnet)  
P56Y@CORNELL

## PREFACIO

El propósito de esta monografía es dual. Proveemos una introducción elemental a la epidemiología matemática y un bosquejo parcial de avances recientes, en esta area de la biología teórica. Los primeros cinco capítulos cubren aspectos fundamenatales en la modelación y el análisis matemático de procesos epidemiológicos a nivel poblacional. El capítulo seis cubre, a nivel elemental, modelos epidemiológicos con población variable los cuáles han despertado gran interés teórico. En la actualidad hay mucha actividad teórica sobre este tipo de modelos. El capítulo siete discute modelos para la transmisión del paludismo. Este tipo de modelos son de inmensa tradición histórica, ya que a través de su formulación y análisis se crearon las bases de la epidemiología teórica a nivel poblacional. La dinámica del paludismo es una fuente constante de inspiración para biólogos teóricos y biomatemáticos. El capítulo ocho aplica la teoría desarrollada en los primeros seis capítulos en la formulación y el análisis de modelos teóricos para la propagación del SIDA en poblaciones homosexuales. Los capítulos nueve y diez estan íntimamente relacionados. El capítulo nueve introduce un modelo bastante general para la propagación de la gonorrea en poblaciones heterosexuales con sistema de apareamientos arbitrarios, mientras que el capítulo diez presenta un sistema axiomático para la descripción de estos sistemas de apareamiento. Una formula que describe los sistemas de apareamiento como perturbaciones arbitrarias de formas de apareamientos al azar es derivada en el capítulo

diez. Estas perturbaciones son función de las preferencias de apareamiento de los individuos de los grupos bajo consideración, y por consiguiente, dependen de varios factores incluyendo la raza, el nivel socioeconómico, la edad, etc. El estudio de sistemas de apareamiento y su aplicación a procesos epidemiológicos es una de las áreas de investigación más activa en la epidemiología matemática en la actualidad. El último capítulo (el once) presenta resultados analíticos recientes de modelos matemáticos para la propagación sexual del SIDA que incorporan infectividad variable, es decir, la infectividad como función de la duración de la infección. En el Epílogo discutimos brevemente direcciones de investigación prometedoras y proveemos nuestro punto de vista de la importancia de los modelos matemáticos en la biología teórica. Los puntos de vista presentados en esta monografía son los de los autores (y aún ellos no están de acuerdo totalmente) y la selección del material es totalmente basada en nuestros intereses personales. Obviamente aún en una monografía de no más de cien páginas no se pueden cubrir con profundidad los tópicos seleccionados, y aquí, hemos tratado de disminuir el impacto de esta decisión con la inclusión de una bibliografía bastante amplia (pero de ninguna manera completa).

Parte de la investigación en la que se basa esta monografía fue realizada con el apoyo financiero parcial proveído por la National Science Foundation de los EEUU (DMS-8906580), el Instituto Nacional de la Salud de los EEUU (R01 A129178-01), y del Hatch Project (NYC 151-409) del Departamento de Agricultura de los EEUU otorgados a Carlos Castillo-

Chavez. Los autores le agradecen a Carlos Castillo-Cruz y a Debra A. Castillo por su ayuda con con la redacción en español. El candidato al doctorado en matemáticas aplicadas, Jorge X. Velasco Hernández nos proveyó con comentarios en *todas* las secciones de este libro y nos ayudó a mejorar el estilo, la presentación, y el contenido de este libro. Sin su ayuda no nos hubiese sido posible completar este manuscrito.

La completación de esta monografía y de la investigación que C-C ha conducido en modelos epidemiológicos para la propagación del SIDA y en sistemas de apareamiento en los últimos cuatro años no se habría llevado a cabo sin el apoyo, ayuda y cariño de Debra A. Castillo.

**CAPITULO UNO**  
**INTRODUCCION**

Consideremos una población en la cuál un número reducido de sus miembros padece alguna enfermedad infecciosa que se puede transmitir a la población. El objetivo que perseguimos ahora es el de determinar que proporción de la población total será infectada y por cuanto tiempo a través de un modelo matemático que incorpora en su estructura los mecanismos de transmisión que suponemos importantes para el caso. Iniciamos la formulación del modelo al dividir a la población en tres subclases que serán designadas con las letras S, I y R.  $S(t)$  denotará al número de individuos susceptibles de contraer la enfermedad,  $I(t)$  al número de individuos capaces de transmitirla, es decir, individuos infecciosos, y  $R(t)$  al número de individuos que han perdido la posibilidad de ser infectados, ya sea por haber sido convenientemente aislados del resto o inmunizados o por haber fallecido debido a la enfermedad.  $R(t)$  es pues el número de individuos removidos o retirados de la población al tiempo  $t$ . Aunque los factores por los cuales un individuo entra a este último compartimiento son muy diferentes desde un punto de vista epidemiológico, todos son equivalentes en nuestra modelación debido a que individuos en  $R(t)$  se caracterizan por no contribuir a la posterior transmisión de la enfermedad.

Uno de los primeros modelos elaborados para tratar de explicar los rápidos cambios (incrementos y decrementos) en los casos de enfermos durante brotes epidémicos, fue propuesto por Kermack y MacKendrick en

1927. Ejemplos sobresalientes de epidemias que motivaron el desarrollo de este tipo de modelos incluyen la Gran Epidemia de la Peste en Londres (1665-1666), la epidemia de cólera en la misma ciudad (1865) y la epidemia de peste en Bombay (1906). El modelo en cuestión es el siguiente (' denota la derivada con respecto al tiempo)

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S I, \\ I' &= \beta S I - \frac{1}{\tau}I, \\ R' &= \frac{1}{\tau}I, \end{aligned}$$

y está basado en las siguientes tres suposiciones:

- (i) Todas las muertes son causadas por la enfermedad, es decir, la mortalidad por causas naturales durante la epidemia se considera insignificante. También se supone que durante el transcurso de la epidemia la tasa neta de crecimiento es cero. [Esta suposición implica la relación  $(S + I + R)' = 0$ , de donde se sigue que el tamaño total de la población es constante puesto que los individuos que murieron debido a la enfermedad siguen siendo contados como miembros de la población. Esta hipótesis es razonable para epidemias de corta duración.]
- (ii) La transmisión de la enfermedad se supone regida por la ley de acción de masas entre infectados y susceptibles, siendo la tasa de nuevas infecciones proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infectados. [Esta suposición es reflejada en los términos  $-\beta SI$  y  $\beta SI$  en las ecuaciones para  $S'$  en  $I'$  respectivamente, donde  $\beta SI$  es el número de miembros que pasa de la clase susceptible a la infectada.]
- (iii) La tasa de remoción de individuos infectados es constante e igual a  $\frac{1}{\tau}$ ; es decir una fracción  $\frac{1}{\tau}$  de miembros infectados pasa a la clase de removidos por unidad de tiempo.

Del modelo anterior, Kermack y MacKendrick (1927) derivaron un teorema umbral que demuestra la existencia de una constante adimensional llamada el número de contacto o número reproductivo, cuya magnitud determina si la enfermedad es abatida, es decir, el número de individuos infectados decrece monótonicamente a cero, o si se produce un brote epidémico, es decir, el número de enfermos crece a un máximo y después decrece a cero. La mayoría de los modelos epidemiológicos que han sido estudiados exhiben un fenómeno umbral.

Como  $S + I + R$  es constante, podemos dividir cada una de las variables dependientes de nuestro modelo por el tamaño total de la población  $K$ , y obtener que  $\frac{S}{K} + \frac{I}{K} + \frac{R}{K} = 1$ . Abusando de nuestra notación, designaremos a estas nuevas variables  $\frac{S}{K}$ ,  $\frac{I}{K}$ , y  $\frac{R}{K}$  con los mismos símbolos  $S$ ,  $I$ , y  $R$ , ya que de esta forma podemos escribir  $S + I + R = 1$ . Luego podemos substituir  $R = 1 - S - I$  en el sistema anterior y obtener un par de ecuaciones diferenciales ordinarias equivalentes:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S I \\ I' &= \beta S I - \frac{1}{\tau} I \end{aligned}$$

De aquí podemos deducir que  $S' < 0$  e  $I' < 0$  para toda  $t$  si y solamente si  $S < \frac{1}{\beta\tau}$ . Esto implica que si  $S(0) < \frac{1}{\beta\tau}$  entonces  $I' < 0$  para toda  $t$  y la infección desaparecerá, pero si  $S(0) > \frac{1}{\beta\tau}$  entonces  $I' > 0$  sólo mientras  $S$  decrece hacia el valor  $\frac{1}{\beta\tau}$ , después de lo cual  $I'$  será negativa. Si ahora suponemos que un número pequeño de individuos infecciosos es introducido en una población únicamente compuesta por individuos susceptibles en el tiempo  $t = 0$ , es decir  $I(0) = \epsilon > 0$ ,  $R(0) = 0$ ,  $S(0) = 1 - \epsilon \approx 1$ , entonces

es posible demostrar que el número reproductivo está dado por

$$\mathfrak{R}_0 = \beta \tau 1.$$

Luego, a partir de las relaciones derivadas en el párrafo anterior, si  $\mathfrak{R}_0 < 1$  la infección es eliminada y si  $\mathfrak{R}_0 > 1$  se produce un brote epidémico. Éste en esencia es el contenido del teorema umbral de Kermack y MacKenrick (1927).

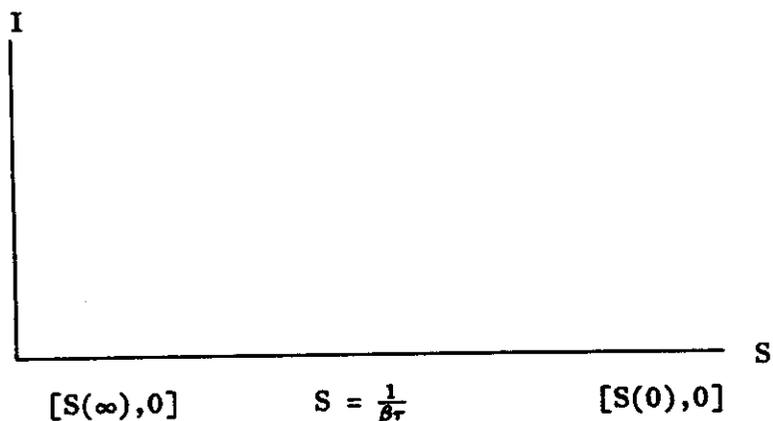
Un análisis cualitativo del sistema de ecuaciones diferenciales muestra que los puntos de equilibrio  $(S_\infty, I_\infty)$  son soluciones del sistema algebraico  $S_\infty I_\infty = 0$ ,  $I_\infty(\beta S_\infty - \frac{1}{\tau}) = 0$ . Por lo tanto, hay una línea de puntos de equilibrio  $(S_\infty, 0)$  para  $S_\infty$  arbitrario,  $0 < S_\infty < 1$ . Al linearizar en la vecindad de un punto de equilibrio de la forma  $(S_\infty, 0)$  obtenemos

$$\begin{aligned} u' &= -\beta S_\infty v, \\ v' &= (\beta S_\infty - \frac{1}{\tau}) v, \end{aligned}$$

con Jacobiano

$$\begin{bmatrix} 0 & -\beta S_\infty \\ 0 & \beta S_\infty - \frac{1}{\tau} \end{bmatrix}.$$

Los valores propios de esta matriz son entonces 0 y  $\beta S_\infty - \frac{1}{\tau}$ , lo que indica que el sistema linearizado no proporciona información útil sobre el comportamiento cualitativo del sistema (el valor propio cero significa que la linearización es inútil para el análisis del sistema.) Sin embargo, no es difícil deducir que el diagrama de fase del sistema es



Los valores límites  $S(\infty)$  de cada órbita dependen del valor inicial  $S(0) > 0$ , aunque  $S(\infty) > 0$  para todo  $S(0)$ . Esto significa que aún en un brote epidémico no todos los miembros de la población llegan a ser infectados, lo cual concuerda con la información médica registrada para muchas epidemias. No es difícil demostrar que una órbita que conecta el punto  $(S(0), 0)$  con el punto  $(S(\infty), 0)$  satisface la relación

$$S(\infty) - \frac{1}{\beta r} \ln S(\infty) = S(0) - \frac{1}{\beta r} \ln S(0) .$$

Para ver esto, observemos que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left[ S + I - \frac{1}{\beta r} \ln S \right] &= S' + I' - \frac{1}{\beta r} \frac{S'}{S} \\ &= S' \left[ 1 - \frac{1}{\beta r S} \right] + I' \\ &= -\beta S I \left[ 1 - \frac{1}{\beta r S} \right] + I' \\ &= -\beta S I + \frac{1}{r} I + I' = 0 . \end{aligned}$$

Por lo tanto  $S(t) + I(t) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(t)$  es constante y necesariamente

$$S(\infty) + I(\infty) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(\infty) = S(0) + I(0) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(0) .$$

Y como  $I(\infty) = I(0) = 0$ , se sigue que

$$S(\infty) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(\infty) = S(0) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(0) .$$

La tasa de contacto  $\beta$  en el modelo que estamos considerando depende de la enfermedad particular que se estudia y puede también depender de factores sociales y de comportamiento. En general es difícil estimar  $\beta$ , o equivalentemente  $\mathfrak{R}_0$ , de una forma directa. Sin embargo la relación obtenida arriba nos proporciona un manera de calcular  $\beta\tau$  a partir del conocimiento de  $S(0)$  y  $S(\infty)$ . Por ejemplo, supongamos que un brote de influenza ha sido reportado con  $S(0) = 0.911$ , y  $S(\infty) = 0.513$ . A partir de la relación

$$S(0) - S(\infty) = \frac{1}{\beta\tau} [\ln S(0) - \ln S(\infty)] = \frac{1}{\beta\tau} \ln \frac{S(\infty)}{S(0)} ,$$

derivamos

$$\beta \tau = \frac{\ln \frac{S(0)}{S(\infty)}}{S(0) - S(\infty)} ,$$

y al substituir los valores de  $S(0)$  y  $S(\infty)$  tenemos que  $\beta\tau = 1.44$ .

El criterio  $\mathfrak{R}_0 > 1$  puede interpretarse en términos epidemiológicos como el requisito de que la densidad de población susceptible exceda un umbral crítico  $K_T$ , con

$$K_T = \frac{1}{\beta\tau} ,$$

para que se produzca un brote epidémico.

En los estudios hechos para la epidemia europea de rabia en zorros, la evidencia indica una densidad de población crítica de aproximadamente 1 zorro/km<sup>2</sup>; la rabia no prolifera en regiones más escasamente pobladas. Este dato conjuntamente con la esperanza promedio de vida de 5 días estimado para zorros rabiosos proporciona el valor de 72 km<sup>2</sup>/año para  $\beta$ .

Para erradicar una infección, es necesario reducir el número de contacto (o reproductivo)  $\mathfrak{R}_0$  por debajo de 1. Esto se logra algunas veces a través de programas de inmunización los cuales tienen el efecto de transferir miembros de la clase susceptible S, a la clase de los removidos R, reduciendo, por lo tanto,  $K_T$ . El efecto de inmunizar una fracción p de la población susceptible total antes de la introducción de la enfermedad es equivalente a reemplazar K (en este caso K = 1) por K(1 - p), y por lo tanto se cambia, el número contacto  $\mathfrak{R}_0 = \beta\tau$  por  $\beta\tau(1 - p)$ . La condición  $\beta\tau(1 - p) < 1$  implica  $1 - p < \frac{1}{\beta\tau} = \frac{1}{\mathfrak{R}_0}$  o  $p > 1 - \frac{1}{\mathfrak{R}_0}$ . Una población se dice tener *inmunidad de grupo* si una fracción considerable de la misma ha sido inmunizada para asegurar que la enfermedad no se propagará si se introduce un caso infeccioso. La única enfermedad para la cual este objetivo ha sido alcanzado a nivel mundial es la viruela. Para el sarampión, datos epidemiológicos en los EEUU indican que para poblaciones rurales,  $\mathfrak{R}_0$  fluctua entre 5.4 a 6.3, requiriéndose entonces la vacuna del 81.5% al 84.1% de la misma población para alcanzar inmunidad de grupo. En áreas urbanas,  $\mathfrak{R}_0$  se halla entre 8.3 y 13.0, requiriéndose la vacuna del 88% al 92.3% de la población para lograr un efecto similar. En Gran Bertaña, el número reproductivo varía entre 12.5 y 16.3 requiriéndose entonces la

vacuna del 92% al 94% de la población. Como la eficacia de la vacuna para el sarampión en niños de 15 meses de edad es aproximadamente del 95%, es prácticamente imposible lograr inmunidad de grupo para esta enfermedad. El valor de  $R_0$  para la viruela fue relativamente bajo comparado con el del sarampión y requirió una inmunización del orden del 80%. La gravedad que este padecimiento puede alcanzar determinó que la comunidad internacional pusiera en práctica un programa intensivo de vacuna a nivel mundial para obtener este nivel de inmunización. La Organización Mundial de la Salud ha establecido programas de vacuna similares con el objetivo de eliminar la poliomielitis.

**CAPITULO DOS**  
**MODELOS DE COMPARTIMIENTOS**

El modelo de Kermack y McKendrick considerado anteriormente es un ejemplo de un modelo simple en el cual la población se divide en distintos compartimientos y se describe el flujo de individuos entre estos compartimientos. En esta monografía estudiaremos algunos otros modelos de compartimientos, al confinarnos principalmente al estudio cualitativo de los mismos. El conocimiento obtenido a partir de estos modelos simples es útil en la descripción de propiedades generales de las enfermedades analizadas y en el estudio de los efectos posibles de programas para su control y administración. Es también posible formular modelos complejos con suposiciones más detalladas que incorporen estructuras adecuadas para una enfermedad o situación particular. Por ejemplo, cada compartimiento puede ser subdividido para describir situaciones en las cuales subclases diferentes del mismo compartimiento poseen diferentes tasas de transmisión que pueden depender, a su vez, de diferentes patrones de comportamiento, como en el caso de enfermedades sexualmente transmitidas, o de la estructura de edades, o de las variaciones debidas al cambios climatológicos y estacionales, o de las escalas temporales y espaciales en las que se desarrolla la enfermedad, etc. Modelos más complejos incorporan un número mayor de parámetros, y requieren por lo tanto, más información, y más datos para su validación y evaluación. Es por esto que en muchas ocasiones estos modelos pueden dar predicciones cuantitativas más específicas.

El modelo de Kermack y MacKendrick es clasificado como un modelo del tipo S - I - R debido a que las transiciones por las cuales un individuo de

la población pasa son de susceptible a infeccioso, y de este a removido, debido a la recuperación o cura con completa inmunidad del individuo en cuestión (como en el caso del sarampión) o debido a la muerte (como en el caso de la rabia y muchas otras zoonosis). Otro tipo de modelos son los llamados S - I - S, en los cuales un individuo infeccioso retorna a la clase susceptible debido a que la enfermedad no confiere inmunidad definitiva. Tales modelos son adecuados para la mayoría de las enfermedades transmitidas por bacterias o parásitos intestinales, y para la mayoría de las enfermedades venereas, incluyendo a la gonorrea, pero no enfermedades fatales como el SIDA. Este último tipo de infecciones ha recibido en los últimos años gran atención, por razones obvias, y sigue siendo objeto de estudio minucioso. En la segunda parte de estas notas se discutirán algunos de los modelos más recientes para la transmisión del SIDA.

El modelo más simple del tipo S - I - S se debe también a Kermack y MacKendrick (1932) y consiste de un sistema bidimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias, explícitamente:

$$S' = -\beta S I + \frac{1}{\tau} I$$

$$I' = \beta S I - \frac{1}{\tau} I .$$

Este modelo difiere del modelo S - I - R solamente en que los miembros infecciosos regresan a la clase S con una tasa  $\frac{1}{\tau} I$  en lugar de pasar a la clase R. Una vez más, el tamaño de la población total es constante e igual a K. Como lo hicimos en el modelo SIR analizado en la sección anterior, podemos normalizar las variables dependientes al dividir las por

K para obtener  $S + I = 1$ . Sin embargo esta vez no efectuaremos esta normalización. Dicho lo anterior, podemos usar la relación  $I = K - S$  para reducir el modelo a la ecuación simple

$$S' = (K - S)(-\beta S + \frac{1}{\beta r}) .$$

Esta ecuación posee dos puntos de equilibrio:  $S = K$  y  $S = \frac{1}{\beta r}$ . Si  $\frac{1}{\beta r} < K$ , o  $\beta r K > 1$ , estos dos puntos de equilibrio se encuentran en el intervalo  $0 < S < K$ , pero si  $\frac{1}{\beta r} > K$ , o  $\beta r K < 1$ , solamente el punto de equilibrio  $S = K$  tiene significado biológico. La cantidad umbral  $\beta r K$  otra vez distingue entre dos comportamientos cualitativamente diferentes. Sin embargo las alternativas de comportamiento cualitativo son distintas del modelo S - I - R.

