

Modelización matemática de enfermedades.



Fernando Ruiz Laguna
Trabajo de fin del grado de Matemáticas
Universidad de Zaragoza

Prólogo

Una de las ramas de las matemáticas que mayor auge ha experimentado en los últimos años es la biomatemática; consistente en la modelización y el estudio matemático, de forma seria y rigurosa, de fenómenos que se observan en biología.

Éste TFG se centra en uno de los fenómenos de mayor interés dentro de este campo: el estudio de la propagación de enfermedades en una población dada. La previsión y el conocimiento de las propagación de enfermedades tiene un gran interés en diversas ramas como la medicina, la biología o la economía.

Será pues nuestro objetivo estudiar de forma analítica y aproximar de forma numérica la evolución de algunas enfermedades en diversas poblaciones. La principal herramienta que utilizaremos para ello serán los modelos diferenciales, es decir, sistemas modelados mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se procederá a la resolución numérica de dichos sistemas (que haremos usando software como OCTAVE o código PYTHON). Además, también estudiaremos de forma analítica las propiedades cualitativas de dichos modelos, tratando de dilucidar cuales son las propiedades clave del modelo que generan cambios en el modelo real.

Synopsis

0.1. introduction

A disease is defined as: "*An alteration of the body, or of one or more parts of it, which incapacitates or hinders its functions and presents characteristic observable symptoms*".

We focus in a very specific arrange of diseases, the ones defined as directly transmitted infectious diseases. These are the ones in wich proximity to an infected host causes a significant risk of contracting it.

Our objective is to modelize the behaviour of our diseases, both in order to gain insight on the dynamics the disease obeys and in order to be able to forecast its evolution.

To start modelizing, we divide the population in classes, taking as the relevant factor the host's ability to infect other hosts and to be infected, the classes we'll take will be S (susceptibles), I (infected), E (exposed) and R (recovered).

It has to be noted, though, that our models won't be able to cover up everything. In order to get a model we are able to work with, we will be forced to make assumptions and simplifications, which will naturally reduce the precision our model will offer.

0.2. Basic models

We will model the growth of our disease via ordinary differential equation systems. Introducing the parameter β , which represents the capacity an individual of the class I to infect a member of the class S , and the parameter γ to tell us how fast individuals will recover (move from I to R). Assuming that there is no demography and so the total population $N = S + I + R$ remains constant (we will assume $N = 1$). We get the model called SIR , described by the system (2.1).

In this model we consider $R_0 = \beta/\gamma$, the basic reproductive ratio, which is defined as the number of secondary infections derived from a primary one in an entirely susceptible population.

We prove that the disease won't be able to invade the population unless $S(0) > 1/R_0$. The other important property we find out is that there's always a fraction of susceptibles which won't become infected, and that the pathogen tends to extinct. These properties turn the SIR model into a very good

tool to modelize certain diseases, but other infections show a different behaviour, so we have to build other models for them.

The first simplification taken in the *SIR* model we will remove is the absence of demography. WE introduce a birthrate μ , assuming everyone born susceptible and deaths being independent of the class. In order to simplify, it's assumed birrths equals deaths, and thus there is a population balance. Ther resulting model is described in (2.2).

It's proved that this system has two stationary points, one called disease-free ($I = 0$) and one called endemic ($I \neq 0$), we find that the endemic equilibrium is stable when $\beta > \mu + \gamma$, whenever it's stable it will be a stable focus (stable through damped oscillations).

If we now consider our disease having a probability ρ of being lethal, we have to include disease-induced mortality in our model and in order to get the solution of the sistem, we consider now a birthrate ν . The resulting sistem is (2.4). Since population is no longer constant, we will have to decide if we want to apply a density-dependent transmission or a frecueny-dependent one. Again, we have similar stability properties, with the endemic equilibrium point being a stable focus when $R_0 > 1$. It has to be noted that we consider a different formula for R_0 .