Se obtiene la linealización de la ecuación alrededor del punto de equilibrio  $S = K$  (o  $I = 0$ ) con la ayuda del cambio de variable  $u = K - S$ , y se da por

$$u' = (\beta K - \frac{1}{\beta r})u .$$

Por lo tanto, cualquiera de estos dos puntos de equilibrio es asintóticamente estable si  $\beta K - \frac{1}{\beta r} < 0$  o si  $\beta r K < 1$ , e inestable si  $\beta r K > 1$ . La correspondiente linealización alrededor del punto de equilibrio  $S = \frac{1}{\beta r}$ , que tiene sentido biológico solamente si  $\beta r K > 1$ , se obtiene al usar el cambio de variable  $u = S - \frac{1}{\beta r}$ , y se obtiene

$$u' = (\frac{1}{\beta r} - \beta K)u .$$

Por lo tanto, este punto de equilibrio es asintóticamente estable si  $\frac{1}{\beta r} - \beta K < 0$  o si  $\beta r K > 1$ . El resultado de este análisis indica que hay siempre un punto de equilibrio asintóticamente estable único al cuál todas las

soluciones convergen eventualmente. Si  $\beta\tau K < 1$ , este equilibrio es el punto de coordenadas  $S = K$ ,  $I = 0$ , correspondiente a la desaparición de la enfermedad. Si  $\beta\tau K > 1$ , el punto de equilibrio es asintóticamente estable con coordenadas  $S = \frac{1}{\beta\tau}$ ,  $I = K - \frac{1}{\beta\tau} > 0$ , y es llamado un punto de *equilibrio endémico*, puesto que la enfermedad persiste para toda  $t$ .

El sarampión es una enfermedad en la cual se han observado puntos de equilibrio endémicos en muchos casos, generalmente con oscilaciones alrededor de dicho equilibrio. En un intento para formular un modelo  $S - I - R$  que pudiera dar cuenta de este tipo de comportamiento oscilatorio, Soper (1929) elaboró un modelo con una tasa de nacimientos constante igual a  $\mu K$  en la clase susceptible y una tasa de mortalidad constante igual  $\mu K$  en la clase  $R$  de individuos recuperados o removidos (es decir, individuos sin la posibilidad de recaer enfermos nuevamente). El modelo de Soper está dado por el siguiente sistema:

$$S' = -\beta S I + \mu K,$$

$$I' = \beta S I - \frac{1}{\tau} I,$$

$$R' = \frac{1}{\tau} I - \mu K.$$

Este modelo, sin embargo, es insatisfactorio biológicamente debido a que la relación supuesta entre los nacimientos de individuos susceptibles y la muerte de los removidos no concuerda con la evidencia médica. También es un modelo no bien formulado matemáticamente debido a que si  $R(0)$  e  $I(0)$  son suficientemente pequeños, entonces  $R(t)$  puede tomar valores negativos. Para que un modelo poblacional, como todos los anteriores, pueda tener alguna relevancia biológica, es esencial primeramente que el problema esté apropiadamente formulado y no contradiga la naturaleza del fenómeno que se modela. En el caso presente un mínimo requerimiento es el de pedir que las clases poblacionales de cada compartimiento sean siempre no negativas. Un análisis completo de cualquier modelo poblacional debe incluir la verificación de esta propiedad.

Las dificultades en el modelo de Soper fueron resueltas al suponer que la tasa de mortalidad en cada clase es proporcional al número de miembros en dicha clase, conservándose constante de esta forma el tamaño total de la población (Hethcote, 1974). Explícitamente se tiene que

$$S' = -\beta S I + \frac{1}{L}(K - S),$$

$$I' = \beta S I - \frac{1}{\tau}I - \frac{1}{L}I,$$

$$R' = \frac{1}{\tau}I - \frac{1}{L}R,$$

donde  $L$  denota la esperanza de vida de un individuo.

Debido a que  $S + I + R = K$ , podemos eliminar  $R$  y reducir el sistema anterior al sistema bidimensional siguiente:

$$S' = -\beta S I + \frac{1}{L}(K - S)$$

$$I' = \beta S I - \frac{1}{\tau}I - \frac{1}{L}I.$$

Los puntos de equilibrio deben satisfacer  $\beta S I = \frac{1}{L}(K - S)$  y  $I \left[ \beta S - \frac{1}{\tau} - \frac{1}{L} \right] = 0$ . De aquí vemos que siempre hay un equilibrio  $S = K, I = 0$  (eliminación de la enfermedad), y si  $\frac{\tau + L}{\beta}$  con  $I > 0$ , existe también un punto de equilibrio endémico. Usando la técnica de linealización, no es difícil demostrar que si  $\beta \tau K \left( \frac{L}{L + \tau} \right) < 1$ , el punto de equilibrio  $S = K, I = 0$  es asintóticamente estable, mientras que si  $\beta \tau K \left( \frac{L}{L + \tau} \right) > 1$ , el punto de equilibrio  $S = K, I = 0$  es inestable y el punto de equilibrio endémico es asintóticamente estable. Por lo tanto, el modelo permite la existencia de puntos de equilibrio endémicos, con el número reproductivo neto dado por:

$$\mathfrak{R}_0 = \beta \tau K \left( \frac{L}{L + \tau} \right).$$

El modelo  $S - I - R$  con nacimientos y muertes y el modelo  $S - I - S$  dan lugar a la existencia de puntos de equilibrio endémicos. Podemos deducir a partir de lo anterior que los requisitos para la existencia de un equilibrio endémico es que haya un flujo continuo de de nuevos susceptibles dentro del sistema, ya sea a través de nacimientos o a través de la curación de individuos pero sin adquisición

de inmunidad.

El modelo S - I - R con nacimientos y muertes describe parcialmente la dinámica real del sarampión pero no explica como pueden surgir oscilaciones sostenidas alrededor del punto de equilibrio endémico. Para explicar las oscilaciones observadas alrededor del equilibrio endémico, podemos suponer, por ejemplo, variaciones estacionales en la tasa de contacto  $\beta$ , suposición no irracional para una enfermedad infantil más comunmente transmitida a través de contactos en la escuela, especialmente en el invierno y en climas fríos.

El modelo S - I - R con nacimientos y muertes es bastante inapropiado para enfermedades tales como la rabia en las cuales la recuperación es rara. Para una enfermedad como ésta, la clase R consiste de miembros removidos por decesos, y el tamaño de la población total es S + I. De aquí que el número de nacimientos debe ser proporcional a (S + I), o posiblemente proporcional a S para reflejar el hecho de que tal enfermedad debilita tanto a los miembros infectados que les impide reproducirse. No es posible suponer estas condiciones y conservar al mismo tiempo el tamaño total de la población constante en ausencia de la enfermedad. Un modelo plausible para una epidemia de este tipo necesariamente implica una tasa de incremento no lineal e implica también que el tamaño total de la población debe variar en el tiempo independientemente de que la enfermedad esté o no esté presente en la población. Regresaremos a este tema en una sección posterior donde describiremos un modelo plausible que en particular será consistente con las observaciones sobre la epidemia europea de hidrofobia en los zorros.

**CAPITULO TRES**

**ENFERMEDADES CON PERIODO DE EXPOSICION NO INFECCIOSO**

En muchas enfermedades los individuos afectados no pasan directamente de la clase susceptible a la infecciosa. Puede existir una etapa latente o de exposición a la enfermedad y por consiguiente el período de incubación se define como la suma del período latente más el período de infección. Por ejemplo, el sarampión tiene un período de incubación de 11 - 14 días antes de que los síntomas de la enfermedad aparezcan, pero el período latente es de solamente 2-4 días. Para la rabia en los zorros, el período latente es de 28 - 30 días. Para algunas enfermedades el período latente es tan corto que el ignorarlo no afecta los resultados significativamente, como es en el caso de la influenza cuyo período latente es de 1-3 días.

A continuación,  $E(t)$  designará al número de individuos que al tiempo  $t$  que han sido expuestos pero que todavía no son capaces de transmitir la enfermedad, es decir, no son infecciosos. Supondremos que la tasa de transición del compartimiento de individuos en estado latente al compartimiento de individuos infecciosos es  $\frac{1}{\omega}$ ; es decir, una fracción  $\frac{1}{\omega}$  de miembros expuestos pasan a la clase de infectados por unidad de tiempo lo que corresponde a un período de exposición de duración promedio  $\omega$ .

El análogo del modelo de Kermack-MacKendrick S - I - R para este caso está dado por el modelo compartamental del tipo S-E-I-R. Específicamente,

$$\begin{aligned}S' &= -\beta S I, \\E' &= \beta S I - \frac{1}{\omega}E, \\I' &= \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{\tau}I, \\R' &= \frac{1}{\tau}I.\end{aligned}$$

Como  $S+E+I+R$  está dado por una constante, digamos  $K$ , podemos reducir este sistema al sistema tridimensional

$$\begin{aligned}S' &= -\beta S I, \\E' &= \beta S I - \frac{1}{\omega}E, \\I' &= \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{\tau}I,\end{aligned}$$

mediante la eliminación de R. El modelo S-E-I-R con natalidad y mortalidad análogas al modelo del tipo S-I-R con natalidad y mortalidad, después de eliminar a R,

$$S' = -\beta S I + \frac{1}{L}(K - S),$$

$$E' = \beta S I - \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{L}E,$$

$$I' = \beta S I + \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{L}I.$$

Análogamente el modelo S-E-I-S correspondiente al modelo S-I-S es

$$S' = -\beta S I + \frac{1}{L}I,$$

$$E' = \beta S I - \frac{1}{\omega}E,$$

$$I' = \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{L}I,$$

y la sustitución  $E = K - S - I$  lo transforma en

$$S' = -\beta S I + \frac{1}{L}I,$$

$$I' = \frac{1}{\omega}(K - S - I) - \frac{1}{L}I.$$

El análisis de estos modelos proporciona resultados cualitativos similares a los resultados correspondientes para modelos sin período latente. El análisis es técnicamente más complicado debido a que la dimensión ha sido elevada en 1. La cantidad umbral  $\mathfrak{R}_0$  es todavía  $\beta\tau K$  en los modelos del tipo S-E-I-R y del tipo S-E-I-S, pero en los modelos del tipo S-E-I-R con natalidad y mortalidad tenemos que el número reproductivo básico está dado por

$$\mathfrak{R}_0 = \beta \tau K \frac{L}{L + \omega} \frac{L}{L + \tau}.$$

Otro tipo de modelo posible, el cual no examinaremos en detalle aquí, podría incluir inmunidad temporal. La inmunidad temporal puede ser adquirida, por ejemplo, a través de enfermedades que requieren una exposición reincidente a la infección para establecerse en un hospedario. Modelos de tipo S-E-I-R-S o S-I-R-S han sido estudiados anteriormente y se ha demostrado que pueden dar lugar a soluciones periódicas en algunos casos. La posibilidad de obtener soluciones periódicas no existe en modelos sin inmunidad o con inmunidad permanente en los que la tasa de contacto  $\beta$  es constante.

**CAPITULO CUATRO**  
**TASAS DE TRANSICION Y TIEMPOS DE ESPERA**

En los modelos analizados hasta ahora hemos supuesto tasas de transición entre clases proporcionales al tamaño de la clase como, por ejemplo, el caso de la tasa de recuperación  $\frac{1}{\tau}I$ . Esta suposición, como se observará en esta sección, no implica que la recuperación de los individuos dependerá del tamaño de la clase infectada. Empecemos por presentar una formulación matemática más realista del fenómeno al reemplazar la ecuación diferencial

$$I' = \beta S I - \frac{1}{\tau}I$$

con la ecuación integral

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x) I(x) e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx .$$

La ecuación anterior es equivalente a la ecuación diferencial de la que fue deducida si  $t$  es lo suficientemente grande como para que los individuos inicialmente infectados al tiempo  $t = 0$  se hayan recuperado. En efecto, al tomar la derivada bajo el signo de la integral se obtiene que

$$\begin{aligned} I'(t) &= \beta S(t) I(t) + \int_0^t \beta S(x) I(x) \frac{d}{dt} e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx \\ &= \beta S(t) I(t) - \frac{1}{\tau} \int_0^t \beta S(x) I(x) e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx \\ &= \beta S(t) I(t) - \frac{1}{\tau} I(t) . \end{aligned}$$

La ecuación integral que nos ocupa tiene una clara interpretación biológica. El término  $e^{-\frac{1}{\tau} s}$  proporciona la probabilidad de un individuo de permanecer enfermo  $s$  unidades de tiempo después de haber sido infectado. De aquí que  $\beta S(x) I(x) e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)}$  representa el número de individuos susceptibles que fueron infectados al tiempo  $x$  y permanecen todavía enfermos después de  $(t-x)$  unidades de tiempo.  $\int_0^t \beta S(x) I(x) e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx$  da por consiguiente el número total de individuos infectados existentes hasta el tiempo  $t$ , y la duración media del período infeccioso está dada por

$$\int_0^{\infty} e^{-\frac{1}{\tau} s} ds = \tau .$$

Nótese que una interpretación similar puede darse a la constante de proporcionalidad  $\frac{1}{L}$  que aparece en el modelo con natalidad y mortalidad del tipo S-I-R discutido en secciones anteriores. La reinterpretación que acabamos de darle a  $\tau$  indica que  $e^{-\frac{1}{L}s}$  es la probabilidad de supervivencia hasta la edad  $s$  y, por lo tanto, la esperanza de vida promedio es  $L$ .

Al utilizar la misma técnica damos una nueva interpretación a la tasa de infección en el modelo S-I-R con natalidad y mortalidad. Cuando la población estudiada se encuentra en un punto de equilibrio endémico  $(S_{\infty}, I_{\infty})$ , la tasa asociada con los casos nuevos de infección, es decir, la tasa de incidencia, está dada por  $\beta S_{\infty} I_{\infty}$ . Por consiguiente  $\beta I_{\infty}$  es la tasa de infección de la población susceptible. Si suponemos ahora una distribución exponencial de la duración de la enfermedad por individuo, se deduce que el tiempo promedio de residencia de un individuo en la clase susceptible antes de ser infectado está dado por  $\frac{1}{\beta I_{\infty}}$  y, por lo mismo, la edad media de un individuo al contraer la infección es  $A = \frac{1}{\beta I_{\infty}}$ . Hemos visto que el punto de equilibrio endémico  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  para este modelo es la solución con  $I_{\infty} > 0$  del par de ecuaciones algebraicas

$$\beta S_{\infty} I_{\infty} = \frac{1}{L}(K - S_{\infty}), \quad I_{\infty} \left[ \beta S_{\infty} - \frac{1}{\tau} - \frac{1}{L} \right] = 0.$$

De estas ecuaciones obtenemos

$$S_{\infty} = \frac{\tau + L}{\beta \tau L}, \quad I_{\infty} = \frac{1}{\beta L S_{\infty}}(K - S_{\infty}),$$

y el número de contacto o reproductivo

$$\mathfrak{R}_0 = \beta \tau K \frac{L}{\tau + L} = \frac{K}{S_{\infty}}.$$

Por consiguiente,

$$\frac{L}{A} = \beta L I_{\infty} = \frac{1}{S_{\infty}}(K - S_{\infty}) = \frac{K}{S_{\infty}} - 1 = \mathfrak{R}_0 - 1,$$

de donde

$$\mathfrak{R}_0 = 1 + \frac{L}{A}.$$

Como  $L$  y  $A$  pueden estimarse con relativa facilidad, esta última relación es útil en la estimación del número reproductivo de la enfermedad bajo consideración. Los valores dados al inicio de estas notas para los números de contacto en varias epidemias de sarampión fueron derivados al usar esta relación. Nótese que uno de los efectos de los programas de inmunización es el de reducir el número de personas enfermas o infectadas en equilibrio endémico. Esto implica necesariamente, como puede verse de la definición de  $A$ , que la edad promedio de infección será mayor; por lo mismo, puede tener serias consecuencias en enfermedades infantiles para las cuales el peligro de complicaciones médicas crece considerablemente con la edad. Paralelamente, los programas de inmunización tienden también a reducir el número total de casos en individuos de mayor edad, si bien la proporción relativa de estos casos puede incrementarse.

**CAPITULO CINCO**

**MODELOS CON TIEMPOS DE ESPERA NO DISTRIBUIDOS EXPONENCIALMENTE**

En lugar de suponer tasas de remoción constantes, es decir tiempos de espera distribuidos exponencialmente, se puede suponer que hay una probabilidad  $P(s)$  de permanecer infeccioso un tiempo  $s$  después de haber sido infectado.  $P(s)$  es una función que decrece monotónicamente y para la cual  $P(0) = 1$ . Llamaremos

$$\tau = \int_0^{\infty} P(s) ds,$$

la duración promedio del período infeccioso. Un caso especial importante nos lo proporciona la función

$$P(s) = \begin{cases} 1 & , 0 \leq s \leq \tau, \\ 0 & , s > \tau \end{cases}$$

correspondiente a un período infeccioso de longitud fija  $\tau$ . En este caso, la ecuación integral para  $I(t)$ , a saber,

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x) I(x) P(t-x) dx$$

es

$$I(t) = \int_{t-\tau}^t \beta S(x) I(x) dx,$$

la cual es equivalente a la ecuación con argumento retardado

$$I'(t) = \beta S(t) I(t) - \beta S(t-\tau) I(t-\tau).$$

Las selecciones

$$P(s) = e^{-\frac{1}{\tau}s} \quad \text{y} \quad P(s) = \begin{cases} 1 & , 0 \leq s \leq \tau \\ 0 & , s > \tau \end{cases}$$

representan extremos en la definición de las probabilidades de infección, y hay alguna razón para conjeturar que modelos con diferentes selecciones de la función de distribución  $P(s)$  con el mismo período infeccioso medio  $\tau$  tienen el mismo comportamiento cualitativo. Verificación de la aserción anterior es de algún interés matemático más solamente tiene relevancia epidemiológica si resulta falso.

De hecho existen diferencias cualitativas en la dinámica de la enfermedad para diferentes selecciones de  $P(s)$ .

Es también posible introducir un período de exposición o latente a la enfermedad de duración fija  $\omega$ , o más generalmente se introduce, como en la discusión anterior, a la probabilidad  $Q(s)$  de que un individuo permanezca en la clase latente un tiempo  $s$  después de haber sido expuesto a la enfermedad.

En todo caso, el análisis de modelos de enfermedades con períodos de exposición e infección de duración fija se reduce al análisis de sistemas de ecuaciones diferenciales en diferencia con dos argumentos retardados, lo que conduce, a su vez, al análisis de las raíces de una ecuación característica trascendental. De particular importancia, con respecto a las propiedades de estabilidad de los puntos de equilibrio, es el conocer el signo de la parte real de dichas raíces. La estabilidad local asintótica está garantizada si todas las raíces de la ecuación característica tiene parte real negativa.

Describiremos a continuación ejemplos típicos de este análisis, a saber modelos S-E-I-R, modelos S-E-I-R y modelos S-E-I-S, al enunciar sin demostración los resultados relevantes sobre las ecuaciones características trascendentales. En cada caso, el modelo correspondiente sin período latente, el que no incluye al compartimiento E de individuos expuestos, es el caso especial de un período de exposición  $\omega$  igual a cero.

**Ejemplo 1:** El modelo S-E-I-R sin natalidad o mortalidad.

El modelo S - E - I - R con un período de exposición de duración fija  $\omega$  y un período de infección de duración  $\tau$  es

$$S'(t) = -\beta S(t) I(t),$$
$$E'(t) = \beta S(t) I(t) - \beta S(t - \omega) I(t - \omega), \quad \text{o} \quad E(t) = \int_{t-\omega}^t \beta S(x) I(x) dx,$$

$$I'(t) = \beta S(t - \omega) I(t - \omega) - \beta S(t - \tau - \omega) I(t - \tau - \omega), \quad \text{o} \quad I(t) = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x) I(x) dx,$$

$$R'(t) = \beta S(t - \tau - \omega) I(t - \tau - \omega).$$

Ya que E y R están bien definidos cuando S y I son conocidas se concluye que este sistema puede reducirse al par de ecuaciones

$$S'(t) = -\beta S(t) I(t),$$

$$I(t) = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x) I(x) dx,$$

y luego a la simple ecuación

$$I(t) = - \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} S'(x) dx = S(t - \tau - \omega) - S(t - \omega).$$

Al sustituir esta expresión en  $S'(t) = -\beta S(t) I(t)$  se obtiene finalmente

$$S'(t) = -\beta S(t) [S(t - \tau - \omega) - S(t - \omega)].$$

Para esta simple ecuación diferencial en diferencias con dos retardos, para tener un problema bien formulado, debemos proporcionar condiciones iniciales en el intervalo  $-(\tau + \omega) \leq t \leq 0$  ya que toda constante es una solución como puede verificarse fácilmente. Es posible probar que  $S(t)$  es no creciente y tiende a un límite  $S_\infty > 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ ; el valor límite dependerá de los datos iniciales. El análisis de este modelo es considerablemente más difícil que el análisis del modelo original de Kermack-MacKendrick S-I-R, pero los resultados son cualitativamente los mismos.

**Ejemplo 2:** El modelo S-E-I-R con natalidad y mortalidad.

El modelo S-E-I-R con natalidad y mortalidad y períodos de exposición e infección de duración fija es

$$S'(t) = -\beta S(t) I(t) + \frac{1}{L}[K - s(T)]$$

$$E'(t) = \beta S(t) I(t) - \beta S(t - \omega) I(t - \omega) e^{\frac{1}{L}\omega} - \frac{1}{L} E(t)$$

$$I'(t) = \beta S(t - \omega) I(t - \omega) e^{\frac{1}{L}\omega} - \beta S(t - \tau - \omega) I(t - \tau - \omega) e^{\frac{1}{L}(\tau + \omega)} - \frac{1}{L} I(t).$$

Los factores  $e^{\frac{1}{L}\omega}$  y  $e^{\frac{1}{L}(\tau + \omega)}$  representan probabilidades de mortalidad natural durante los periodos de exposición e infección respectivamente. Nótese que estos factores reducen el tamaño de la clase antes de que se efectuen las transiciones. Las ecuaciones para E e I pueden también escribirse en la forma integrada

$$E(t) = \int_{t-\omega-\tau}^t \beta S(x) I(x) e^{\frac{1}{L}(t-x)} dx,$$

$$I(t) = \int_{t-\omega-\tau}^{t-\omega} \beta S(x) I(x) e^{\frac{1}{L}(t-x)} dx.$$

Una vez más, puede considerarse como un sistema para S e I debido a que E y R están totalmente determinados cuando S e I son conocidas. Los puntos de equilibrio ( $S_{\infty}$ ,  $I_{\infty}$ ) están dados por las relaciones

$$-\beta S_{\infty} I_{\infty} + \frac{1}{L}(K - S_{\infty}) = 0,$$

$$\beta S_{\infty} I_{\infty} \left(1 - e^{\frac{1}{L}\tau}\right) e^{\frac{1}{L}\omega} - \frac{1}{L} I_{\infty} = 0,$$

y estas implican ya sea que  $I_{\infty} = 0$ ,  $S_{\infty} = K$  (desaparición de la enfermedad), o

$$S_{\infty} = \left( \beta e^{\frac{1}{L}\omega} \left[ \frac{1 - e^{\frac{1}{L}\tau}}{\frac{1}{L}} \right] \right)^{-1}$$

(equilibrio endémico). El equilibrio endémico puede ocurrir solamente si  $S_{\infty} < K$ , o en términos del número reproductivo, si

$$\mathfrak{R}_0 = \beta K \left( \frac{1 - e^{\frac{1}{L}\tau}}{\frac{1}{L}} \right) e^{\frac{1}{L}\omega} > 1,$$

y en este caso  $S_{\infty} = \frac{K}{R_0}$ . La linealización alrededor de un punto de equilibrio  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  es

$$u'(t) = \left( -\frac{1}{L} - \beta I_{\infty} \right) u(t) - \beta S_{\infty} v(t),$$

$$v'(t) = \beta I_{\infty} e^{\frac{1}{L}\omega} u(t - \omega) - \beta I_{\infty} e^{\frac{1}{L}(\tau + \omega)} u(t - \tau - \omega) - \frac{1}{L} v(t), \\ + \beta S_{\infty} e^{\frac{1}{L}\omega} v(t - \omega) - \beta S_{\infty} e^{\frac{1}{L}(\tau + \omega)} v(t - \tau - \omega).$$

Con ecuación característica resultante dada por

$$\det \begin{bmatrix} -\frac{1}{L} - \lambda - \beta I_{\infty} & -\beta S_{\infty} \\ \beta I_{\infty} e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\omega} [1 - e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\tau}] & -\frac{1}{L} - \lambda + \beta S_{\infty} e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\omega} [1 - e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\tau}] \end{bmatrix} = 0.$$

Esta ecuación se reduce a la expresión

$$\lambda + \frac{1}{L} + \beta I_{\infty} = \beta S_{\infty} e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\omega} [1 - e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\tau}].$$

Para describir la estabilidad de los puntos de equilibrio de este modelo, debemos hacer uso del resultado auxiliar siguiente que enunciamos sin demostración:

**Lema 1:** Todas las raíces  $\lambda$  de la ecuación

$$\lambda + p + a = b e^{-(\lambda + p)\omega} [1 - e^{-(\lambda + p)\tau}],$$

donde  $p > 0$ ,  $a \geq 0$ ,  $b > 0$ ,  $\omega \geq 0$ ,  $\tau > 0$ , tienen parte real negativa si

$$b e^{-p\omega} \left( \frac{1 - e^{-p\tau}}{p} \right) < 1, \quad a > 0$$

$$b e^{-p\omega} \left( \frac{1 - e^{-p\tau}}{p} \right) \leq 1, \quad a = 0.$$

Si  $a = 0$ ,  $b e^{-p\omega} \left( \frac{1 - e^{-p\tau}}{p} \right) > 1$ , existe una raíz real positiva.

Al aplicar el Lema 1 a la ecuación característica que se obtiene substituyendo el punto de equilibrio con coordenadas  $S_{\infty} = K$ ,  $I_{\infty} = 0$ , con los valores  $p = \frac{1}{L}$ ,  $a = 0$ , y  $b = \beta K$ , se observa que este punto es asintóticamente estable si  $R_0 < 1$  e inestable si  $R_0 > 1$ . Para el punto de equilibrio

endémico  $S_{\infty} = \frac{K}{\mathfrak{R}_0}$  que se obtiene cuando  $\mathfrak{R}_0 > 1$ , se aplica otra vez el Lema 1 pero con  $p = \frac{1}{L}$ ,  $a = \beta I_{\infty} > 0$ , y  $b = \beta S_{\infty} = \frac{\beta K}{\mathfrak{R}_0}$  obteniéndose estabilidad asintótica local debido a que

$$\frac{\beta K}{\mathfrak{R}_0} e^{-\frac{1}{L} \omega} \left( \frac{1 - e^{-\frac{1}{L} \tau}}{\frac{1}{L}} \right) = 1.$$

En conclusión, tenemos el mismo tipo de fenómeno del umbral que se observó anteriormente en modelos de S-E-I-R con tasas de natalidad y de mortalidad y con tasas de remoción constantes entre compartimientos, pero con un número de reproductivo  $\mathfrak{R}_0$  diferente.

**Ejemplo 3:** El modelo S-E-I-S.

Modelos del tipo S-E-I-S con períodos latentes y de infección de duración fija se reduce, al seguir un proceso similar al de los ejemplos anteriores al sistema de ecuaciones diferenciales en diferencias con dos retardos

$$S'(t) = -\beta S(t) I(t) + \beta S(t - \tau - \omega) I(t - \tau - \omega),$$

$$I'(t) = \beta S(t - \omega) I(t - \omega) - \beta S(t - \tau - \omega) I(t - \tau - \omega),$$

después de haber eliminado a la variable E. Nótese que debemos especificar los datos iniciales o equivalentemente, re-formular el problema en forma integral para obtener una solución única (debido a que cualquier par de constantes es solución de este sistema). Al integrar las ecuaciones anteriores de  $t - \tau - \omega$  a  $t$  obtenemos

$$S(t) = K - \int_{t-\tau-\omega}^t \beta S(x) I(x) dx,$$

$$I(t) = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x) I(x) dx.$$

Los puntos de equilibrio son ahora soluciones del sistema de ecuaciones algebraicas

$$S_{\infty} = K - (\tau + \omega) \beta S_{\infty} I_{\infty}, \quad I_{\infty} = \beta \tau S_{\infty}.$$

En consecuencia los puntos de equilibrio  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  quedan caracterizados por tener coordenadas  $I_{\infty} = 0$  o  $S_{\infty} = \frac{1}{\beta \tau}$ . El punto de equilibrio con  $S_{\infty} = \frac{1}{\beta \tau}$  tiene significado biológico siempre que  $\frac{1}{\beta \tau} < K$  o  $\beta \tau K > 1$ . Al utilizar la técnica de linealización alrededor del punto de equilibrio con coordenadas  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  se obtiene el sistema lineal siguiente:

$$u(t) = -\beta I_{\infty} \int_{t-\tau-\omega}^t u(x) dx - \beta S_{\infty} \int_{t-\tau-\omega}^t v(x) dx,$$

$$v(t) = \beta I_{\infty} \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} u(x) dx + \beta S_{\infty} \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} v(x) dx.$$

La ecuación característica correspondiente la obtenemos al buscar soluciones exponenciales  $u(t) = U e^{\lambda t}$  y  $v(t) = V e^{\lambda t}$  para el sistema anterior:

$$\det \begin{bmatrix} -\beta I_{\infty} \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} - 1 & -\beta S_{\infty} \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} \\ \beta I_{\infty} e^{-\lambda\omega} \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} & \beta S_{\infty} e^{-\lambda\omega} \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} - 1 \end{bmatrix} = 0,$$

o, equivalentemente,

$$a e^{-\lambda\tau} \left( \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right) - b \left( \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} \right) = 1,$$

donde  $a = \beta S_{\infty}$  y  $b = \beta I_{\infty}$ . Para completar la discusión de este ejemplo necesitaremos el siguiente resultado auxiliar:

**Lema 2:** Todas las raíces de la ecuación trascendental

$$a e^{-\lambda\omega} \left( \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right) - b \left( \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} \right) = 1,$$

donde  $a > 0$ ,  $b \geq 0$ ,  $\tau > 0$ , y  $\omega \geq 0$ , tienen parte negativa real si

$$a(a-b)\tau^2 < 1.$$

Este lema con  $a = \beta K$  y  $b = 0$  demuestra que el punto de equilibrio con coordenadas  $S_{\infty} = K$ ,  $I_{\infty} = 0$  es asintóticamente estable si  $\beta \tau K < 1$ . Por el contrario, si  $\beta \tau K > 1$ , el punto de equilibrio con coordenadas  $(K, 0)$  es inestable debido a que la ecuación característica tiene una raíz real positiva. La existencia de un punto de equilibrio endémico único  $S_{\infty} = \frac{1}{\beta \tau}$ ,  $I_{\infty} = \frac{\tau}{\tau + \omega} \left( K - \frac{1}{\beta \tau} \right)$  está garantizada siempre que  $\beta \tau K > 1$ . Si ahora utilizamos el Lema 2 pero con  $a = \frac{1}{\tau}$  y  $b = \beta \frac{\tau}{\tau + \omega} \left( K - \frac{1}{\beta \tau} \right)$  tenemos que

$$a - b = \frac{1}{\tau} - \frac{\beta \tau}{\tau + \omega} \left( K - \frac{1}{\beta \tau} \right) = \frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau + \omega} (\beta \tau K - 1) < \frac{1}{\tau},$$

y que  $a(a - b) \tau^2 < 1$ . Por consiguiente, el punto de equilibrio endémico es asintóticamente estable.

El comportamiento de este modelo es el mismo que el del modelo correspondiente con periodos latentes y de infección distribuidos exponencialmente debido a que hemos supuesto tasas de remoción constantes. Más aún la fórmula para el número reproductivo es idéntica, es decir,  $\mathcal{R}_0 = \beta \tau K$ .

El análisis de modelos que incorporan distribuciones más generales para los periodos latentes y de infección es mucho más complicado. Por ejemplo, se da el modelo S-E-I-R con tasas de natalidad y mortalidad igual a cero, y en el que cada individuo tiene una probabilidad  $Q(s)$  de permanecer en estado latente (es decir, en el compartimiento E incapaz de transmitir la infección  $s$  unidades de tiempo después de haber sido expuesto a la enfermedad), y en el que cada individuo tiene una probabilidad  $P(s)$  de permanecer infectado (es decir, de permanecer en el compartimiento I  $s$  unidades de tiempo después de haber sido contagiado) por el siguiente sistema:

$$S'(t) = -\beta S(t) I(t),$$

$$E(t) = \int_0^t \beta S(x) I(x) Q(t-x) dx,$$

$$E'(t) = \beta S(t) I(t) + \int_0^t \beta S(x) I(x) Q'(t-x) dx,$$

$$I(t) = - \int_0^t \left[ \int_0^u \beta S(x) I(x) Q'(u-x) dx \right] P(t-u) du$$

$$= \int_0^t K(t-x) \beta S(x) I(x) dx,$$

donde

$$K(w) = - \int_0^w P(w-v) Q'(v) dv.$$

Este modelo no ha sido analizado en general para todo tipo de distribuciones P y Q. Otro ejemplo de un modelo que requiere un análisis más completo es el de una enfermedad de tipo S-I-R, sin período latente pero con un período de infección arbitrario,

$$S'(t) = - \beta S(t) I(t),$$

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x) I(x) P(t-x) dx.$$

Este sistema tampoco ha sido analizado en general.

Por otro lado, el modelo S-E-I-S con períodos latentes y de infección arbitrarios es parecido al modelo S-E-I-R y por lo tanto no ha recibido atención como aquel. Sin embargo, un caso especial de interés que puede ser analizado completamente, es el del modelo S-I-S dado por el sistema

$$S'(t) = - \beta S(t) I(t),$$

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x) I(x) P(t-x) dx,$$

donde  $S(t) + I(t) = 1$ .

Después de eliminar S reducimos el modelo a la ecuación integral

$$I(t) = \int_0^t \beta I(x) [K - I(x)] P(t-x) dx.$$

Los puntos de equilibrio son soluciones de la ecuación

$$I_{\infty} = \beta I_{\infty} (K - I_{\infty}) \int_0^{\infty} P(s) ds,$$

y, por consiguiente, tenemos que  $I_{\infty} = 0$  (la enfermedad desaparece) o

$$1 = \beta (K - I_{\infty}) \int_0^{\infty} P(s) ds = \beta (K - I_{\infty}) \tau.$$

En esta última expresión, si  $\beta \tau K > 1$ , tenemos un punto de equilibrio endémico con coordenadas

$I_{\infty} = K - \frac{1}{\beta \tau}$ ,  $S_{\infty} = \frac{1}{\beta \tau}$ . Al utilizar la técnica de linealización alrededor del punto de equilibrio  $I_{\infty}$

se obtiene la ecuación lineal

$$\begin{aligned} u(t) &= \beta(K - 2 I_{\infty}) \int_0^{\infty} u(x) P(t-x) dx \\ &= \beta(K - 2 I_{\infty}) \int_0^{\infty} u(t-s) P(s) ds, \end{aligned}$$

con su ecuación característica correspondiente:

$$\beta (K - 2 I_{\infty}) \int_0^{\infty} e^{-\lambda s} P(s) ds = 1.$$

Es posible demostrar que todas las raíces de

$$a \int_0^{\infty} e^{-\lambda s} P(s) ds = 1$$

tienen parte real negativa si y solo si

$$a \int_0^{\infty} P(s) ds = a \tau < 1.$$

Esto demuestra que el punto de equilibrio con  $I_{\infty} = 0$ , y por lo tanto con  $a = \beta K$ , es asintóticamente estable si y solo si  $\beta \tau K < 1$ . Para el caso del punto de equilibrio endémico,

$$a = \beta (K - 2 I_{\infty}) = \beta \left( \frac{2}{\beta \tau} - K \right),$$

y, por consiguiente, este punto de equilibrio es asintóticamente estable si  $\beta \tau \left( \frac{2}{\beta \tau} - K \right) < 1$ , o si  $\beta \tau K > 1$ . Nótese otra vez que el comportamiento cualitativo de este modelo aún cuando más general es el mismo que el del modelo más simple analizado en páginas anteriores, si bien el análisis es mucho más complicado.

**CAPITULO SEIS**

**MODELOS PARA EPIDEMIAS CON POBLACION TOTAL VARIABLE**

Cuando describimos modelos S-I-R con tasas de crecimiento igual a cero, mencionamos que no son aplicables a enfermedades generalmente fatales, o enfermedades que tienen un tasa de mortalidad tan alta que es imposible suponer que el tamaño de la población permanece constante. En este caso, la clase R consiste de aquellos individuos que han fallecido. En tal caso, no es posible suponer que la tasa de natalidad de la población es proporcional a la misma o ni siquiera proporcional a la población de los individuos susceptibles y simultáneamente mantener el tamaño de la población constante en la ausencia de la enfermedad. Para modelar este tipo de enfermedades fatales, es necesario suponer entonces que la tasa de natalidad es dada por una expresión no lineal y que el tamaño de la población varía con el tiempo.

Empecemos por considerar una población cuyo crecimiento en ausencia de la enfermedad es descrito por la ecuación diferencial logística. Alternativamente podemos suponer, sin aumentar el grado de dificultad del análisis, que la tasa de cambio de la población al tiempo  $t$  es función exclusivamente de su tamaño en el mismo instante. Supongamos luego que todos los infectados que fallecen lo hacen a consecuencia de la enfermedad, es decir, que la duración del período de infección es lo suficientemente pequeña como para ignorar fallecimientos por causas ajenas a la infección durante este período. Como en secciones anteriores,  $P(s)$  denotará la probabilidad de que un individuo infectado permanece infectado si sobrevive,  $s$  unidades de tiempo después de haber adquirido la infección; y por lo tanto,  $\int_0^{\infty} P(s) ds = \tau$  nos da la duración promedio de la infección. Supongamos también que el único segmento de la población que se reproduce, y cuya tasa de mortalidad es independiente de la enfermedad es el de los individuos susceptibles. La dinámica de crecimiento de este compartimiento la hemos supuesto regida por la ecuación logística, como se recordará. Bajo estas suposiciones llegamos al siguiente modelo:

$$S'(t) = r S(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{K} \right] - \beta S(t) I(t),$$

$$I(t) = \int_0^{\infty} \beta S(x) I(x) P(t-x) dx.$$

Nótese que podría añadirse una ecuación para  $R(t)$  que comprendería al número total de personas fallecidas debido a la enfermedad al tiempo  $t$ , sin embargo este comportamiento no afecta en absoluto la dinámica de la enfermedad en el resto de la población y, por consiguiente, lo omitimos. Los puntos de equilibrio  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  del sistema anterior son soluciones del siguiente sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned} r S_{\infty} \left(1 - \frac{S_{\infty}}{K}\right) &= \beta S_{\infty} I_{\infty}, \\ I_{\infty} &= \beta \tau S_{\infty} I_{\infty}. \end{aligned}$$

Nótese que  $I_{\infty} = 0$ , lo que implica que  $S_{\infty} = K$ , o  $S_{\infty} = \frac{1}{\beta \tau}$ , de donde  $r \left(1 - \frac{1}{\beta \tau K}\right) = \beta I_{\infty}$ , o  $I_{\infty} = \frac{r}{\beta} \left(1 - \frac{1}{\beta \tau K}\right)$ . Al utilizar la técnica de linealización alrededor del punto de equilibrio  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  obtenemos

$$\begin{aligned} u'(t) &= \left[ r \left(1 - \frac{2 S_{\infty}}{K}\right) - \beta I_{\infty} \right] u(t) - \beta S_{\infty} v(t), \\ v(t) &= \int_0^t \beta I_{\infty} u(t-s) P(s) ds + \int_0^t \beta S_{\infty} v(t-s) P(s) ds, \end{aligned}$$

con su ecuación característica correspondiente

$$\det \begin{bmatrix} r \left(1 - \frac{2 S_{\infty}}{K}\right) - \beta I_{\infty} - \lambda & -\beta S_{\infty} \\ \beta I_{\infty} \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds & \beta S_{\infty} \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds - 1 \end{bmatrix} = 0,$$

o, equivalentemente,

$$\left[ r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right) - \lambda \right] \left[ \beta S_{\infty} \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds - 1 \right] + \beta I_{\infty} = 0.$$

Si  $I_{\infty}=0$  y  $S_{\infty}=K$ , entonces  $r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right) < 0$ , y la ecuación característica se reduce a la expresión

$$\beta S_{\infty} \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds = 1.$$

Todas las raíces de esta ecuación tienen parte real negativa si y solo si  $\beta S_{\infty} \int_0^{\infty} P(s) ds = \beta K \tau < 1$ . Por lo tanto, el punto de equilibrio libre de infección es asintóticamente estable si  $\mathfrak{R}_0 = \beta \tau K < 1$  e inestable si  $\mathfrak{R}_0 > 1$ .