Another important phenomenon we have to include in our models whenever it happens to appear is the latency period. We will include it via the exposed class. The idea is thant individuals dont go ffrom *S* to *I* upon infection. Instead, they spend some time in the *E* class and then go to *I* at a σ rate. We get what we all the *SEIR* model expanded in (2.5). The properties for this new models are essentially the same that we had in the *SIR* with demography model, the main difference being that the individuals being for some time in *E* and therefore being unable to infect new hosts will delay the expansion of the disease.

The last basic model considered here is the *SIR* with vacunation model described in (2.6). Studying the stability properties of this new model we conclude that vaccinating above a certain threshold will ensure that the disease will have no endemic behaviour.

0.3. Temporary forced models

A temporary forced model is one in wich we consider a parameter (usually β) dependent on time. This allows for explicitly including seasonal and term effects, such the increase in the contagion rates observed during the school terms for most childhood diseases.

Due to the complexity of this systems we will usually limit ourselves to numerical solutins, rather than analytical study. As a first example, considering a sinusoidal expression for $\beta(t)$, we get systems such as (3.1) and (3.2).

Numerical solving of this system shows that the system now oscillates with a constant amplitude, instead of a dampened one. This makes this models ideal to reflect this phenomenon, often observed in many diseases.

It's also observed that the bigger amplitudes are observed when the frequency of forcing is the same as the natural oscillation frequency of the system, we will call this harmonic resonance. If we take the frequency a multiple of the natural frequency of the system we also observe oscillations bigger than the ones produced by arbitrary frequencies, this is called subharmonic resonance.

If we increase the amplitude of forcing or R_0 , the mechanics of our systems could vary significantly, varying from the appearance of biennial cycles to higher period cycles and, eventually, chaos. To visualize how the amplitude of forcing affect our dynamics, we build bifurcation diagrams, such as the one in figure 3.6.

Another remarkable effect of high amplitude forcing is that it will usually lead our system to initial condition dependence, which this dependence even able to be chaotic.

Since the assumption of $\beta(t)$ being sinusoidal is somewhat naive, we could consider some other forcing functions, such as the term-dependent forcing functions (3.5 and 3.6). We find that these functions admit higher levels of forcing before starting to alter the dynamics.

It's also possible to introduce forcing for other parameters. A typical example is to consider seasonal births for some wildlife populations show a very specific season for births, which should be included in our models, we get models such as (3.8), which take into consideration the seasonality of births.

Índice general

Prólogo	III
Synopsis	V
0.1. introduction	V
0.2. Basic models	V
0.3. Temporary forced models	VI
1. Introducción	1
1.1. Algunos conceptos previos:	1
1.2. Caracterización de la población:	2
1.3. Métodos de control de enfermedades:	3
1.4. Lo que los modelos pueden y no pueden hacer:	3
2. Algunos modelos básicos:	5
2.1. El modelo SIR	5
2.2. Añadiendo demografía	7
2.3. Mortalidad inducida por la infección. Modelo SI	10
2.4. Inmunidad no permanente	12
2.5. Periodos de latencia. Modelo SEIR	13
2.6. Efectos de los mecanismos de control	13
3. Modelos con forzamiento temporal	15
3.1. Introducción	15
3.2. Modelo <i>SIR</i> con forzamiento temporal	15
3.3. Mecánicas de forzamiento cíclico.	18
3.4. Otros forzamientos	23
3.5. Forzamiento para otros parámetros	23
Bibliografía	27

Capítulo 1

Introducción

1.1. Algunos conceptos previos:

Una **enfermedad** se define como: "*Una alteración del cuerpo, o de una o varias partes de éste; que incapacita o entorpece sus funciones y que presenta unos síntomas observables característicos.*"

No obstante ésta definición abarca un gran número de casos, y el objetivo de éste trabajo no es estudiarlos todos, de hecho nos vamos a centrar en las denominadas enfermedades infecciosas.