Para el punto de equilibrio endémico, se da la ecuación característica por la expresión

$$\beta S_{\infty} \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds - 1 = \frac{\beta I_{\infty}}{\lambda - r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right)},$$

$$\beta S_{\infty} \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds = 1 + \frac{\beta I_{\infty}}{\lambda - r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right)} = \frac{\lambda + \beta I_{\infty} - r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right)}{\lambda - r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right)}.$$

Podemos reescribirla como

$$b \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds = \frac{\lambda + a}{\lambda + c}$$

con

$$b = \beta S_{\infty} = \frac{1}{\tau} > 0,$$

$$a = \beta I_{\infty} - r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right) = r \left( 1 - \frac{1}{\beta \tau K} \right) - r \left( 1 - \frac{2}{\beta \tau K} \right) = \frac{r}{\beta \tau K} > 0$$

y

$$c = -r \left( 1 - \frac{2 S_{\infty}}{K} \right) = -r \left( 1 - \frac{2}{\beta \tau K} \right) = r \left( \frac{2 - \beta \tau K}{\beta \tau K} \right).$$

Nótese además que  $a - c = \beta I_{\infty} > 0$ .

El análisis completo de esta ecuación, en el caso general, no se ha realizado a la fecha. En estas notas consideramos sólo dos casos especiales.

Caso 1:  $P(s) = e^{-\frac{1}{\tau} s}$ ,  $\int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds = \frac{\tau}{\lambda\tau + 1}$ .

Este caso corresponde a

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x) I(x) e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx,$$

o, equivalentemente,

$$I'(t) = \beta S(t) I(t) - \frac{1}{\tau} I(t).$$

De esta manera obtenemos el siguiente sistema bidimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$S'(t) = r S(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{K} \right] - \beta S(t) I(t),$$

$$I'(t) = \beta S(t) I(t) - \frac{1}{\tau} I(t).$$

La ecuación característica correspondiente es

$$\frac{b\tau}{\lambda\tau + 1} = \frac{\lambda + a}{\lambda + c},$$

o

$$b\tau(\lambda + c) = (\lambda + a)(\lambda\tau + 1)$$

o

$$\tau\lambda^2 + [(a-b)\tau + 1]\lambda + [a - bc\tau] = 0.$$

Ambas raíces de esta ecuación cuadrática tienen parte real negativa si  $(a-b)\tau + 1 > 0$  y si  $a - bc\tau > 0$ .

Estas condiciones son satisfechas en este caso debido a que  $b\tau=1$ ,  $a>0$ ,  $a-c>0$ . Por lo tanto si existiese un punto de equilibrio endémico y  $\beta\tau K>1$ , dicho punto sería asintóticamente estable.

$$\text{Caso 2: } P(s) = \begin{cases} 1, & 0 \leq s \leq \tau \\ 0, & s > \tau \end{cases}, \int_0^{\infty} P(s) e^{-\lambda s} ds = \frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{\lambda}.$$

Este caso corresponde al modelo

$$\begin{aligned} S'(t) &= r S(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{K} \right] - \beta S(t) I(t), \\ I'(t) &= \beta S(t) I(t) - \beta S(t-\tau) I(t-\tau), \end{aligned}$$

cuya ecuación característica está dada por

$$b \left( \frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right) = \frac{\lambda + a}{\lambda + c},$$

y su análisis requiere del resultado siguiente:

**Lema 3:** Para la ecuación

$$\lambda + a = (b\lambda + bc) \left( \frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right)$$

con  $a>0$ ,  $\tau>0$ ,  $|b|\tau \leq 1$ , todas las raíces tienen parte real negativa si  $a > |bc|\tau$ . Sin embargo, si  $a>0$ ,  $\tau>0$ , y  $b\tau=1$  existen valores de  $c$  (con  $a < |bc|\tau$  o  $a + bc\tau < 0$ ) para los cuales hay raíces con parte real no negativa.

Si aplicamos la primera parte de este lema a nuestra ecuación con  $a = \frac{r}{\beta\tau K}$ ,  $b = \frac{1}{\tau}$ ,  $c = r \left[ \frac{2}{\beta\tau K} - 1 \right]$  tenemos que el punto de equilibrio endémico es asintóticamente estable si  $a+c \geq 0$  o si  $\beta\tau K < 3$ , pero es inestable si  $\beta\tau K$  es suficientemente grande. El comportamiento de este modelo es

diferente al del modelo en el caso 1. Este segundo caso nos proporciona un ejemplo de un modelo cuyo comportamiento depende de la función  $P(s)$  y no solamente de su valor medio  $\tau$ .

Estudios de campo de la epidemia de hidrofobia canina de los zorros en Europa proporcionan un estimado de la capacidad de carga  $K_T$  de aproximadamente 1 zorro/km<sup>2</sup>. Para densidades por debajo de este valor crítico no se producen brotes epidémicos. Sin embargo si este valor es excedido no solo hay brotes epidémicos sino que, además, la epidemia alcanza un estado endémico. En nuestro modelo tenemos que  $R_0 = \beta\tau K$  y  $K_T = \frac{1}{\beta\tau}$  debido a que la duración del período de infección es aproximadamente de 5 días o  $\frac{1}{73}$  de año, podemos utilizar el valor de  $K_T$  proporcionado arriba para estimar el coeficiente de transmisión  $\beta$ . Al substituir  $K_T$  por  $K$  en la formula para  $R_0$  y despejando obtenemos para  $\beta$  el valor de 73 km<sup>2</sup>/año. En los mismos estudios de campo se ha observado también que en regiones con alta densidad de zorros, la rabia ha alcanzado un nivel endémico estable. También se han observado oscilaciones alrededor de este estado endémico. Estas observaciones sugieren que el modelo del caso 2 es más apropiado para esta epidemia que el modelo del caso 1. En realidad, la hidrofobia canina tiene un período latente de aproximadamente 28 días, es decir, de  $\frac{1}{13}$  de año, y por consiguiente una mejor descripción de esta epidemia podría estar dada por un modelo del tipo S-E-I-R:

$$S'(t) = r S(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{K} \right] - \beta S(t) I(t),$$

$$E(t) = \int_{t-\omega}^t \beta S(x) I(x) dx,$$

$$I(t) = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x) I(x) dx,$$

$$R'(t) = \beta S(t - \tau - \omega) I(t - \tau - \omega).$$

Este modelo puede reducirse al par de ecuaciones

$$S'(t) = r S(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{K} \right] - \beta S(t) I(t),$$

$$I(t) = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x) I(x) dx.$$

Y si definimos

$$g(S) = r S \left( 1 - \frac{S}{K} \right),$$

y utilizamos

$$\begin{aligned} I(t) &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x) I(x) dx = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} [g\{S(x)\} - S'(x)] dx \\ &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} g\{S(x)\} dx - S(t-\omega) + S(t-\tau-\omega), \end{aligned}$$

podemos reducir este modelo al estudio de la siguiente ecuación:

$$S' = g\{S(t)\} - \beta S(t) \left[ S(t-\tau-\omega) - S(t-\omega) + \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} g\{S(x)\} dx \right].$$

Esta ecuación última puede ser analizada directamente. En el caso de la rabia, se tiene no sólo que  $r$

$= \frac{1}{73}$  por año y que  $\omega = \frac{1}{13}$  por año, sino que se tiene también que  $r = 0.5$  (por año)<sup>-1</sup>.

En este modelo es fácil calcular el punto de equilibrio endémico:

$$S_{\infty} = \frac{1}{\beta r},$$

$$E_{\infty} = \frac{r}{\beta r} \omega \left( \frac{\beta r K - 1}{\beta r K} \right),$$

$$I_{\infty} = \frac{r}{\beta r} \tau \left( \frac{\beta r K - 1}{\beta r K} \right).$$

Por lo tanto el tamaño total de la población en equilibrio es

$$S_{\infty} + E_{\infty} + I_{\infty} = \frac{1}{\beta\tau} + \frac{r}{\beta\tau} (\omega + \tau) \left( \frac{\beta\tau K - 1}{\beta\tau K} \right),$$

y, por consiguiente, la población no llega a alcanzar el valor  $K_T$  y el tamaño real de la población en equilibrio es

$$K - (S_{\infty} + E_{\infty} + I_{\infty}) = \frac{1}{\beta\tau} (\beta\tau K - 1) - \frac{r}{\beta\tau} (\omega + \tau) \left( \frac{\beta\tau K - 1}{\beta\tau K} \right).$$

La expresión anterior es equivalente a

$$\frac{1}{\beta\tau} (\beta\tau K - 1) \left[ 1 - \frac{r(\omega + \tau)}{\beta\tau K} \right].$$

Cuando  $K$  es grande esta cantidad se aproxima a  $K$ , lo que indica que en regiones con alta densidad de zorros, el punto de equilibrio endémico puede tener un valor suficientemente pequeño tal que oscilaciones alrededor de este equilibrio pudieran ser capaces de eliminar la población de los zorros enfermos. Esta tendencia a oscilar es incrementada por la presencia de otros factores como los efectos estacionales, reproductivos y de transmisión de la rabia.

Es posible introducir más realismo en la dinámica de poblaciones en modelos del tipo S-I-R con recuperación y en modelos del tipo S-I-S con población y tasas de natalidad constantes. Esto se logra al incluir tasas de mortalidad en cada clase, pero debe de considerarse que en algunas ocasiones es razonable suponer que el período de infección, y el latente, si incorporamos la clase E, son tan cortos que la mortalidad en estas clases puede ser ignorada. Los modelos que se obtienen de esta manera son más complicados comparados con los que hemos examinado pero el comportamiento cualitativo es idéntico.

**CAPITULO SIETE**

**MODELOS PARA LA PROPAGACION DEL PALUDISMO**

Las infecciones parasíticas se encuentran entre las enfermedades con mayor prevalencia en el mundo con graves consecuencias para la salud pública de países en desarrollo. Por ejemplo, el paludismo es endémico en varias regiones del planeta, aún después de la puesta en práctica de programas masivos de control durante varias décadas. El número de individuos que padecen del paludismo es estimado en más de 350,000,000. Otras enfermedades parasíticas de importancia son la esquistosomiasis, la cual afecta 200,000,000 individuos aproximadamente, infecciones causadas por anélidos, que afectan 450,000,000 individuos aproximadamente. El sufrimiento individual causado por los síntomas de la infección es considerablemente magnificado por problemas económicos inherentes al subdesarrollo, incluyendo la malnutrición crónica y la carencia de servicios médicos. El paludismo es una enfermedad crónica aguda que se puede prevenir o curar completamente pero que puede tener consecuencias fatales si no se trata a tiempo. Desafortunadamente las condiciones económicas de los países en desarrollo hacen prácticamente imposible la implementación de medidas de prevención o de tratamiento. La situación se complica más si uno considera la reciente emergencia de cepas de parásitos resistentes a las medicinas que se utilizan normalmente en el tratamiento del paludismo.

El paludismo tiene una historia única dentro de los estudios teóricos en epidemiología debido a que se combinó casi simultáneamente el descubrimiento del ciclo de su transmisión y el uso de modelos matemáticos para el estudio de la enfermedad. Ronald Ross elaboró un modelo simple para describir la dinámica de transmisión del paludismo a nivel poblacional y demostró, con el uso de este modelo, que para eliminar el paludismo no era necesario eliminar todos los vectores responsables de su transmisión sino que existía una cantidad umbral, el número reproductivo, que indicaba que para disminuir los niveles de incidencia y prevalencia de la enfermedad a niveles tolerables era necesario disminuir la población de vectores por debajo de un cierto nivel crítico. Este resultado fue el primer teorema umbral del tipo de los discutidos en páginas anteriores. Ross, al realizar la utilidad de los modelos matemáticos en epidemiología, impulsó a varios investigadores entre los cuales se encontraba

MacKendrick, para que continuaran utilizándolos en sus estudios epidemiológicos (Dietz, comunicación personal). La influencia del modelo de Ross ha sido muy importante a lo largo de varias décadas y ha servido como base teórica para entender de la dinámica poblacional del paludismo.

En esta sección presentaremos algunos de los modelos básicos para el paludismo con el objetivo de describir el estado de los resultados teóricos más recientes al ilustrar, además, la utilidad de estos modelos en la amplificación de nuestro entendimiento de la transmisión de esta enfermedad. También discutiremos brevemente las limitaciones de los mismos y la necesidad de desarrollar modelos más detallados con el propósito de contribuir al desarrollo de formas de control más eficientes. Si bien los modelos para las enfermedades transmitidas por vectores, como el paludismo, son similares a los modelos compartamentales que hemos discutido anteriormente, poseen también características muy particulares debido a que los procesos biológicos relevantes en su ciclo de transmisión son distintos.

El paludismo es una enfermedad causada por un parásito protozoario *Plasmodium* spp.. El ciclo de vida de este parásito alterna entre dos hospederos mosquitos del genero *Anopheles* y los seres humanos. Este parásito es transmitido a los seres humanos cuando las mosquitas infectadas los pican para alimentarse de sangre. El parásito emigra al hígado y permanece ahí en estado latente mientras se multiplica. Después de este período los microorganismos penetran los globulos rojos llevando a cabo un tipo de reproducción asexual. La presencia de parásitos generados en esta etapa de reproducción asexual causa los efectos patológicos que se observan en los individuos afectados por el paludismo. A esta fase asexual sigue una fase sexual en la que se producen los llamados gametocitos. Los gametocitos constituyen la forma en que la enfermedad se transmite de nuevo al vector. Cuando una mosquita pica se alimenta de la sangre del humano infectado. La fertilización del parásito ocurre en la mosquita, completándose así el ciclo de transmisión.

El ciclo de transmisión del paludismo fue descubierto por Ross en 1897 (se le otorgó el

premio Nobel de medicina). Si bien este descubrimiento fue rápidamente aceptado y apreciado por la comunidad de trabajadores de la salud pública, la conclusión de Ross de que el control de la población de mosquitos es suficiente para controlar la propagación del paludismo fue rechazada. Los argumentos en los que se basó este rechazo argüían de que no era posible eliminar/erradicar a los mosquitos completamente en una región, y que al suponer que esto fuera posible la re-invasión inmediata de esta región no podría ser evitada. Si bien Ross construyó un modelo simple que acalló a sus críticos, a través del concepto del número reproductivo, la simpleza del modelo, es decir la falta de heterogeneidad en el comportamiento de los hospedarios (reconocida por Ross), "ocultó" las tremendas dificultades en el establecimiento de medidas efectivas de control (Macdonald, 1957). El desarrollo de programas de control que toman en consideración los efectos de la heterogeneidad en la transmisión, de enfermedades parásiticas (debido a efectos estacionales, geográficos y de comportamiento) y de la situación económica de los países en desarrollo representa uno de los desafíos más importantes y urgentes en el mundo actual.

Designaremos por  $N$  al tamaño de la población de seres humanos que se supone constante, y por  $x$  a la proporción infectada de la población humana. La constante  $M$  representa a la población de mosquitos, y  $y$  la proporción infectada de ésta. Por consiguiente,  $m = \frac{M}{N}$  denota el número de vectores (mosquitos) por persona. Además se supone que  $a$  denota el número de piquetes por mosquita por unidad de tiempo,  $b$  la proporción de piquetes infectados necesarios para que una mosquita transmita la infección,  $r$  la tasa de recuperación por persona infecciosa (de tal forma que  $\frac{1}{r}$  nos da la duración media del período de infección en los humanos), y  $\mu$  la tasa de mortalidad por mosquito ( $\frac{1}{\mu}$  nos da la duración media de la vida de los vectores). La tasa de infección de los seres humanos, es decir, la incidencia (casos nuevos de infección por unidad de tiempo), depende del número de piquetes de mosquitos por persona por unidad de tiempo ( $a M / N$ ), de la proporción  $y$  de mosquitos infectadas, de la proporción  $(1 - x)$  de personas susceptibles, y de la probabilidad  $b$  de que una persona sana mordida por una mosquita infectada se infecte. La incidencia en las mosquitos (es

decir, el número de casos nuevos de infección por unidad de tiempo), está dado, análogamente por el término  $ax(1-y)$ ; por consiguiente el modelo de Ross está dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{abM}{N} y (1-x) - r x, \\ \frac{dy}{dt} &= a x (1-y) - \mu y.\end{aligned}$$

Nótese que en este modelo se supone que la tasa de mortalidad de los seres humanos es despreciable cuando se compara con su tasa de recuperación, y la tasa de recuperación de las mosquitas es despreciable cuando se compara con su tasa de mortalidad. También suponemos que la tasa de mortalidad de las mosquitas es la misma independientemente de que estén infectados o no, y además que la probabilidad de transmisión de las personas infectadas a las mosquitas no infectadas es 1.

Después de encontrar los puntos de equilibrio, de utilizar la técnica de linealización, y de determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio, se puede demostrar que el modelo de Ross exhibe un fenómeno umbral. Explícitamente, si el número reproductivo

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{ma^2b}{\mu r} < 1,$$

el único punto de equilibrio es  $x=0$ ,  $y=0$  (la infección desaparece) y este punto de equilibrio es asintóticamente estable. Si  $\mathfrak{R}_0 > 1$  el punto de equilibrio es  $x=0$ ,  $y=0$  es inestable pero hay un punto de equilibrio endémico con coordenadas

$$x = \frac{a^2bm - r\mu}{a(r + abm)}, \quad y = \frac{a^2bm - r\mu}{abm(a + \mu)},$$

el cual es asintóticamente estable.

El análisis del modelo de Ross también se puede obtener si se bosqueja el campo vectorial

asociado con este sistema. La isoclina  $x$ , o la curva para la cual  $x' = 0$ , esta dada por

$$a b m y(1 - x) - r x = 0,$$

y después de diferenciar esta ecuación implícitamente se nota que en esta curva

$$\frac{dy}{dx} = \frac{abmy + r}{abm(1-x)}.$$

El valor de la pendiente en el origen esta dado por  $\frac{r}{abm}$ . La isoclina  $y$ , o la curva asociada con  $y'=0$ , está dada por la expresión

$$ax - axy - \mu y = 0.$$

Nótese que

$$\frac{dy}{dx} = \frac{a(1-y)}{ax + \mu}$$

nos da la pendiente de esta curva; su valor en el origen es  $\frac{a}{\mu}$ . Si  $\frac{r}{abm} > \frac{a}{\mu}$ , la isoclina  $x$  está arriba de la isoclina  $y$  y para todo tiempo  $t$ , y por lo tanto las isoclinas se intersectan solamente en el origen. Nótese que  $\frac{r}{abm} > \frac{a}{\mu}$  es equivalente a pedir que el número reproductivo  $\mathfrak{R}_0 < 1$ . Este análisis demuestra que  $(0,0)$  es el único punto de equilibrio si  $\mathfrak{R}_0 < 1$  (Figura 1). La isoclina  $x$  es una curva concava y la isoclina  $y$  es una curva convexa, y por lo tanto las isoclinas no se intersectan.

Si por el contrario  $\mathfrak{R}_0 > 1$ , la isoclina  $y$  se encuentra arriba de la isoclina  $x$  inicialmente, y la naturaleza de las curvaturas nos da un equilibrio endémico único (Figuras 2, 3). Veamos ahora como la magnitud de  $\frac{a}{\mu}$  afecta a la isoclina  $y$ . Si  $\frac{a}{\mu}$  es grande, el valor inicial de la pendiente de la

isoclina y es muy grande mientras que si  $\frac{a}{\mu}$  es pequeño la pendiente de la isoclina y siempre es pequeña y el punto de equilibrio endémico se localiza en una región donde pequeñas perturbaciones del índice  $\frac{a}{\mu}$  pueden producir cambios notables en los valores de la coordenada x de este punto de equilibrio.