Se define **enfermedad infecciosa** como *aquella que puede ser transmitida de un individuo a otro de la población*. Dicho de otro modo, se trata de aquellas enfermedades en las cuales la proximidad a un organismo ya infectado supone un aumento significativo del riesgo de resultar también infectado. Un ejemplo de enfermedad infecciosa sería la gripe, mientras que un ejemplo de enfermedad no infecciosa podría ser el cáncer.

Las enfermedades infecciosas aún pueden ser divididas en dos grupos, en función de la fuente; por un lado consideramos las causadas por **microparásitos**, en este grupo se incluyen: bacterias, virus, protozoos o, incluso priones. Por otro lado tenemos las enfermedades provocadas por **macroparásitos**, en las cuáles incluiríamos diversos organismos, en general del reino animal, como pulgas y garrapatas.

En general las enfermedades causadas por macroparásitos requieren de un proceso de modelización más complejo, dado que la cantidad de organismos en un huésped suele ser un factor contribuyente a la capacidad de un individuo infectado para transmitir la enfermedad; además los macroparásitos suelen tener un ciclo de vida complejo, que necesita ser modelado explícitamente; en comparación con la habilidad que presentan los microparásitos para reproducirse rápidamente en un organismo infectado y alcanzar un equilibrio poblacional. Esto nos permite ignorar el ciclo de vida y la población de microparásitos en un huésped sin perder tan apenas información ni capacidad predictiva de nuestro modelo.

También dividimos el total de enfermedades infecciosas según su ruta de transmisión: consideraremos enfermedades de transmisión **directa**, en las cuales la transmisión de las enfermedades se realiza directamente de un individuo a otro de la población, como por ejemplo las que se transmiten

por contacto (como el ébola o el VIH) o las que se transmiten por vía aérea (como la gripe o la viruela); frente a éstas tenemos las llamadas de transmisión **indirecta**, en las cuales aparece un medio secundario de transmisión (como el cólera y otras enfermedades de transmisión acuática o la malaria, que se transmite a través de mosquitos). En general la mayoría de microparásitos presentan mecánicas de transmisión directa; o mecánicas de transmisión indirecta que podemos ignorar (o incluir de forma implícita) en nuestro modelo sin incurrir en errores graves.

Este trabajo se centra en las enfermedades **microparasitarias** que se transmiten de forma **directa**; en los cuales los modelos y técnicas desarrollados en las últimas décadas han demostrado ser de gran utilidad y precisión.

1.2. Caracterización de la población:

Aunque la medicina suele tratar a los individuos en función del estado de su enfermedad (dividiendo a la población en sanos, en fase de incubación, enfermos) y recuperados, desde el punto de vista de la modelización resulta mucho más útil separar la población de acuerdo con su capacidad para transmitir la enfermedad, así pues, podemos separar a los individuos en:

- **Susceptible:** Se trata de aquellos individuos que no se encuentran infectados por el patógeno, pero, de entrar en contacto con éste, tiene riesgo de contraer la enfermedad.
- **Expuesto:** El individuo ha entrado en contacto con el patógeno y este se está desarrollando. En esta fase la población de patógenos puede ser demasiado baja para que el individuo muestre síntomas o sea capaz de contagiar a otros. Muchas enfermedades pueden modelarse prescindiendo de esta clase, dado que el tiempo que tarda el patógeno en desarrollarse completamente (fase de incubación) es muy bajo.
- **Infectado:** Una vez el patógeno se ha desarrollado lo bastante, el individuo pasa a ser contagioso para otros individuos susceptibles.
- **Recuperado:** Una vez el sistema inmunológico del individuo ha eliminado el patógeno, ya no existe posibilidad de contagio a otros, además, de entrar de nuevo en contacto con el patógeno, el sistema inmunológico lo eliminará inmediatamente. Según que enfermedad estemos tratando de modelizar, es posible que los individuos que superen la enfermedad no desarrollen una respuesta inmune a ésta, por lo que consideraríamos que los individuos vuelven a la clase de susceptible.
- **Portador:** Un individuo se denomina portador cuando ha superado la enfermedad, pero mantiene una cierta cantidad de patógeno en su organismo. Esto provoca que el individuo siga siendo capaz de transmitir la enfermedad, pero en mucha menor medida que un individuo infectado.

Con estas clases e introduciendo parámetros que determinen las tasas con las que cada individuo pasa de una clase a otra (fundamentalmente el contagio y la recuperación), estamos en condiciones de comenzar a construir nuestros modelos matemáticos.

1.3. Métodos de control de enfermedades:

Antes de comenzar a estudiar los modelos, haremos un breve resumen de las técnicas más comunes que se usan en el control y la erradicación de enfermedades. Estas técnicas son:

- **Vacunación:** mediante un proceso de vacunación podemos reducir el número de individuos susceptibles en la población. No obstante las vacunas no son efectivas al 100%, y además, pueden tener efectos adversos sobre los individuos vacunados.
- **Cuarentena:** consistente en aislar a individuos que se consideren en riesgo de poder ser infecciosos, con el fin de que no puedan propagar la enfermedad, reduciendo la tasa de contagio. También resulta obvio que no es una medida que se pueda aplicar de forma arbitraria, ya que puede tener costes económicos y sociales muy elevados
- **Eliminación:** Consiste en matar a los individuos que puedan ser huéspedes con el fin de evitar la propagación. Se eliminan tanto individuos susceptibles como infectados, generalmente de forma indiscriminada. Por motivos obvios, esta medida no es aplicable a seres humanos; e incluso entonces solo se aplica en situaciones en las que el patógeno es muy dañino para la salud del huésped y se expande rápidamente. Aplicar esta medida va a tener siempre altos costes económicos y medioambientales; además de que, de aplicarse de forma errónea puede ser peor para la población que una epidemia descontrolada. No obstante, ha demostrado ser muy eficaz cuando se aplica correctamente.
- **Control sobre transmisión:** Aunque en este trabajo no se estudian a fondo las enfermedades de transmisión indirecta, un método de control eficaz para estas enfermedades sería el control de la transmisión; ejemplos de esto pueden ser la distribución de agua embotellada para combatir enfermedades de transmisión acuática o la reducción de la población de mosquitos para frenar un brote de malaria. También se observa que estas medidas van a tener costes económicos y/o medioambientales. Al igual que la cuarentena, opera reduciendo la tasa de contagio.
- **Seguimiento de la enfermedad:** Consiste en la identificación y búsqueda un poco más exhaustiva de individuos que puedan ser infecciosos o tengan un riesgo significativo de serlo; con el fin de focalizar las otras medidas de control y aumentar su eficacia.

Aunque todas las medidas descritas son eficaces y pueden marcar la diferencia en la evolución de una enfermedad, ninguna está exenta de costes; es aquí donde entran los modelos matemáticos, que permiten aplicar estas medidas con la máxima eficiencia posible, y evitar que las medidas de control puedan ser más dañinas para la población que la propia enfermedad.

1.4. Lo que los modelos pueden y no pueden hacer:

La modelización matemática de un fenómeno siempre persigue dos objetivos fundamentales: predicción y comprensión del fenómeno. Es muy posible que estos dos objetivos entren en conflicto: la predicción buscará incluir cualquier variable relevante en el modelo, con el fin de ganar mayor precisión; mientras tanto, cuando nuestro objetivo es comprender el fenómeno trataremos de quedarnos con las variables más importantes, o influyentes.