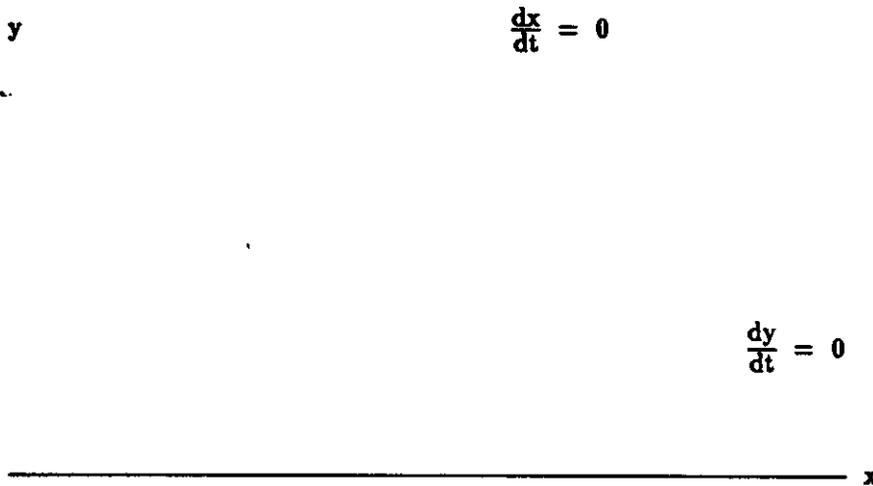


Figura 1

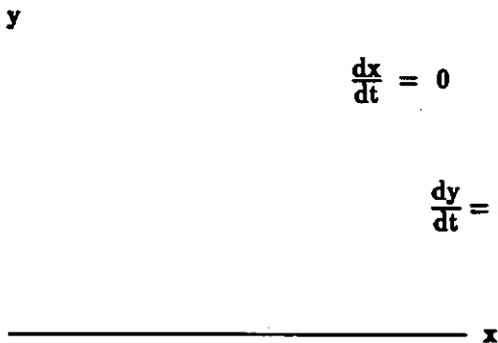


Figura 2 (  $\frac{a}{\mu}$  large )

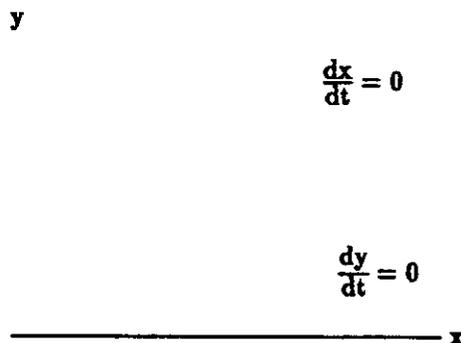


Figura 3 (  $\frac{a}{\mu}$  small )

El valor inicial  $\frac{a}{\mu}$  de la pendiente de la isoclina y representa el número promedio de piquetes recibidos por seres humanos durante la vida de una mosquita típica. Si este índice es muy grande, el

paludismo tiende a permanecer en estado endémico. Este estado fue descrito por Macdonald en 1957 como "el paludismo estable". Cuando el índice  $\frac{a}{\mu}$  es pequeño, se han observado brotes epidémicos de paludismo. Si  $\frac{a}{\mu} < \frac{r}{mab}$  el modelo de Ross predice que el paludismo desaparecerá y que aún en el caso de que hubiera un punto de equilibrio endémico éste estaría tan cerca del eje x que la incidencia de paludismo observada sería muy baja. Este estado fue descrito por Macdonald como "el paludismo inestable."

Si bien este modelo simple nos da un bosquejo general de la dinámica del paludismo, es incapaz de explicar las observaciones de los epidemiólogos. Por ejemplo, en regiones donde el paludismo ha alcanzado niveles endémicos altos, donde el índice de estabilidad  $\frac{a}{\mu}$  es alto y donde se observa una proporción muy alta de personas infectadas, el modelo predice que una alta proporción de las mosquitas también está infectada. Sin embargo, datos experimentales indican que hay una prevalencia de infección en las mosquitas de menos del 10% aún en las regiones donde los niveles de infección en los seres humanos son muy altos.

Esta anomalía puede ser "corregida" con la incorporación de un período de incubación en las mosquitas. Si se supone que este período de incubación tiene duración  $\tau$  y si  $y$  denota la proporción de los mosquitas infecciosas y además incluimos la variable  $z$  que representa la proporción de mosquitas expuestas a la enfermedad pero todavía no infecciosas, podemos reestructurar nuestro modelo de la manera siguiente:

$$\begin{aligned}x'(t) &= a b m y(t) [1 - x(t)] - r x(t), \\y'(t) &= a x(t - \tau) [1 - y(t - \tau) - z(t - \tau)] - \mu y(t), \\z'(t) &= a x(t) [1 - y(t) - z(t)] - a x(t - \tau) [1 - y(t - \tau) - z(t - \tau)] e^{-\mu\tau} - \mu z(t).\end{aligned}$$

El análisis de este modelo nos da el número reproductivo

$$\mathcal{R}_0 = \frac{ma^2b}{r\mu} e^{-\mu\tau},$$

donde  $b$  representa la proporción de piquetes por mosquitas infectadas que resultan en infecciones en los seres humanos. Nótese que el número reproductivo ha sido modificado por el factor  $e^{-\mu\tau}$ , y que la proporción de seres humanos infectados en el modelo simple (de Ross) puede ser expresada como

$$x_{\infty} = \frac{\mathfrak{R}_0 - 1}{\mathfrak{R}_0 + \frac{a}{\mu}},$$

mientras que para este modelo con período latente para los vectores la proporción de seres humanos infectados puede ser expresada como

$$x_{\infty} = \frac{\hat{\mathfrak{R}}_0 - 1}{\hat{\mathfrak{R}}_0 + \frac{a}{\mu}}.$$

La proporción infectada de mosquitas también es alterada por la substitución de  $\mathfrak{R}_0$  by  $\hat{\mathfrak{R}}_0$ . En el modelo más simple

$$y_{\infty} = \frac{\mathfrak{R}_0 - 1}{\mathfrak{R}_0} \frac{\frac{a}{\mu}}{1 + \frac{a}{\mu}},$$

mientras que en el segundo modelo

$$y_{\infty} = \frac{\hat{\mathfrak{R}}_0 - 1}{\hat{\mathfrak{R}}_0} \frac{\frac{a}{\mu}}{1 + \frac{a}{\mu}} e^{-\mu\tau} < e^{-\mu\tau}.$$

Como  $\mu\tau$  es mucho mayor que 1, se observa que  $y_{\infty}$  puede ser muy pequeño aún cuando  $\hat{\mathfrak{R}}_0$  y  $\frac{a}{\mu}$  tienen magnitudes altas. Esta calibración simple llevó a Macdonald a la conclusión de que las medidas de control que se enfocan en la población de mosquitas adultas son más efectivas que el uso de larvicidas. Esto se debe a que la curva de sobrevivencia de las larvas se incorpora en  $\hat{\mathfrak{R}}_0$  sólo a

través de la razón  $m$  de mosquitas a seres humanos pero la curva de sobrevivencia de las mosquitas adultas interviene a través del factor  $\frac{e^{-\mu\tau}}{\mu}$ .  $\hat{R}_0$  es mucho más sensitivo a aumentos en  $\mu$  (reducción de la vida media de las mosquitas adultas) que a cambios en  $m$ .

Estudios epidemiológicos indican que el número de casos de paludismo fluctua a lo largo del año; estas fluctuaciones pueden ser explicadas si se supone que la población total de mosquitas varía debido a los efectos de las estaciones del año. Se pueden incorporar efectos de estacionalidad con la ecuación

$$\frac{dM}{dt} = -\mu M + E(t),$$

donde  $E(t)$  denota la tasa de nacimiento de mosquitas, la cual debe de ser estimada empíricamente o podemos simplemente suponer (como lo hacemos a continuación) que esta varía de una manera sinusoidal. Si retenemos la ecuación

$$\frac{dx}{dt} = \frac{ab}{N} M(t) y(1-x) - r x$$

para describir la dinámica de los seres humanos infectados y si introducimos la ecuación

$$\frac{dy}{dt} = a x(1-y) - [\mu + M'(t)] y$$

para describir la dinámica de la población de mosquitas infectadas, obtenemos ciclos anuales con el valor máximo de  $x$  que aparece antes que el valor máximo para la densidad total de mosquitas  $M$  y para el número  $yM$  de mosquitas infectadas. Sin embargo el valor máximo de  $x$  precede al valor máximo de la prevalencia  $y$  de mosquitos infectados. Estos resultados estan en concordancia con resultados de campo.

Otro factor importante en el estudio del paludismo es el fenómeno de la super-infección, cuando los seres humanos sufren los efectos de varias infecciones simultáneas y los efectos de estas infecciones en el proceso de recuperación. Este fenómeno se puede modelarse al reemplazar la ecuación

$$\frac{dx}{dt} = \frac{abM}{N} y(1-x) - r x,$$

por la ecuación

$$\frac{dx}{dt} = \frac{abM}{N} y(1-x) - \rho x,$$

donde  $\rho$  denota la tasa de reversión al estado susceptible. El primer modelo supone que  $\rho = r$ , e ignora la posibilidad de la superinfección. Macdonald (1957) sugirió el uso de

$$\rho = \begin{cases} r - h & (r > h) \\ 0 & (r < h) \end{cases}$$

donde

$$h = \frac{abM}{N} y.$$

Diets (1974) sugirió

$$\rho = \frac{h}{(e^{\frac{h}{r}} - 1)}.$$

Estos modelos son más complicados que el modelo original de Ross debido a que  $h$  depende de  $y$ , pero ambos tienen el efecto cualitativo de aumentar ligeramente los valores de  $x$  y de  $y$  en equilibrio. Como el fenómeno de superinfección no es de importancia a niveles de prevalencia bajos, el valor del número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  no es afectado.

Otro factor de importancia en la transmisión del paludismo que no ha sido incluido en este modelo es el de la adquisición de inmunidad parcial. Debido a que los mecanismos responsables en el

sistema inmuno no son bien entendidos, los modelos que han incluido este factor, en el caso del paludismo, son muy primitivos y su aplicabilidad es discutible.

Una hipótesis es que puede aumentarse la inmunidad parcial al paludismo a través de la exposición repetida a la infección pero que esta inmunidad se pierde gradualmente si el individuo no se expone a ella. Un modelo (Dietz, Molineaux, Thomas 1974) que se ha ajustado bastante bien a los datos proporcionados por una encuesta detallada a gran escala en la región Garki de Nigeria, supone la existencia de dos tipos de individuos: a unos se les puede detectar todas las infecciones y se recuperan lentamente mientras que a los otros solo se les pueden detectar 70% de sus infecciones y se recuperan rápidamente. Si bien las soluciones de este modelo nos dan un buen ajuste en un caso particular, este modelo no puede explicar la aparente pérdida de inmunidad que debe ocurrir cuando la transmisión se reduce en forma significativa. Además, este modelo parece no ser aplicable en las regiones donde el paludismo existe a niveles endémicos bajos.

La utilización de programas de control temporales puede tener efectos contraproducentes; por ejemplo, los resultados del proyecto en Garki demuestran esta posibilidad. Primero, la población fue protegida contra el paludismo con la utilización de insecticidas aplicados directamente a la población de mosquitos y con la administración continua de antibióticos para la prevención y curación del paludismo. Después de discontinuar la protección se observaron niveles de prevalencia más altos que los de poblaciones similares donde no se había utilizado ningún programa de control. Los métodos de control disminuyeron el nivel de inmunidad temporal adquirida por la población de Garki. Como en muchos procesos biológicos, la situación no es estática sino dinámica. La utilización de medidas de control altera el proceso evolutivo de la relación hospedario-parásito. Más aún, los vectores capaces de sobrevivir en la presencia de insecticidas han aparecido. Parásitos capaces de resistir los efectos de drogas contra el paludismo ya existen. No hay respuestas simples, y la distancia entre los modelos conceptuales, los modelos tácticos detallados y el control epidemiológico es desafortunadamente muy grande.

**CAPITULO OCHO**

**MODELOS DE LA PROPAGACION DEL SINDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

El virus de inmunodeficiencia adquirida (VIA) es el agente etiológico del SIDA. La Organización Mundial de la salud estima que hay entre 5 y 10 millones de individuos infectados en todo el mundo. Si bien las estadísticas en los países en vías de desarrollo no son totalmente confiables, se estima que la situación en varios países del Africa ha empezado a alcanzar niveles de infección del VIA peligrosamente altos. La situación en Latinoamérica no ha sido completamente evaluada pero sin embargo se han observado un número creciente de casos en países como México, y un número alarmante de casos del SIDA en Brasil. En los EEUU, donde se tiene un sistema de vigilancia más eficiente, se habían reportado más de 140,000 casos del SIDA hasta septiembre de 1990, y se estima que más de 1,000,000 de personas han sido infectadas por el VIA. En los EEUU, más de 50% de los casos reportados de SIDA han fallecido y se espera que la mayoría de los individuos infectados (90%+) fallecerán, debido a complicaciones directamente asociadas con este tipo de infección, dos o tres años después de exhibir síntomas severos del SIDA. El estudio de la dinámica del virus se ve complicado por una gran variedad de circunstancias.

La mayoría de los individuos infectados no exhiben síntomas por un período largo de tiempo, durante el período de incubación. La duración media de este período latente (uno a seis meses) más el período de infección, se estima en aproximadamente 10 años. Si bien no se conoce la forma exacta de la distribución asociada con la duración del período de incubación, se ha observado un gran variabilidad en la misma. Además, hay evidencia de que la infectividad de los individuos varía con el tiempo durante el cual se ha estado infectado, es decir, con la edad de la infección.

Las formas de transmisión incluyen coito vaginal, coito anal, transfusiones de sangre y uso de agujas hipodérmicas contaminadas. Es evidente que el entendimiento de la diversidad de comportamientos sociales y sexuales que determinan el nivel de endogamia y heterogamia entre los individuos de cada grupo definidos por dichos comportamientos, es de fundamental importancia en la evaluación de la propagación (y consecuencias) de las epidemias del SIDA.

Varios autores entre los que se encuentran Castillo-Chavez *et al.* (1989a,b...) han desarrollado

una serie de modelos que se concentran exclusivamente en la transmisión sexual del SIDA. En esta sección describimos el modelo más simple. Suponemos que la población se combina de una manera homogénea y que todos los individuos infectados son infecciosos. Además, si bien se supone que la duración del período de infección es variable, en este modelo todos los individuos infectados son igualmente capaces de transmitir la infección (es decir, son igualmente infecciosos.) En las secciones siguientes describiremos extensiones de este modelo que incorporan heterogeneidad en la mezcla de individuos y variabilidad en la capacidad de transmitir la infección.

La población de individuos se divide en tres clases epidemiológicas: S, la de los susceptibles; I, la de los infecciosos asintomáticos; y A, la de los portadores (obviamente) sintomáticos. Se supone que los miembros de la clase A no son sexualmente activos, y que por lo tanto, son incapaces de transmitir el VIA sexualmente.  $\Lambda$  denota la tasa de "reclutamiento" de susceptibles (no hay reclutamiento en los otros grupos);  $\mu$  denota la tasa de remoción de la clase de individuos sexualmente activos;  $d$  denota la tasa de mortalidad debido al SIDA;  $\lambda$  denota el coeficiente de transmisión por amante infeccioso; y  $C(T)$  denota el número promedio de parejas que un individuo típico puede tener por unidad de tiempo cuando el número de individuos sexualmente activos es  $T=S+I$ . Generalmente  $C(T)$  es una función creciente de  $T$  cuando  $T$  es pequeña que se satura cuando  $T$  es grande. El factor  $I/T$  denota la probabilidad de que un individuo elegido al azar sea infeccioso. La incidencia (es decir, el número de casos nuevos de infección por unidad de tiempo) está dado por consiguiente por  $\lambda C(T) S \frac{I}{T}$ ;  $P(s)$  representa la probabilidad de que un individuo, dado que sobrevive, es infeccioso  $s$  unidades de tiempo después de haberse infectado.  $P(s)$  es, por consiguiente, una función no negativa y no decreciente; además  $P(0) = 1$ , y se supone que  $\int_0^{\infty} P(s) ds < \infty$ . Nótese que  $-P'(x)$  denota la tasa de remoción de individuos del grupo A,  $x$  unidades de tiempo después de haber sido infectados. Al utilizar el diagrama de transferencia siguiente

derivamos el modelo con un período de incubación distribuido para la transmisión sexual del VIA/SIDA:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \lambda C(T(t))S(t) \frac{I(t)}{T(t)} - \mu S(t),$$

$$I(t) = I_0(t) + \int_0^t \lambda C(T(x))S(x) \frac{I(x)}{T(x)} e^{-\mu(t-x)} P(t-x) dx,$$

$$A(t) = A_0(t) + A_1 e^{-(\mu+d)t}$$

$$+ \int_0^t \left\{ \int_0^\tau \lambda C(T(x))S(x) \frac{I(x)}{T(x)} e^{-\mu(\tau-x)} [-P_1(\tau-x) e^{-(\mu+d)(t-\tau)}] dx \right\} d\tau,$$

donde las funciones (con soporte compacto)  $I_0(t)$ ,  $A_0(t)$ , y la constante  $A_1$ , tienen el objetivo de incorporar el conjunto de condiciones iniciales necesarias.

Se observa que este modelo generaliza y extiende los modelos de Anderson *et al.* [38] y de Anderson y May [39]. Los resultados analíticos que describimos a continuación generalizan y reafirman los resultados locales y las simulaciones numéricas para formas específicas de  $P(s)$  y  $C(T(t))$  (constantes) utilizadas por Blythe y Anderson [40]. Nuestro modelo tiene dos estados atractores: el estado libre de infección y el estado endémico. Cuando  $P(s)^{-\alpha}$ , Castillo-Chavez *et al.* ([37],[38]) han demostrado que el estado libre de infección con coordenadas  $(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0)$  es un estado globalmente asintóticamente estable si y sólo si el número reproductivo básico  $R_0 \equiv \lambda C\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right) \frac{1}{\mu + \alpha} \leq 1$ . Por otro lado,  $R_0 > 1$  garantiza la existencia de un estado endémico único el cual es un atractor global para todas las soluciones positivas. Otra vez  $R_0$  tiene un papel central en el estudio de la dinámica de este modelo. En los modelos epidemiológicos clásicos (vease a Hethcote y Yorke, 1984)  $C(T)$  es constante y por consiguiente se observa que el teorema umbral correspondiente (vease

Anderson et al. 1986) no depende del tamaño de la población sexualmente activa. Nuestro resultado considera los efectos de la densidad de individuos en modelos para la transmisión de enfermedades venéreas.

Los resultados que hemos establecido cuando  $P(s)$  es una función arbitraria (pero biológicamente razonable) son los siguientes:

El estado libre de infección es un atractor global siempre que el número reproductivo básico  $R_0 \equiv \lambda C\left(\frac{A}{\mu}\right) \int_0^{\infty} e^{-\mu s} P(s) ds \leq 1$ . Si, por otro lado, se tiene que  $R_0 > 1$ , entonces se puede establecer que el sistema límite siguiente (se ignora la ecuación para  $A$  ya que ésta no juega ningún papel en el análisis)

$$\frac{dS}{dt} = \lambda C(T(t)) S(t) \frac{W(t)}{T(t)} - \mu S(t),$$

$$I(t) = \int_{-\infty}^t \lambda C(T(x)) S(x) \frac{W(x)}{T(x)} e^{-\mu(t-x)} P_1(t-x) dx,$$

tiene un estado endémico único, el cual es *localmente* asintóticamente estable.

Varios aspectos técnicos han sido omitidos en esta sección. Los resultados para  $P(s)$  arbitraria correspondiente al caso  $R_0 > 1$  son locales y, por consiguiente la región del espacio de los parámetros donde estos resultados son válidos puede ser muy reducida. Esto nos obliga a tomar en consideración el efecto de las condiciones iniciales y, por consiguiente, los resultados que obtenemos son válidos únicamente cuando las condiciones iniciales están "cerca" para todo tiempo  $t$  de los puntos de equilibrio del sistema límite que acabamos de describir. Por otro lado, biológicamente observamos que la infección se puede mantener en niveles endémicos si y sólo si  $R_0 > 1$ , y por lo tanto sólo se consideran estrategias de control que puedan reducir  $R_0$  por debajo de su valor crítico.

En el caso del SIDA, no es suficiente considerar una población homogénea ya que la dinámica de la enfermedad puede ser seriamente afectada por el hecho de que grupos diferentes de individuos

tienen tipos de comportamientos sociales y sexuales distintos.

En esta sección hemos demostrado que nuestro modelo es cualitativamente robusto y nos provee con un buen candidato para la construcción de modelos para poblaciones que se combinan en una forma heterogenea. En los últimos años se han desarrollado varios modelos que incorporan formas arbitrarias de estructuras sociales y sexuales. Este es el tema de la sección siguiente.