No obstante, ningún modelo está libre de limitaciones; al igual que en cualquier otro proceso de modelización, resulta imposible incluir todas las variables involucradas en el modelo; además, en general nuestros modelos consideran que la población evoluciona de manera uniforme, aunque este problema se podría solucionar dividiendo la población en varias y aplicando el modelo a cada una de ellas; por último, notar que la fiabilidad de nuestros modelos siempre va a estar condicionada a nuestra capacidad para inferir los parámetros involucrados a partir de evidencias y datos muestrales, los cuales pueden no ser muy fiables, (por ejemplo, al principio de un brote en el cual hay muy pocos casos).

Capítulo 2

Algunos modelos básicos:

2.1. El modelo SIR

El modelo *SIR* es uno de los más básicos que aparecen en epidemiología, asumimos que, una vez superada la enfermedad, el sistema inmuno lógico del individuo se ha hecho resistente al patógeno, por lo que no podrá volver a ser infectado. Con el fin de simplificar el modelo, se asume también que la epidemia se desarrolla en un intervalo de tiempo lo bastante corto como para poder ignorar de forma segura la demografía inherente a la población (esto es, ausencia de nacimientos, muertes o migraciones). Como la población total $N = S + I + R$ se mantiene constante, podemos normalizar las variables y considerar $N = 1$.

La tasa de recuperación γ puede deducirse de los datos clínicos que tomemos de los infectados (En general, tomaremos $1/\gamma =$ tiempo medio de recuperación de un paciente). Aunque en la mayoría de enfermedades, la probabilidad de un individuo dado de pasar de la clase I a la clase R aumenta conforme va aumentando el tiempo que el individuo ha pasado en la clase I, supondremos que es constante, dado que en general a nivel poblacional no se comete casi ningún error, y las ecuaciones que obtenemos son mucho más tratables. Para la tasa de contagio se tiene en cuenta que un contagio sólo se puede producir cuando un individuo susceptible entra en contacto con un infectado. Es pues, lógico, asumir que los contagios se producirán en mayor medida cuanto mayor sea el número de susceptibles e infectados. Por simplicidad, se asume que en un encuentro, todo susceptible tiene la misma probabilidad de ser infectado, consideramos β como la cantidad de contagios que provoca un individuo infectado por unidad de tiempo.

Así, el modelo *SIR* utilizará el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I. \end{cases} \quad (2.1)$$

En general, tomaremos como condiciones iniciales $S(0) > 0, I(0) > 0, R(0) = 0$. Dado que hemos considerado la población constante $N = 1$, y, por tanto, $R = 1 - N - S$. podemos ignorar la ecuación de R , y además es inmediato que $S(0), I(0), R(0) \in [0, 1] \quad \forall t \geq 0$.