**CAPITULO NUEVE**  
**MODELOS PARA LA TRANSMISION DE ENFERMEDADES VENEREAS**  
**EN UNA POBLACION HETEROSEXUAL CON ESTRUCTURA SOCIAL**  
**EL CASO DE LA GONORREA**

Para proveer el contexto necesario para la descripción de las interacciones de una población heterosexual dividida en varios grupos de hombres y mujeres, se introduce un modelo de una población de dos sexos con tamaño variable, que en particular es adecuada para la descripción de la dinámica de transmisión de la gonorrea.

La gonorrea es una enfermedad venérea relativamente fácil de transmitir. La mayoría de los hombres infectados exhiben síntomas pero un gran número de mujeres no. Esta asintomología en gran porcentaje de las mujeres tiene consecuencias médicas entre las cuales se halla la esterilidad de la persona infectada. Aparentemente la probabilidad de transmisión por contacto es asimétrica, siendo mucho más alta para hombres infectados que para mujeres infectadas. Aunque la gonorrea es fácilmente tratable con el uso de antibióticos, debido a la gran incidencia de casos en todo el mundo, formas de gonorrea resistentes a los antibióticos han empezado a aparecer. Recientemente, Hethcote y Yorke (1984) en una monografía excelente describen en los EEUU el uso de modelos matemáticos para el control de la gonorrea. Los resultados de Hethcote y Yorke constituyen uno de los mejores ejemplos de la aplicación de modelos matemáticos en el control de epidemias.

Tradicionalmente los modelos clásicos de gonorrea han considerado poblaciones de individuos que no varían con el tiempo, es decir, las subpoblaciones que se mezclan (social y sexualmente) tienen un tamaño constante. Esta suposición ha sido muy útil en la evaluación de los méritos relativos de varias medidas de control; sin embargo, pero no es apropiada en situaciones donde se desea evaluar el impacto que tienen en la transmisión de enfermedades venéreas las diferentes estructuras sociales/sexuales. La suposición de que las subpoblaciones que interaccionan tienen siempre el mismo número de individuos es equivalente a la suposición de que las probabilidades de combinación entre grupos (o entre individuos de grupos diferentes) son constantes. Por lo tanto, el análisis realizado bajo esta suposición es solamente válido para poblaciones que han alcanzado un estado de equilibrio.

Aquí se considera una población de individuos heterosexuales que son sexualmente activos. La población se divide en clases o subpoblaciones. Las clases pueden ser definidas de acuerdo al sexo, raza,

nivel socioeconómico, nivel promedio de actividad sexual, etc., de los individuos de esta población. Modelos que incorporan otros factores como la edad de los individuos, la edad de la infección, variabilidad en infectividad, y la duración de las relaciones entre parejas, también pueden ser desarrollados (véase a Busenberg y Castillo-Chavez, 1989, 1990). Aquí consideramos  $N$  subpoblaciones de mujeres y  $L$  subpoblaciones de hombres sexualmente activos. Cada subpoblación es dividida en dos clases epidemiológicas:  $S_j^m(t)$  and  $S_i^h(t)$  (mujeres y hombres susceptibles, es decir, no infectados y sexualmente activos, al tiempo  $t$ );  $I_j^m(t)$  and  $I_i^h(t)$  (mujeres y hombres infectados e infecciosos al tiempo  $t$ ); con  $j = 1, \dots, N$  e  $i = 1, \dots, L$ . Por lo tanto el número total de individuos sexualmente activos de cada sexo y en cada subpoblación al tiempo  $t$  están representados por  $T_j^m(t) = S_j^m(t) + I_j^m(t)$  and  $T_i^h(t) = S_i^h(t) + I_i^h(t)$ .

$B_j^m(t)$  y  $B_i^h(t)$  denotan las tasas de incidencia del grupo  $j$  de mujeres y del grupo  $i$  de hombres al tiempo  $t$ ; es decir, el número de nuevos casos por unidad de tiempo. Las expresiones para  $B_j^m(t)$  y  $B_i^h(t)$  están dadas por funciones complicadas que dependen de la frecuencia y el tipo de las interacción sexual entre mujeres susceptibles del grupo  $j$ , hombres susceptibles del grupo  $i$ , y todos los individuos (del sexo opuesto correspondiente) de todos los otros grupos.

Si  $\Lambda_j^m$  and  $\Lambda_i^h$  denotan las tasas de "reclutamiento" (que se suponen constantes),  $\mu_j^m$  and  $\mu_i^h$  denotan las tasas (constantes) de remoción de la población sexualmente activa, y  $\gamma_j^m$  and  $\gamma_i^h$  denotan las tasas (constantes) de recuperación (o curación) de la gonorrea. Podemos formular fácilmente el siguiente modelo para la dinámica de la transmisión de la gonorrea en una población heterosexual compuesta de  $LN$  grupos al utilizar nuestra experiencia acumulada :

$$\frac{dS_j^m(t)}{dt} = \Lambda_j^m - B_j^m(t) - \mu_j^m S_j^m(t) + \gamma_j^m I_j^m(t), \quad (1)$$

$$\frac{dI_j^m(t)}{dt} = B_j^m(t) - (\gamma_j^m + \mu_j^m) I_j^m(t), \quad (2)$$

$$\frac{dS_i^h(t)}{dt} = \Lambda_i^h - B_i^h(t) - \mu_i^h S_i^h(t) + \gamma_i^h I_i^h(t), \quad (3)$$

$$\frac{dI_i^h(t)}{dt} = B_i^h(t) - (\gamma_i^h + \mu_i^h) I_i^h(t), \quad (4)$$

$i = 1, \dots, L$  and  $j = 1, \dots, N$ .

Claramente, este modelo estará especificado completamente hasta que se proporcionen expresiones explícitas para las incidencias  $B_j^m(t)$  y  $B_i^h(t)$ . Las funciones que describen las incidencias serán construídas en dos etapas: primero las expresaremos como funciones de las probabilidades de apareamiento  $\{p_{ij}(t)$  and  $q_{ji}(t); i = 1, \dots, L$  and  $j = 1, \dots, N\}$ ; y en la sección siguiente, estas probabilidades de apareamiento serán descritas a través de un sistema axiomático desarrollado para describir matemáticamente las relaciones sociales y sexuales de una población heterosexual.

Empezamos con las siguientes definiciones:

$p_{ij}(t)$  : denota la proporción de las parejas que los hombres del grupo  $i$  forman con el grupo de mujeres  $j$  al tiempo  $t$ ,

$q_{ji}(t)$  : denota la proporción de las parejas que las mujeres del grupo  $j$  forman con el grupo de hombres  $i$  al tiempo  $t$ ,

$T_i^h(t)$  : el número de hombres sexualmente activos del grupo  $i$  al tiempo  $t$ ,

$T_j^m(t)$  : el número de mujeres sexualmente activas del grupo  $j$  al tiempo  $t$ ,

$c_i$  : el número medio (constante) de parejas que los hombres del grupo  $i$  forman por unidad de tiempo,

$b_j$  : el número medio (constante) de parejas que las mujeres del grupo  $j$  forman por unidad de tiempo,

$\beta_i^h$  : el coeficiente de transmisión (constante) de los hombres infecciosos del grupo i,

$\beta_j^m$  : el coeficiente de transmisión (constante) de las mujeres infecciosas del grupo j,

Al utilizar estas definiciones obtenemos las siguientes expresiones para las tasas de incidencia:

$$B_i^h(t) = c_i S_i^h(t) \sum_{j=1}^N \beta_j^m P_{ij}^m(t) \frac{I_j^m(t)}{T_j^m(t)}, \quad (5)$$

y

$$B_j^m(t) = c_j S_j^m(t) \sum_{i=1}^N \beta_i^h q_{ji}^h(t) \frac{I_i^h(t)}{T_i^h(t)}. \quad (6)$$

En el capítulo siguiente discutiremos formas de seleccionar sistemáticamente formas específicas para las probabilidades de apareamiento.

**CAPITULO DIEZ**

**SISTEMA AXIOMATICO PARA LA DESCRIPCION DE ESTRUCTURAS DE APAREAMIENTO**

Unas soluciones especiales para las probabilidades de apareamiento para poblaciones homosexuales fueron obtenidas por Nold (1980), Hethcote and Yorke (1984), Hyman and Stanley (1988, 1989), Jacquez et al. (1988, 1989), Blythe and Castillo-Chavez (1989), Castillo-Chavez and Blythe (1989), Gupta et al. (1989), and Anderson et al. (1989). Un teorema de representación que describe todas las formas posibles de apareamiento como perturbaciones multiplicativas de apareamientos aleatorios (apareamiento proporcional) fue obtenido por Busenberg y Castillo-Chavez (1989, 1990). Modelos que describen la dinámica de parejas heterosexuales, no sólo de individuos, han sido desarrollados en un contexto demográfico por Kendall (1948), Keyfitz (1972), Parlett (1972), and J. H. Pollard (1973). La formulación de un sistema axiomático para la descripción de la formación de parejas se encuentra en los trabajos de Fredrickson (1971) y McFarland (1972). Aplicaciones del sistema axiomático de Fredrickson-McFarland a modelos epidemiológicos ha sido llevado a cabo por Dietz (1988), Dietz and Hadeler (1988), Castillo-Chavez (1989), Wäldstatter (1989), Hadeler (1989a, b, 1990), and Castillo-Chavez et al. (1990). A continuación discutimos un sistema axiomático para la descripción de los procesos de formación de parejas (véase Castillo Chavez et al. 1990 y Castillo-Chavez y Busenberg 1990). Al utilizar las probabilidades de apareamiento  $\{p_{ij}(t)$  y  $q_{ji}(t): i = 1, \dots, L$  and  $j = 1, \dots, N\}$  podemos describir en forma axiomática el proceso de formación de parejas en una población de individuos heterosexuales.

Def  $(p_{ij}(t), q_{ji}(t))$  se llaman probabilidades de apareamiento/combinación de parejas si y sólo si satisfacen las siguientes propiedades (para todo tiempo  $t$ ):

$$(A1) \quad 0 \leq p_{ij} \leq 1, \quad 0 \leq q_{ji} \leq 1,$$

$$(A2) \quad \sum_{j=1}^N p_{ij} = 1 = \sum_{i=1}^L q_{ji},$$

$$(A3) \quad c_i T_i^m p_{ij} = b_j T_j^f q_{ji}, \quad i = 1, \dots, L, \quad j = 1, \dots, N.$$

(A4) Si para algún valor de  $i$ ,  $0 \leq i \leq L$  o para algún valor de  $j$ ,  $0 \leq j \leq N$  se tiene que  $c_i b_j T_i^h T_j^m = 0$  entonces  $p_{ij} \equiv q_{ji} \equiv 0$ .

Nótese que (A3) puede ser interpretada como una ley de conservación del número de parejas nuevas por unidad de tiempo o como una propiedad de reversibilidad de grupos, mientras que (A4) nos asegura que la mezcla de subpoblaciones "no-existentes" or sexualmente inactivas no se puede definir de una manera arbitraria. En el caso del modelo para la gonorrea que se describió anteriormente, y en el caso de la mayoría de los modelos deterministas para la transmisión de enfermedades venéreas, las subpoblaciones sexualmente activas no se extinguen y permanecen sexualmente activas para todo tiempo. Ahora procedemos a calcular una clase de soluciones útiles, las soluciones de Ross:

Def Una probabilidad de apareamiento para una población heterosexual es llamada separable si y sólo si

$$p_{ij} = p_i p_j \quad y \quad q_{ji} = q_j q_i .$$

Esta definición nos conduce a una caracterización útil de las probabilidades de apareamiento separables.

Teorema 1: La única solución separable es la solución de Ross dada por  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$  con

$$\bar{p}_j = \frac{b_j T_j^m}{\sum_{i=1}^L c_i T_i^h}, \quad \bar{q}_i = \frac{c_i T_i^h}{\sum_{j=1}^N b_j T_j^m}; \quad j = 1, \dots, N \quad y \quad i = 1, \dots, L .$$

Demostración: al utilizar (A2) tenemos que

$$1 = q_j \sum_{i=1}^L q_i = q_j \frac{1}{k}, \quad k \text{ una constante}$$

$$1 = p_i \sum_{j=1}^N q_j = p_i \frac{1}{\ell} \quad \ell \text{ a constant}$$

$$\Rightarrow q_j = k \quad \text{y} \quad p_i = \ell \Rightarrow$$

$$q_{ji} = q_j q_i = k q_i \equiv \bar{q}_i \quad (7)$$

$$p_{ij} = p_i p_j = \ell p_j \equiv \bar{p}_j \quad (8)$$

Si (7) y (8) se substituyen en (A3) tenemos que

$$c_i T_i^h \ell p_j = b_j T_j^m k q_i \quad \circ \quad c_i T_i^h \bar{p}_j = b_j T_j^m \bar{q}_i \quad (9)$$

Si sumamos sobre todos los valores de  $i \Rightarrow$

$$\bar{p}_j \sum_{i=1}^L c_i T_i^h = b_j T_j^m \sum_{i=1}^L \bar{q}_i = b_j T_j^m$$

$$\Rightarrow \boxed{\bar{p}_j = \frac{b_j T_j^m}{\sum_{i=1}^L c_i T_i^h} \quad j, 1, \dots, N.} \quad (10)$$

Sumando sobre todos los valores de  $j \Rightarrow$

$$c_i T_i^h \sum_{j=1}^N \bar{p}_j = \bar{q}_i \sum_{j=1}^N b_j T_j^m \quad \circ \quad c_i T_i^h \bar{p}_j = \bar{q}_i \sum_{j=1}^N b_j T_j^m$$

$$\Rightarrow \boxed{\bar{q}_i = \frac{c_i T_i^h}{\sum_{j=1}^N b_j T_j^m} \quad i = 1, \dots, L.} \quad (11)$$

No es inmediatamente claro que (10) y (11) satisfacen los axiomas de mezcla; sin embargo, si empezamos con la propiedad de reversibilidad de grupos (A3)

$$c_i T_i^h p_{ij} = b_j T_j^m q_{ji}, \quad i = 1, \dots, L; \quad j = 1, \dots, N,$$

sumamos sobre todos los valores de  $j$  e  $i$

$$c_i T_i^h = \sum_{j=1}^N b_j T_j^m q_{ji},$$

$$\sum_{i=1}^L c_i T_i^h = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^N b_j T_j^m q_{ji},$$

y cambiamos el orden de la suma

$$= \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^L b_j T_j^m q_{ji} = \sum_{j=1}^N b_j T_j^m,$$

concluimos que

$$\boxed{\sum_{i=1}^L c_i T_i^h = \sum_{j=1}^N b_j T_j^m.} \quad (12)$$

Por lo tanto  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$  satisface (A1) - (A3), y por definición satisface (A4).

Nota: De (A3) se sigue que

$$\frac{p_{ij}}{q_{ji}} = \frac{b_j T_j^m}{c_i T_i^h} = \frac{\bar{p}_j}{\bar{q}_i}, \quad (13)$$

y al utilizar (A4) se observa que el soporte de toda función de mezcla de dos sexos está contenido en el soporte de la solución de Ross:  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$ .

Se pueden generar más soluciones utilizando las ecuaciones (10), (11) y (13). Empezamos por introducir los siguientes términos:

$(\phi_{ij}^h) \equiv$  la matrix estructural de covarianzas para los hombres  $(0 \leq \phi_{ij}^h)$  que denota el grado de preferencia (es decir, la perturbación de la solución de Ross) que los hombres del grupo  $i$  tienen por las mujeres del grupo,  $j = 1, \dots, N, i = 1, \dots, L$ .

$$\ell_i^h \equiv \sum_{k=1}^N \bar{p}_k \phi_{ik}^h \equiv \text{el promedio ponderado de preferencias del grupo } i \text{ de hombres,}$$

$$R_i^h \equiv 1 - \ell_i^h, \quad i = 1, \dots, L. \quad (14)$$

Requerimos que  $R_i^h \geq 0$ , y que

$$\sum_{i=1}^L \ell_i^h \bar{p}_i = \sum_{i=1}^L \sum_{k=1}^N \bar{p}_k \phi_{ik}^h \bar{p}_i < 1. \quad (15)$$

Similarmente,

$(\phi_{ji}^m) \equiv$  la matrix estructural de covarianzas para las mujeres ( $0 \leq \phi_{ij}^m$ ) que denota el grado de preferencia (es decir, la perturbación de la solución de Roes) que las mujeres del grupo  $j$  tienen por los hombres del grupo,  $j = 1, \dots, N, i = 1, \dots, L$ .

$$\begin{aligned} \ell_j^m &\equiv \sum_{k=1}^N \bar{q}_k \phi_{jk}^m \equiv \text{el promedio ponderado de preferencias del grupo } j \text{ de mujeres,} \\ R_j^m &\equiv 1 - \ell_j^m, \quad j = 1, \dots, N. \end{aligned} \quad (16)$$

Requerimos que  $R_j^m \geq 0$ , y que

$$\sum_{j=1}^N \ell_j^m \bar{q}_j = \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^L \bar{q}_k \phi_{jk}^m \bar{q}_i < 1. \quad (17)$$

Al utilizar estas definiciones observamos que la siguiente perturbación multiplicativa de la solución separable  $(\bar{p}_j, \bar{q}_j)$ , nos da formalmente la siguiente solución de los axiomas (A1) - (A4):

$$p_{ij} = \bar{p}_j \left[ \frac{R_j^m R_i^h}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} + \phi_{ij}^h \right], \quad i = 1, \dots, L; \quad j = 1, \dots, N, \quad (18)$$

$$q_{ji} = \bar{q}_i \left[ \frac{R_i^h R_j^m}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} + \phi_{ji}^m \right]. \quad (19)$$

A continuación demostramos que la solución  $(p_{ij}, q_{ji})$ ,  $i = 1, \dots, L, j = 1, \dots, N$ , dada por las ecuaciones (18) y (19) es una función de apareamiento que satisface los axiomas (i)-(iv). Primero notamos que

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^N p_{ij} &= R_i^h \left[ \frac{\sum_{j=1}^N \bar{p}_j R_j^m}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} \right] + \left[ \sum_{j=1}^N \bar{p}_j \phi_{ij}^h \right] \\ &= R_i^h + \sum_{j=1}^N \bar{p}_j \phi_{ij}^h = R_i^h + (1 - R_i^h) = 1, \end{aligned}$$

y que

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^L q_{ji} &= R_j^m \left[ \frac{\sum_{i=1}^L \bar{q}_i R_i^h}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} \right] + \left[ \sum_{i=1}^L \bar{q}_i \phi_{ji}^m \right] \\ &= R_j^m + e_j^m = R_j^m + [1 - R_j^m] = 1, \end{aligned}$$

⇒ (A1) y (A2) se satisfacen.

El axioma (A3) se satisface si

$$c_i T_i^h \bar{p}_j \left[ \frac{R_j^m R_i^h}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} + \phi_{ij}^h \right] = b_j T_j^m \bar{q}_i \left[ \frac{R_i^h R_j^m}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} + \phi_{ji}^m \right]. \quad (20)$$

Debido a que  $c_i T_i^h \bar{p}_j = b_j T_j^m \bar{q}_i$ , ya que  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$  es una función de apareamiento, se tiene que la ecuación (20) se satisface si y sólo si

$$\left[ \frac{R_j^m R_i^h}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} + \phi_{ij}^h \right] = \left[ \frac{R_i^h R_j^m}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} + \phi_{ji}^m \right]. \quad (21)$$

Y la ecuación (21) se satisface si y sólo si

$$\begin{aligned} \phi_{ij}^h - \phi_{ji}^m &= R_i^h R_j^m \left[ \frac{1}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} - \frac{1}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} \right] \\ &= R_i^h R_j^m \left[ \frac{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m - \sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h}{\left( \sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h \right) \left( \sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m \right)} \right] \\ &= R_i^h R_j^m \left[ \frac{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k e_k^h - \sum_{k=1}^N \bar{p}_k e_k^m}{\left( \sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h \right) \left( \sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m \right)} \right] \end{aligned}$$

o equivalentemente, si

$$\phi_{ij}^h = \phi_{ji}^m + R_i^h R_j^m \left[ \frac{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m - \sum_{k=1}^L \bar{q}_k \ell_k^h}{\left( \sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h \right) \left( \sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m \right)} \right] \quad (22)$$

Nótese que si  $\phi_{ji}^m = \alpha$ ,  $0 \leq \alpha < 1$ ,  $\forall i, j \Rightarrow \ell_j^m = 0 \forall j \Rightarrow R_j^m = 1 \forall j$ ,

$$\Rightarrow q_{ji} = \bar{q}_i \left[ \frac{R_i^h}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} \right] \text{ y}$$

$$\phi_{ij}^h = R_i^h \left[ \frac{1 - \sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} \right] = \frac{R_i^h}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} - R_i^h$$

$$\therefore \phi_{ij}^h = R_i^h \left[ \frac{1}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} - 1 \right], \quad \phi_{ji}^m \equiv 0, \text{ es decir,}$$

es una solución independiente de  $j$  y por lo tanto tenemos soluciones en donde las mujeres no demuestran ningún tipo de preferencia. Por lo tanto

$$p_{ij} = \bar{p}_j \left[ R_i^h + \phi_{ij}^h \right] = \bar{p}_j \frac{R_i^h}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h}$$

y de esta manera obtenemos la siguiente solución "semi-separable":

$$(p_{ij}, q_{ji}) = \frac{R_i^h}{\sum_{k=1}^L \bar{q}_k R_k^h} (\bar{p}_j, \bar{q}_i) \quad ; \quad q_{ji} \text{ independiente de } j. \quad (23)$$

Similarmente,

$$\phi_{ij}^h \equiv \beta, 0 \leq \beta < 1, \quad \phi_{ji}^m = R_j^m \left[ \frac{1}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} - 1 \right]$$

dándonos la siguiente solución "semi-separable":

$$(p_{ij}, q_{ji}) = \frac{R_j^m}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} (\bar{p}_j, \bar{q}_i) \quad ; \quad (24)$$

$p_{ij}$  independiente de  $i$ , y por consiguiente los hombres no demuestran ningún tipo de preferencia.