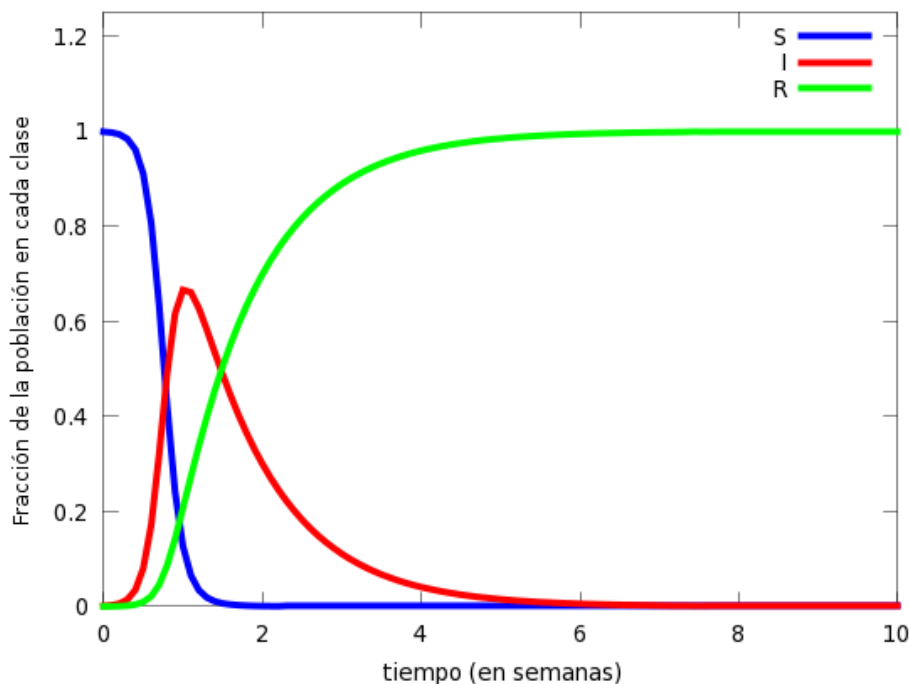


Figura 2.1: Evolución del modelo SIR con $\beta = 10$, $\gamma = 1/7$, en una población enteramente susceptible en la que se introduce un infectado.

Definición 2.1.1. Se define R_0 (tasa de reproducción básica) como el número de casos de infección secundarios que se producen por caso de infección primario en una población enteramente susceptible. En el modelo SIR descrito por (2.1), tomamos $R_0 = \beta/\gamma$.

Esta definición nos va a ayudar a estudiar algunas propiedades analíticas; se asume que, para que la enfermedad se desarrolle, es necesario que se verifique $dI/dt > 0$ en $t = 0$; de donde es inmediato deducir la siguiente:

Proposición 2.1.2. Para que la enfermedad se desarrolle es necesario que $S(0) > \gamma/\beta$; o equivalentemente, $S(0) > 1/R_0$.

Demostración. Basta aplicar la condición $dI/dt > 0$ en la segunda ecuación del sistema (2.1) y, evaluando en $t = 0$, es inmediato que $S(0) > 1/R_0$. \square

Por tanto, si es posible emplear métodos (como la vacunación, que veremos más adelante) para reducir $S(0)$ por debajo del umbral $1/R_0$, eliminando así el riesgo de desarrollo endémico de esta enfermedad.

Si consideramos una población enteramente susceptible, en la cual se introduce un pequeño foco de infección, es seguro asumir que $S(0) = 1$, así que la enfermedad sólo se desarrollará si $R_0 > 1$.

La siguiente tabla muestra ratios R_0 estimados a partir de datos muestrales de distintas enfermedades:

Enfermedad	Especie anfitriona	R_0 estimado
Tuberculosis	Reses	2.6
Gripe	Humanos	3-4
Fiebre aftosa	Ganado	3.5-4.5
Viruela	Humanos	3-4
Rubeola	Humanos	6-7
Varicela	Humanos	10-12
Sarampión	Humanos	16-18
Tos ferina	Humanos	16-18

También deberíamos observar el comportamiento asintótico de nuestro sistema, con el fin de conocer la evolución que creará esperar de nuestra enfermedad.

Teorema 2.1.3. *En el modelo SIR descrito por (2.1); suponiendo $S(0) \neq 0$ siempre queda una fracción de la población en la clase S.*

Demostración. Dividiremos la primera ecuación del sistema (2.1) por la tercera, obteniendo:

$$\frac{dS}{dR} = \frac{-\beta S}{\gamma} = -R_0 S.$$

Integrando respecto a R , y asumiendo $R(0) = 0$ obtenemos:

$$S(t) = S(0)e^{-R(t)R_0}.$$

Dado que $0 \leq R(t) \leq 1$, se tiene $S(0)e^{-R_0} \leq S \leq S(0)$, y por tanto concluimos que siempre va a existir una fracción de la población que no se vea infectada. \square

De donde concluimos que la cadena de transición se rompe por la eventual disminución de sujetos infecciosos, no por falta de susceptibles. Otro resultado inmediato que se observa es que cualquier patógeno siempre se acaba extinguiendo (dado el suficiente tiempo).

2.2. Añadiendo demografía

Si la enfermedad que queremos estudiar no se desarrolla en un espacio de tiempo pequeño, ya no podemos asumir que la población se va a mantener constante, dado que los nacimientos y las muertes afectan a la cantidad de individuos que pertenecen a cada clase, para incorporar este fenómeno a nuestro modelo asumiremos un tiempo de vida medio del anfitrión de $1/\mu$. Asumiremos también que la población se mantiene en una situación de equilibrio demográfico (los nacimientos igualan a las muertes), y que la pertenencia a una u otra clase no afecta a la mortalidad de un individuo. Según que enfermedad queramos modelizar es también posible asumir que sólo se producen muertes entre los miembros de la clase R , aunque no vamos a considerar este caso aquí. Así, obtenemos el que se conoce como modelo *SIR* generalizado:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \end{cases} \quad (2.2)$$

Si ahora tratamos de establecer R_0 para esta población, recordando que es el número de casos secundarios derivado de un caso de infección primario, concluimos que $R_0 = \beta/(\gamma + \mu)$. Este valor siempre va a ser más pequeño que el obtenido en una población sin demografía; lo cual era de esperar, pues la tasa de mortalidad μ reduce el tiempo medio que un anfitrión pasa en la clase I .

A diferencia de lo que ocurría en el modelo sin demografía, ahora la entrada de nuevos individuos en la clase S mediante nacimientos permite que la enfermedad persista en la población, haciendo posible que lleguemos a un estado de equilibrio en el cual haya individuos infectados, para ello consideraremos la siguiente:

Proposición 2.2.1. *El sistema (2.2) tiene dos puntos de equilibrio.*

Demostración. Imponemos la condición de punto de equilibrio en el sistema:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0.$$

Es inmediato que $(S, I, R) = (1, 0, 0)$, es un punto de equilibrio, que llamaremos equilibrio libre de enfermedad, que se alcanza cuando el patógeno ha sido extinto y, pasado un cierto periodo de tiempo, todos los individuos de la clase R han sido reemplazados por individuos susceptibles.

Operando un poco en la segunda ecuación de (2.2) se obtiene que, para tener $dI/dt = 0$, es necesario que o bien se cumpla $I = 0$, o bien:

$$S = \frac{1}{R_0},$$

que, dado que estamos buscando el llamado punto de equilibrio endémico (aquel en el que $I \neq 0$), es el valor de S que nos interesa; sustituyendolo en $dS/dt = 0$ y operando se llega a:

$$I = \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1).$$

Por último, aplicando $S + I + R = 1$, concluimos que el segundo punto de equilibrio es:

$$(S, I, R) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1) \right).$$

□

Dado que ahora tenemos dos puntos de equilibrio, nos interesa saber con qué frecuencia los vamos a observar después de un tiempo dado; lo que viene a ser similar a estudiar la estabilidad de cada punto de equilibrio. Para ello, hacemos un estudio de estabilidad:

Teorema 2.2.2. *El punto de equilibrio libre de enfermedad es estable cuando $\beta < \mu + \gamma$. En caso contrario el punto de equilibrio endémico es un foco estable.*

Demostración. Basta hallar el Jacobiano del sistema:

$$\begin{pmatrix} -\beta I - \mu & -\beta S & 0 \\ \beta I & \beta S - (\mu + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