Para demostrar que toda solución del sistema de axiomas (A1)-(A4) está dada por las ecuaciones (18)-(19) procedimos de la manera siguiente. Al utilizar la propiedad (A4) y al observar que  $\frac{p_{ij}}{\bar{p}_j}$  y  $\frac{q_{ji}}{\bar{q}_i}$  están bien definidas en el soporte  $\Delta$  de la solución  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$ , y que por consiguiente

$$\frac{p_{ij}}{\bar{p}_j} = \frac{q_{ji}}{\bar{q}_i} \geq 0 \text{ en } \Delta.$$

Los axiomas (A1) y (A2)  $\Rightarrow \exists \epsilon > 0$  y  $\exists$  un conjunto de enteros positivos  $Q \subset Z_+^2 \ni \frac{p_{ij}}{\bar{p}_j} = \frac{q_{ji}}{\bar{q}_i} > \epsilon$ , es decir,

$$Q \equiv \left\{ (i,j) : \frac{p_{ij}}{\bar{p}_j} > \epsilon \right\}; \text{ y definimos el conjunto asociado } \bar{Q}$$

$$\bar{Q} \equiv \left\{ i : (i,j) \in Q \text{ para algún } j \right\}.$$

Al utilizar estos conjuntos definimos las funciones siguientes:

$$R_i^h \equiv \epsilon \chi_{\bar{Q}}(i) \sum_{k=1}^L \chi_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k,$$

$$R_j^m \equiv \epsilon \chi_{\bar{Q}}(j) \sum_{k=1}^N \chi_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k,$$

donde  $\chi$  denota a la función característica (es decir, el indicador) del conjunto correspondiente, y observamos que

$$\sum_{i=1}^L R_i^h \bar{q}_i = \epsilon \left( \sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k \right)^2, \quad (25)$$

y que

$$\sum_{j=1}^N R_j^m \bar{p}_j = \epsilon \left( \sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k \right)^2. \quad (26)$$

De aquí

$$\frac{R_j^m R_i^h}{\sum_{k=1}^N \bar{p}_k R_k^m} = \epsilon x_{\bar{Q}}(i) x_{\bar{Q}}(j) \frac{\sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k}{\sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k} \quad (27)$$

y

$$\frac{R_j^m R_i^h}{\sum_{k=1}^L R_k^h \bar{q}_k} = \epsilon x_{\bar{Q}}(i) x_{\bar{Q}}(j) \frac{\sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k}{\sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k}. \quad (28)$$

Dejemos que

$$\phi_{ij}^h \equiv \frac{p_{ij}}{p_j} - \epsilon x_{\bar{Q}}(i) x_{\bar{Q}}(j) \frac{\sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k}{\sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k},$$

y

$$\phi_{ji}^m \equiv \frac{q_{ij}}{q_j} - \epsilon x_{\bar{Q}}(i) x_{\bar{Q}}(j) \frac{\sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k}{\sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k}.$$

De las dos expresiones últimas se tiene que

$$\sum_{j=1}^N \phi_{ij}^h \bar{p}_j = 1 - \epsilon x_{\bar{Q}}(i) \sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k = I_i^h,$$

y que

$$\sum_{j=1}^L \phi_{ji}^m \bar{q}_j = 1 - \epsilon x_{\bar{Q}}(i) \sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k = I_i^m.$$

Además, se nota que

$$\phi_{ij}^h - \phi_{ji}^m = \epsilon x_{\bar{Q}}(i) x_{\bar{Q}}(j) \left[ \frac{\sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k}{\sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k} - \frac{\sum_{k=1}^L x_{\bar{Q}}(k) \bar{q}_k}{\sum_{k=1}^N x_{\bar{Q}}(k) \bar{p}_k} \right]$$

y al usar las ecuaciones (25) -(28), se observa que la ecuación (22) es satisfecha automáticamente.

Hemos finalmente establecido los resultados siguientes:

**Teorema 2.** Sean  $\{\phi_{ij}^h\}$  y  $\{\phi_{ji}^m\}$  dos matrices no negativas. Y definamos  $\ell_i^h \equiv \sum_{k=1}^N \bar{p}_k \phi_{ik}^h$  y  $\ell_j^m \equiv \sum_{k=1}^L \bar{q}_k \phi_{jk}^m$  con  $\{(\bar{p}_j, \bar{q}_i) \mid j = 1, \dots, N \text{ and } i = 1, \dots, L\}$  que denota al conjunto formado por las soluciones de Ross. Definamos  $R_i^h \equiv 1 - \ell_i^h$ ,  $i = 1, \dots, L$  y  $R_j^m \equiv 1 - \ell_j^m$ ,  $j = 1, \dots, N$ , y supongamos que  $\phi_{ij}^h$  y  $\phi_{ji}^m$  se escogen de tal forma que  $R_i^h$  y  $R_j^m$  permanecen no negativos para todo el tiempo. Y finalmente supongamos que

$$\sum_{i=1}^L \ell_i^h \bar{p}_i = \sum_{i=1}^L \sum_{k=1}^N \bar{p}_k \phi_{ik}^h \bar{p}_i < 1,$$

y que

$$\sum_{j=1}^N \ell_j^m \bar{q}_j = \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^L \bar{q}_k \phi_{jk}^m \bar{q}_j < 1.$$

Entonces, todas las soluciones de los axiomas (A1)-(A4) están dadas por las ecuaciones (18) y (19).

**Nota:**  $\phi_{ij}^h$  y  $\phi_{ji}^m$  pueden ser siempre elegidas de tal forma que  $R_i^h$  y  $R_j^m$  son no negativas para todo el tiempo  $t$  (por ejemplo, escójense con valores en el intervalo  $[0,1]$ ). Sin embargo, no hay una receta que especifique condiciones necesarias (en términos de las matrices  $\phi$ 's) que garanticen la no negatividad de  $R_i^h$  and  $R_j^m$  debido a que sus valores (que dependen del tiempo) están íntimamente conectados con los valores de las soluciones de Ross y por consiguiente con un sistema dinámico específico.

**Corolario:** Si  $\phi_{ij}^h = \alpha$ ,  $0 \leq \alpha < 1$ ,  $\forall i, j$  o si  $\phi_{ji}^m = \beta$ ,  $0 \leq \beta < 1$ ,  $\forall i, j$  se tiene que las ecuaciones (23) y (24) proveen soluciones donde la preferencia es determinada por uno de los sexos.

Notas: 1. En el sistema axiomático para el apareamiento de homosexuales, la única solución separable es la de apareamiento proporcional. Aquí las soluciones pueden ser separables en un sexo pero no necesariamente en el otro. Estas soluciones, en las cuales un sexo elige y el otro no, se pueden aplicar en la modelación enfermedades transmitidas por vectores como por ejemplo el paludismo. En el caso del paludismo los hospederos no escogen a los vectores; sin embargo hay evidencia que los vectores escogen a sus hospederos.

2. Varias soluciones particulares para poblaciones homosexuales han sido discutidas en la literatura. Estas incluyen la de apareamiento "preferido," apareamiento entre "similares," etc., (véase a Nold 1980, Hethcote y Yorke 1984, Blythe y Castillo-Chavez 1989, Castillo-Chavez y Blythe 1989, Jacquez et al. 1988, 1989, Hyman y Stanley 1989, Gupta et al. 1989, Blythe et al. 1989, etc.). Blythe y Castillo-Chavez (1990a) han demostrado explícitamente que todas estas soluciones son casos particulares de la fórmula general de Busenberg y Castillo-Chavez (1989, 1990).

3. Castillo-Chavez y Blythe (1990) utilizan el modelo para la gonorrea de este capítulo pero incluyen poblaciones homosexuales para estudiar, en un modelo simple, los patrones de apareamiento entre individuos. Esto se debe a que las ecuaciones se pueden resolver explícitamente para  $T_i(t)$  y substituir en la fórmula general de Busenberg and Castillo-Chavez (1989, 1990). Los patrones de apareamiento se estudian a través de un estudio de sensibilidad al variar la matrix de preferencia  $\phi$ . Un estudio completo de estas matrices para poblaciones homosexuales se encuentra en el trabajo de Blythe and Castillo-Chavez (1990b). Algunos métodos para estimar la matrix  $\phi$  que utilizan datos de patrones de apareamiento para poblaciones homosexuales pueden hallarse en el trabajo de Blythe et al. (1990).

**CAPITULO ONCE**

**MODELOS PARA LA TRANSMISION DEL SIDA CON INFECTIVIDAD VARIABLE**

En este capítulo discutiremos brevemente la manera de incorporar la edad de la infección y la infectividad variable en los modelos para la propagación del SIDA. La notación que se utilizará es la misma que la de la sección 8.

La mayoría de los modelos epidemiológicos han supuesto que todos los individuos infecciosos son igualmente capaces de transmitir la infección. Esta suposición ha sido razonable en el estudio de enfermedades comunicables como la influenza (véase a Castillo-Chavez *et al.* 1988, 1989 y las referencias citadas en estos artículos) o en el estudio de enfermedades venereas como la gonorrea (véase a Hethcote y Yorke 1984 y las referencias citadas en este libro).

La epidemia del SIDA ha forzado a los investigadores a estudiar los efectos de la variabilidad en infectividad en la transmisión del VIA. Los datos experimentales de Francis *et al.* (1984), Salahuddin *et al.* (1984), y Lange *et al.* (1986) han empezado a clarificar la forma de la curva de infectividad. Su trabajo le ha dado gran ímpetu a la teoría de los dos picos que describiremos a continuación. Una vez que un individuo ha sido infectado se presenta un período latente de 2 a 4 meses el cual es seguido por un incremento notable del nivel de anticuerpos contra el virus (primer pico). Este período tiene una duración aproximada de 6 meses, después del cual se observa una reducción en el nivel de anticuerpos de los individuos infectados y que permanece a niveles muy bajos por períodos muy largos de tiempo (supuestamente 7 o 8 años). Finalmente, aproximadamente un año antes de la aparición de síntomas severos del SIDA, se observa un aumento substancial del nivel de anticuerpos contra el virus (el segundo pico). Si bien es prematuro identificar los niveles de anticuerpos contra el virus con los niveles de infectividad, los datos nos proporcionan razón suficiente para estudiar los posibles efectos de la infectividad variable a través de modelos matemáticos con el propósito de clarificar que tan importante es el conocimiento de esta curva de infectividad para el entendimiento de la dinámica del SIDA.

Simulaciones numéricas de modelos que incorporan infectividad variable (véase a Anderson y May (1989); Hyman y Stanley 1988, 1989; Blythe y Anderson 1988b) han demostrado que los

comportamientos transitorios son muy sensitivos a la forma y la ocurrencia del primer pico. Sin embargo, todas las simulaciones publicadas indican el mismo comportamiento cualitativo indicado en la sección 8, es decir, las soluciones convergen (si  $R_0 > 1$ ) hacia un punto de equilibrio endémico. Las simulaciones de Hyman y Stanley (1988, 1989) indican el mismo comportamiento cualitativo aún con la presencia de heterogeneidad en el comportamiento sexual (pero véase el trabajo de Castillo-Chavez et al. 1989x, 1989xx, Huang 1990, Huang et al. 1990). La discusión del capítulo ocho indica que las interacciones entre períodos de incubación distribuidos y actividad sexual promedio no lineales (función del tamaño de la población sexualmente activa) no son suficientes para generar soluciones oscilatorias (por lo menos por una bifurcación de Hopf). En esta sección discutiremos brevemente el efecto en los resultados del capítulo ocho si añadimos infectividad variable a una población que se mezcla en forma homogénea.

Incorporaremos los siguientes ingredientes en nuestro modelo matemático:

- Una relación funcional no lineal entre la actividad sexual media por individuo (per capita) y el tamaño de la población sexualmente activa.
- Una estratificación de la población infectada de acuerdo a su edad de infección; es decir, se considera la duración de la infección.
- Una tasa de remoción de la clase infectada que depende de la edad de la infección y por lo tanto que depende de como los individuos son afectados por la duración de la infección.
- Una infectividad que depende de la edad de la infección.

Los primeros tres ingredientes de este modelo son los mismos de Castillo-Chavez et al. (1989 a, b, c x) y del capítulo ocho, pero la estratificación de acuerdo a la edad de la infección no fue incorporada explícitamente. El cuarto ingrediente ha sido añadido para estudiar los efectos de la infectividad que dependen de la edad de la infección y las consecuencias de esta infectividad en combinación con otros mecanismos.

Específicamente, dividimos la población en tres grupos: S (susceptibles), I (VIA infectados, pero

sin síntomas severos), y A (con síntomas severos del SIDA). Los individuos en la clase A se consideran sexualmente inactivos y se supone que los individuos sexualmente activos, es decir los individuos en las clases S e I, escogen a sus parejas al azar.

En este modelo  $t$  denota al tiempo, mientras que  $\tau$  denota la duración o edad de la infección. La unidad de tiempo que elegimos está dada por la duración del período medio de actividad sexual de los individuos sin síntomas severos del SIDA. Individuos son reclutados en la clase S con una tasa constante  $\lambda$ . Suponemos que la duración del período de actividad sexual (de los individuos en la clase S e I) está distribuido exponencialmente y que, por lo tanto, la tasa de remoción de actividad sexual esta dada por la constante  $\mu$ . Nótese que la duración media de la vida sexual de un individuo es  $1/\mu$ , nuestra unidad de tiempo, y por lo tanto  $\mu = 1$ . Los individuos infectados con edad de la infección  $\tau$  dejan de ser sexualmente activos debido a los efectos del VIA con una tasa  $\alpha(\tau)$ . Por consiguiente la probabilidad de que un individuo sexualmente activo siga siendolo dado que se infectó hace  $\tau$  unidades de tiempo está dado por

$$\exp\left(-\tau - \int_0^{\tau} \alpha(\rho) d\rho\right).$$

Estratificamos a la población de acuerdo con su edad de la infección de tal forma que

$$I(t) = \int_0^{\infty} i(t, \tau) d\tau,$$

donde  $i(t, \tau)$  denota la densidad de edades de individuos infectados. La probabilidad de que una pareja elegida al azar sea un individuo con edad de infección  $\tau$  es

$$\frac{i(t, \tau)}{T(t)},$$

donde  $T(t) = S(t) + I(t)$  nos da el número de individuos sexualmente activos al tiempo  $t$ . Suponemos que un susceptible típico contrae la infección de una pareja infectada de edad  $\tau$  con un riesgo

promedio  $\lambda(\tau)$ . Por consiguiente la probabilidad de que un individuo susceptible típico se infecte al tiempo  $t$  (dado de que tuvo un contacto sexual con un infectado al tiempo  $t$ ) está dado por la expresión

$$\frac{W(t)}{T(t)},$$

donde

$$W(t) = \int_0^{\infty} \lambda(\tau) i(t, \tau) d\tau.$$

La actividad sexual media es calculada a través del número de contactos  $C(T)$  que un individuo típico tiene por unidad de tiempo. Además se supone que este número es una función del número de individuos sexualmente activos al tiempo  $t$ , es decir,  $T(t)$ .

Al utilizar las definiciones anteriores obtenemos la siguiente expresión para la incidencia (el número de nuevos casos de infección por unidad de tiempo):

$$B(t) = C(T(t))S(t) \frac{W(t)}{T(t)}.$$

Análogamente a muchos ejemplos anteriores, formulamos el siguiente modelo matemático para la transmisión del VIA en una población estructurada por la edad de la infección:

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - B(t) - S(t); \quad (1)$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) i(t, \tau) = -(1 + \alpha(\tau)) i(t, \tau); \quad (2)$$

$$i(t, 0) = B(t) = S(t)C(T(t)) \frac{W(t)}{T}; \quad (3)$$

$$T = I + S; \quad (4)$$

$$I(t) = \int_0^{\infty} i(t, \tau) d\tau; \quad (5)$$

$$W(t) = \int_0^{\infty} \lambda(\tau) i(t, \tau) d\tau ; \quad (6)$$
$$\frac{d}{dt} A(t) = \int_0^{\infty} \alpha(\tau) i(t, \tau) d\tau - (1 + \nu) A(t) .$$

Si bien  $A$ , el número de individuos que desarrollan síntomas severos del SIDA (que están tan enfermos que no son sexualmente activos) no juegan ningún papel en la dinámica de la epidemia, hemos proveído una fórmula que proporciona el número de individuos en esta clase al tiempo  $t$ , debido a que éste es uno de los números que se puede comparar con los datos obtenidos por las oficinas de salud pública. Nótese que  $\nu$  denota la tasa de mortalidad de aquellos individuos que tienen síntomas severos del SIDA.

Observamos que la suposición

$$\int_0^{\infty} \alpha(\tau) d\tau < \infty ,$$

en este modelo nos permite considerar la posibilidad de que algunos individuos nunca alcancen la clase  $A$ .

En esta capítulo suponemos que  $\alpha(\tau)$  es una función medible y no negativa;  $\lambda(\tau)$  es una función de la edad de la infección integrable y no negativa;  $C(T)$  es una función no decreciente de  $T$ , con  $C(T) > 0$  siempre que  $T > 0$ . Después suponemos que la función

$$M(T) = \frac{C(T)}{T}$$

no es una función creciente de  $T$ , es decir,  $C(T)$  crece en una forma sublineal que refleja un proceso de saturación.

Hay varias maneras de analizar el problema (1),..., (6). Cada una de ellas tiene sus propias ventajas. La primera reformula el sistema (1),..., (6) como un sistema abstracto de ecuaciones diferenciales (veáse a Thieme (1989a, b), en especial a la sección 7). Esta reformulación nos provee

con un sistema dinámico en términos de S e I útil si uno desea demostrar la inestabilidad o la persistencia de las soluciones. La segunda reformulación se obtiene al integrar el sistema (1),..., (6) a lo largo de sus curvas características (vease a Webb 1985), generando de esta manera el mismo sistema dinámico pero de una manera diferente. La tercera reformulación, también se obtiene al integrar el sistema (1),..., (6) sobre las curvas características pero en esta ocasión se reduce al sistema siguiente de ecuaciones integrales:

$$S = \Lambda - B * P_1 + f_1, \quad (7)$$

$$V = B * P_{\alpha+1} + f_2, \quad (8)$$

$$W = B * Q + f_3, \quad (9)$$

$$B = SM(S + V)W. \quad (10)$$

Aquí hemos utilizado la notación siguiente:

$$P_{\alpha}(\tau) = \exp\left(-\int_0^{\tau} \alpha(s) ds\right), \quad (11)$$

$$Q(\tau) = \lambda(\tau)P_{\alpha+1}(\tau), \quad (12)$$

$$(B * P)(t) = \int_0^t B(t-s)P(s)ds, \quad (13)$$

$$f_1(t) = (S(0) - \Lambda)e^{-t}, \quad (14)$$

$$f_2(t) = \int_t^{\infty} i(0, \tau-t) \frac{P_{\alpha+1}(\tau)}{P_{\alpha+1}(\tau-t)} d\tau, \quad (15)$$

$$f_3(t) = \int_t^{\infty} i(0, \tau-t) \lambda(\tau) \frac{P_{\alpha+1}(\tau)}{P_{\alpha+1}(\tau-t)} d\tau, \quad (16)$$

$$M(T) = \frac{C(T)}{T}. \quad (17)$$

Nótese que

$$f_j \rightarrow 0, \quad t \rightarrow \infty. \quad (18)$$

$P_1$  y  $P_{\alpha+1}$  se define de forma análoga a  $P_\alpha$ .

Algunas de las cantidades que se acaban de definir tienen un significado intuitivo. Por ejemplo,  $P_1(s) = e^{-s}$  nos da la probabilidad de que un individuo sano (es decir que no ha entrado en la clase A) es todavía sexualmente activo  $s$  unidades de tiempo después de haber ingresado en la clase de individuos sexualmente activos.  $P_{\alpha+1}(\tau)$  nos da la probabilidad de que un individuo con edad de infección  $\tau$  todavía es sexualmente activo. Si sustituimos la ecuación (10) en las ecuaciones (7), (8), y (9), obtenemos un sistema de ecuaciones integrales de convolución del tipo Volterra que ha sido bastante estudiado (véase a Miller 1971 o a Londen 1981). Si por otro lado sustituimos las ecuaciones (7), (8), y (9) en la ecuación (10) entonces reducimos el sistema a una ecuación integral que si bien no es del tipo de Volterra tiene la ventaja de ser una ecuación escalar.

De la ecuación (1) notamos que  $S(t)$  permanece positiva (no negativa) si  $S(0)$  tiene la propiedad correspondiente. Fácilmente se puede uno asegurar que la no negatividad es preservada por el flujo del sistema. Si integramos la ecuación (2) sobre  $\tau$  y la combinamos con la ecuación (1) obtenemos la siguiente desigualdad diferencial:

$$\frac{d}{dt}T \leq \Lambda - T, \quad (19)$$

y, por consiguiente, la cota *a priori*

$$S(t), I(t) \leq T(t) = S(t) + I(t) \leq \Lambda + (T(0) - \Lambda)e^{-t}. \quad (20)$$

Al utilizar la teoría desarrollada en Webb (1985) o en Thieme (1989a, b, 1985) o al aplicar los

metodos estandares de punto fijo al sistema (7),..., (10), se puede demostrar que el modelo está bien formulado matemáticamente, es decir, dadas unas condiciones iniciales no negativas, hay una solución no negativa única asociada con estas condiciones iniciales. Además, la solución depende continuamente en las condiciones iniciales, y las funciones  $S, I, W, B$  son continuas y satisfacen la cota a priori dada por (20).

Ahora procedemos a discutir los estados estacionarios posibles: el estado libre de infección y el estado endémico. Estas soluciones son importantes debido a que su existencia (como se ha visto en los capítulos anteriores) están íntimamente conectadas al número reproductivo básico  $R_0$ , y porque estos puntos de equilibrio son los que generalmente determinan el comportamiento asintótico del modelo. Aquí demostramos que cuando  $R_0 < 1$ , la enfermedad desaparece mientras que si  $R_0 > 1$ , la enfermedad persiste. Si la enfermedad persiste, hay un equilibrio endémico único que es localmente asintóticamente estable cuando  $R_0$  es un poco mayor que 1, pero que pierde su estabilidad cuando  $R_0$  aumenta. Aún cuando el punto de equilibrio endémico sea inestable, este punto de equilibrio puede ser un buen indicador de la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, en este modelo se puede demostrar que la incidencia fluctúa alrededor del punto de equilibrio endémico (vease el Teorema xx).

Empezamos nuestro análisis al notar que el sistema (1),..., (6) siempre tiene el punto de equilibrio libre de la infección

$$S_0 = \Lambda, I_0 = 0, W_0 = 0, B_0 = 0, i_0 = 0. \quad (21)$$

Para demostrar la existencia de un punto de equilibrio endémico del sistema (1),..., (6) tenemos que estudiar las soluciones del sistema algebraico:

$$S^* = \Lambda - B^*, \quad (22)$$

$$I^* = B^* \hat{P}_{\sigma+1}(0), \quad (23)$$

$$W^* = B^* \hat{Q}(0), \quad (24)$$

$$B^* = \frac{S^*}{T^*} C(T^*) W^*, \quad T^* = S^* + I^*. \quad (25)$$

Aquí hemos utilizado a la transformada de Laplace para simplificar la notación, es decir,

$$\hat{Q}(z) = \int_0^{\infty} e^{-z\tau} Q(\tau) d\tau, \quad (26)$$

$$\hat{P}_{\alpha+1}(z) = \int_0^{\infty} e^{-z\tau} \hat{P}_{\alpha+1}(\tau) d\tau. \quad (27)$$

Al substituir la ecuación (24) en la ecuación (25) y al dividir por  $B^*$  (la cual se supone que es positiva), obtenemos la siguiente ecuación

$$1 = \frac{S^*}{T^*} C(T^*) \hat{Q}(0), \quad T^* = S^* + I^*. \quad (28)$$

Si introducimos la cantidad adimensional (la proporción de los individuos infectados),

$$\xi = \frac{I^*}{T^*}, \quad (29)$$

y utilizamos las ecuaciones (22), (23), y la definición de  $T^*$ ,

$$\frac{S^*}{T^*} = 1 - \xi, \quad T^* = \frac{\Lambda}{1 + \left( \frac{1}{\hat{P}_{\alpha+1}(0)} - 1 \right) \xi}. \quad (30)$$

Al substituir estas expresiones en la primera ecuación de la expresión (28) obtenemos

$$1 = (1-\xi)C\left(\frac{\Lambda}{1 + \left(\frac{1}{\bar{P}_{\alpha+1}(0)} - 1\right)\xi}\right)\hat{Q}(0). \quad (31)$$

Debido a que  $C(T)$  es una función monótona no decreciente de  $T$ , y debido a que  $1 > \bar{P}_{\alpha+1}(0)$ , concluimos que el miembro derecho de la ecuación (31) es una función estrictamente decreciente de  $\xi$ . Por consiguiente, cuando  $\xi = 0$ , el miembro derecho de la ecuación (31) da el número reproductivo básico  $R_0$ , es decir, el valor del número reproductivo cuando todo mundo es susceptible (evaluado en el punto de equilibrio libre de la infección):

$$R_0 = C(\Lambda)\hat{Q}(0). \quad (32)$$

$R_0$  proporciona el número promedio de infecciones secundarias que un individuo infeccioso típico es capaz de generar si se introduce en una población donde todo mundo es susceptible (es decir, en una población donde no hay infección). Al utilizar el teorema del valor medio obtenemos el siguiente resultado:

*Teorema 1. Si  $R_0 \leq 1$ , hay un solo punto de equilibrio, el estado libre de la infección. Si  $R_0 > 1$ , hay también un segundo punto fijo; específicamente, hay un estado endémico único.*

Este teorema no nos provee con una relación entre el número reproductivo y la dinámica de la infección. Sólo proporciona la información necesaria concerniente a la existencia de un estado de equilibrio donde la infección persiste. El teorema siguiente parcialmente conecta la dinámica del sistema al número reproductivo.

**Teorema 2.** *Supongamos que  $R_0 < 1$ ; entonces el estado libre de la infección es globalmente atractivo. En particular tenemos que*

$$B(t), I(t), W(t) \rightarrow 0, \quad S(t) \rightarrow A \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty.$$

**Bosquejo de la demostración.** Al aplicar el lemma de Fatou a las ecuaciones (9) y (10), y al utilizar la cota dada por (20) y el hecho de que  $C$  es no decreciente obtenemos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} B(t) \leq R_0 \limsup_{t \rightarrow \infty} B(t).$$

Este calculo garantiza el resultado del teorema.

En general, no es posible obtener resultados de convergencia global si  $R_0 > 1$ . Sin embargo, uno puede demostrar que si una trayectoria no es atraída a un estado de equilibrio endémico, entonces oscila alrededor de este punto de equilibrio.

**Teorema 3.** *Los siguientes resultados se satisfacen si  $R_0 > 1$ :*

a) 
$$\limsup_{t \rightarrow \infty} B(t) \leq B^*.$$

b) Si  $\lambda(\tau) \not\equiv 0$  y  $\tau_{\dagger}$  es el valor más pequeño de  $\bar{\tau}$  tal que  $\lambda(\tau) = 0$  para casi todo  $\tau \geq \bar{\tau}$ . Y si dejamos que

$$\int_0^{\tau_{\dagger}} i(0, \tau) d\tau > 0,$$

entonces tenemos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} B(t) \geq B^*.$$

La demostración de éste y otros resultados de este tipo se encuentran en Thieme y Castillo-Chavez (1989, 1990).

Resultados similares pueden ser derivados para S, I, y W. Nótese, sin embargo, que el Teorema 3 no nos permite decidir si I, el número total de individuos infectados, está acotado inferiormente por cero cuando  $R_0 > 1$ , y si esta cota depende o no de las condiciones iniciales. Para responder a esta pregunta es mejor utilizar una reformulación del modelo (1),..., (6) que sea adecuada para aplicar la teoría de sistemas dinámicos. Se puede utilizar la teoría de la persistencia de soluciones de Hale y Waltman (1989) en nuestra situación. La parte b del Teorema 3 implica la satisfacción de la condición (4.2) del Teorema 4.1 de Hale y Waltman. Por consiguiente, si combinamos estas observaciones con la ecuación (20) concluimos que el flujo de la solución tiene un atractor acotado. Al utilizar métodos descritos en Webb (1985, proposición 3.16) uno puede demostrar que la solución del sistema dinámico es asintóticamente suave. Además, el flujo en la frontera, cuando  $i = 0$ , es atraído al estado libre de la infección. Los resultados de Hale y Waltman (1989, Teorema 4.2) nos ayudan a concluir lo siguiente:

**Teorema 4.** Si  $R_0 > 1$  y  $\lambda(\tau) \not\equiv 0$ , y  $\tau_f$  es el valor más pequeño de  $\bar{\tau}$  para el cual  $\lambda(\tau) = 0$  para casi todo  $\tau \geq \bar{\tau}$ . Y si además

$$\int_0^{\tau_f} i(0, \tau) d\tau > 0,$$

entonces concluimos que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) > \epsilon > 0,$$

donde  $\epsilon$  no depende de las condiciones iniciales.

Desafortunadamente, la teoría de persistencia de soluciones de sistemas dinámicos no nos dice si B y W están acotados inferiormente por arriba de cero.

## EPILOGO

En esta monografía se han discutido las técnicas elementales utilizadas en el análisis matemático de modelos epidemiológicos al nivel poblacional. También se han incluido modelos matemáticos para infecciones específicas. Es a través del modelaje de procesos biológicos realistas que la epidemiología teórica recibe su mayor empuje. Si bien, estamos convencidos que en esta monografía hay suficientes modelos para atraer e inspirar a los matemáticos, no es claro que con esta monografía logremos interesar a los estudiantes e investigadores de las ciencias biológicas en el uso generalizado de los modelos matemáticos en sus estudios teóricos. Es por eso que enfatizamos que la vitalidad y los orígenes de la epidemiología matemática o teórica se deben, en gran parte, al trabajo de los médicos que como Ross y MacKendrick se enfrentaron directamente a las enfermedades directamente transmitidas. Estamos convencidos que sólo la interacción sostenida entre epidemiólogos teóricos (incluyendo matemáticos) y de campo puede garantizar la vitalidad y crecimiento de la epidemiología teórica (la cuál incluye a la epidemiología matemática).

En la actualidad aproximadamente uno de cada tres seres humanos es portador de macro-parásitos (véase a Anderson 1982). El hecho de que miles de millones de individuos son afectados directamente por macro-parásitos y de que la mayoría de estos individuos viven en países en desarrollo con recursos muy limitados demanda la planeación efectiva de programas de salud pública. Los modelos matemáticos nos proveen con una herramienta útil y económica en la planeación y evaluación de una gran variedad de programas de salud pública. Además, los modelos matemáticos son útiles en la planeación de los estudios epidemiológicos de campo necesarios. El costo de estos estudios es muy alto, y por consiguiente, la planeación y evaluación de estos estudios en el laboratorio (es decir, con el uso de modelos matemáticos) es la opción más económica y efectiva.

Los modelos teóricos incluidos en esta monografía son de utilidad general pero no deben de ser

aplicados directamente a situaciones particulares. La biología no es como la física y los detalles y la variabilidad son en muchas ocasiones fundamentales. La epidemiología, en un sentido general, es una área de investigación interdisciplinaria y el estudio de problemas de interés social requiere la participación de individuos con talentos diferentes. El estudio de la propagación del SIDA ha ilustrado esta situación en forma definitiva. Sociólogos, economos, matemáticos, epidemiólogos, administradores de programas de salud pública, médicos, y estadísticos integran sus conocimientos, talentos, y puntos de vista con un motivo único: la erradicación del SIDA.

El enfoque de la investigación hacia enfermedades de importancia social y económica proveen una manera de contribuir directamente a la ciencia e indirectamente a la sociedad. Las experiencias de Ross y MacKendrick indican que el modelaje de enfermedades infecciosas específicas en conjunción con estudios epidemiológicos de campo y de estudios sociológicos locales no sólo proveen una área de investigación relevante si no que además garantizan problemas científicos relevantes.

Monografías en matemáticas aplicadas a menudo concluyen con una serie de problemas de investigación. La mayoría de estos problemas son de tipo matemático, es decir, matemáticas aplicadas a las matemáticas. Estudiantes genuinamente interesados en las aplicaciones encuentran, naturalmente, este tipo de problemas irrelevantes. Este tipo de estudiantes debe de iniciar sus proyectos investigación con preguntas biológicas relevantes como: ¿Cuál es el efecto de períodos largos y variables de infección en la transmisión del SIDA?; ¿Cuál es el efecto del uso generalizado de antibióticos en la distribución de cepas resistentes a los antibióticos en el caso de la gonorrea?; o ¿Cuál es el efecto de la especificidad en preferencia de vectores por diferentes tipos de hospedarios en la dinámica de infecciones como la del paludismo, el dengue, o la enfermedad de Chagas?.

El estudio sostenido de preguntas de este tipo (es decir el estudio de preguntas de la epidemiología teórica) nos lleva rápidamente a la frontera del conocimiento biológico, matemático, y estadístico. Preguntas de tipo más práctico como las relacionadas con el diseño, implementación, y evaluación de medidas de control también nos llevan rápidamente a la frontera de estas áreas (see

Anderson 1982, Hethcote and Yorke 1984, Castillo-Chavez 1989).

Uno de los objetivos de esta monografía es el de proveer las herramientas matemáticas básicas para la iniciación de investigaciones en epidemiología. Todas nuestras expectativas serán satisfechas si los modelos y métodos descritos en esta monografía motivan a algunos de los estudiantes de matemáticas o de biología a trabajar en problemas relevantes a la epidemiología teórica y aplicada utilizando modelos matemáticos. Las soluciones de estos problemas teóricos y aplicados es importante y los desafíos son interminables.

## REFERENCIAS

Esta lista es incompleta.....

- Anderson, R. M., S. P. Blythe, S. Gupta, and E. Konings. (1989). The transmission dynamics of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 in the male homosexual community in the United Kingdom: the influence of changes in sexual behavior. (Manuscript.)
- Blythe, S. P. (1990). Heterogeneous sexual mixing in populations with arbitrarily connected multiple groups (Manuscript.).
- Blythe, S.P. and C. Castillo-Chavez. (1989). Like-with-like preference and sexual mixing models. *Math. Biosci.* 96, 221-238.
- Blythe, S.P. and C. Castillo-Chavez. (1990a). "The one-sex mixing problem: a choice of solutions? (Manuscript.)
- Blythe, S.P. and C. Castillo-Chavez. (1990b). Like-with-like mixing and sexually transmitted disease epidemics in one-sex populations (Manuscript.)
- Blythe, S.P., C. Castillo-Chavez, and G. Casella. (1990). Empirical methods for the estimation of the mixing probabilities for socially structured populations from a single survey sample. (Manuscript.)
- Busenberg, S. and C. Castillo-Chavez. (1989). Interaction, pair formation and force of infection terms in sexually transmitted diseases. In (C. Castillo-Chavez, ed.) *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*. Lecture Notes in Biomathematics 83, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: 289-300
- Busenberg, S. and C. Castillo-Chavez. (1990). On the role of preference in the solution of the mixing problem, and its application to risk- and age- structured epidemic models. (To appear in *IMA J. of Math. Applic. to Med. and Biol.*
- Castillo-Chavez, C. (1989). Review of recent models of HIV/AIDS transmission. In (S. A. Levin, T.

- G. Hallam, and L. J. Gross, eds.) *Applied Mathematical Ecology*, Biomathematics 18, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: 253-262
- Castillo-Chavez, C. and S. P. Blythe. (1989). Mixing framework for social/sexual behavior. In (Castillo-Chavez, ed.) *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*. Lecture Notes in Biomathematics 83, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: 275-288
- Castillo-Chavez, C. and S.P. Blythe. (1990). A "test-bed" procedure for evaluating one-sex mixing frameworks (Manuscript.)
- Cooke, K. L. and J. A. Yorke. (1973). Some equations modelling growth processes and gonorrhoea epidemics. *Math. Biosci.*,58, 93-109
- Diez, K. (1988). On the transmission dynamics of HIV. *Math. Biosci.* 90, 397-414.
- Diez, K. and K.P. Hadeler. (1988). Epidemiological models for sexually transmitted diseases. *J. Math. Biol.* 26, 1-25.
- Fredrickson, A.G. (1971). A mathematical theory of age structure in sexual populations: Random mating and monogamous marriage models. *Math. Biosci.* 20, 117-143.
- Gupta S, Anderson RM, May RM. Network of sexual contacts: implications for the pattern of spread of HIV. *AIDS* 1989; 3: 1-11.
- Hadeler, K.P. (1989a). Pair formation in age-structured populations. *Acta Applicandae Mathematicae* 14, 91-102.
- Hadeler, K.P. (1989b). Modeling AIDS in structured populations. (Manuscript.)
- Hadeler, K.P. (1990). Homogeneous delay equations and models for pair formation. (Manuscript.)
- Hethcote, H.W. and J.A. Yorke. (1984). *Gonorrhoea transmission dynamics and control*. Lecture Notes in Biomathematics 56, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
- Hoppensteadt, F. (1974). An age dependent epidemic model. *J. Franklin Instit.* 297, 325-333.
- Hyman, J.M. and E.A. Stanley. (1988). Using mathematical models to understand the AIDS

epidemic. *Math. Biosci.* 90, 415-473.

- Hyman, J.M. and E.A. Stanley. (1989). The effect of social mixing patterns on the spread of AIDS. In *Mathematical approaches to problems in resource management and epidemiology*. C. Castillo-Chavez, S.A. Levin, and C. Shoemaker (eds.). Lecture Notes in Biomathematics 81, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: 190-219
- Jacquez, J.A., C.P. Simon, J. Koopman, L. Sattenspiel, and T. Perry. (1988). Modelling and analyzing HIV transmission: the effect of contact patterns. *Math. Biosci.* 92, 119-199.
- Jacquez, J.A., Simon, C.P. and Koopman, J. Structured mixing: heterogeneous mixing by the definition of mixing groups. *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology* (C. Castillo-Chavez, ed.) Lecture Notes in Biomathematics 83, 301-315. Springer-Verlag (1989).
- Kendall, D.G. (1949). Stochastic processes and population growth. *Roy. Statist. Soc., Ser. B* 2, 230-264.
- Keyfitz, N. (1949). The mathematics of sex and marriage. *Proceedings of the Sixth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. Vol. IV: Biology and Health, 89-108.
- McFarland, D. D. (1972). Comparison of alternative marriage models. In (Greville, T. N. E., ed.), *Population Dynamics*. Academic Press, New York London: 89-106.
- Nold, A. (1980). Heterogeneity in disease-transmission modeling. *Math. Biosci.* 52, 227-240.
- Parlett, B. (1972). Can there be a marriage function? In (Greville, T. N. E., ed.), *Population Dynamics*. Academic Press, New York London: 107-135.
- Pollard, J. H. (1973). *Mathematical models for the growth of human populations*, Chapter 7: The two sex problem. Cambridge University Press.
- Ross, R. (1911). *The prevention of malaria* (2nd edition, with Addendum). John Murray, London
- Ross, R. and H. P. Hudson. (1916). An application of the theory of probabilities to the study of a priori Pathometry. - Part I. *Proc. R. Soc. Lond., A* 93, 212-225
- Waldstätter, R. (1989). Pair formation in sexually transmitted diseases. In (C. Castillo-Chavez,

ed.) *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*. Lecture Notes in Biomathematics 83, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: 260-274