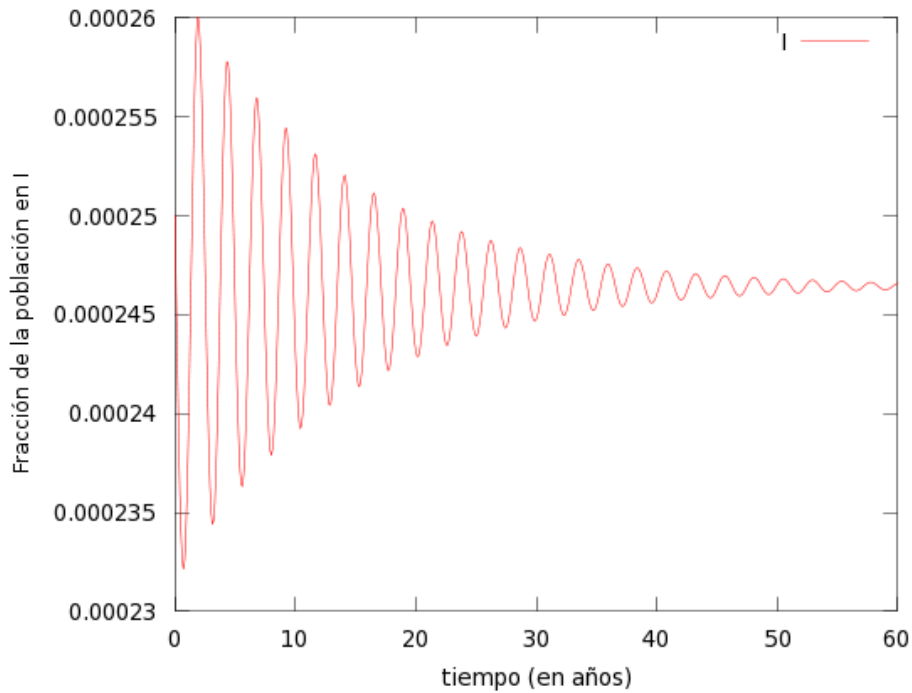


Figura 2.2: Evolución del modelo SIR generalizado descrito en el sistema (2.2) con $\beta = 520$, $\gamma = 365/7$ y una esperanza de vida de $1/\mu = 70$ (unidades en años) en una población con $S(0) = 0,1$, $I(0) = 2,5 \cdot 10^{-4}$

Sustituyendo en $(1, 0, 0)$, hayamos sus valores propios y obtenemos $\lambda_1 = \lambda_2 = -\mu$, $\lambda_3 = \beta - (\mu + \gamma)$. Dado que para tener estabilidad los valores propios han de ser negativos, tenemos: $\beta < \mu + \gamma$; o, lo que es equivalente, $R_0 < 1$.

Si reiteramos el proceso con los valores del punto de equilibrio endémico, obtenemos: $\lambda_1 = \mu$,

$$\lambda_{2,3} = \frac{-\mu R_0 \pm \sqrt{(\mu R_0)^2 - 4(\mu + \gamma)\mu(R_0 - 1)}}{2},$$

considerando que, en muchas situaciones, $\mu R_0^2 \ll 4(\mu + \gamma)\mu(R_0 - 1)$, los valores propios son complejos con parte real negativa y se concluye que el equilibrio endémico es un foco estable (o, lo que es lo mismo, estable a través de oscilaciones amortiguadas), pero sólo es viable si $R_0 > 1$ (Dado que para $R_0 < 1$ se tiene que $\lambda_2 > 0$).

El periodo de las oscilaciones amortiguadas jugará un papel importante más adelante, aplicando que el periodo es el inverso de la parte compleja de los valores propios multiplicado por 2π :

$$T = 2\pi \sqrt{\frac{1}{\mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1) - \left(\frac{\mu R_0}{2}\right)^2}}. \quad (2.3)$$

□

Cuando tratamos el caso de enfermedades en el mundo real, un indicador muy importante de prevalencia es la edad media de infección (o, para enfermedades que puedan contraerse varias veces, la edad media de la primera infección). En general, vamos a tener estudios estadísticos que nos dan

una muy buena estimación de ésta; así como la esperanza de vida del anfitrión y el tiempo medio que el anfitrión permanece infectado. El único problema radica en que nuestro modelo no tiene en consideración la edad. No obstante, de la primera ecuación de (2.2) podemos sustituir los valores de un punto fijo (el endémico, dado que para el equilibrio libre de enfermedades la edad media de infección es ∞). Ignorando el factor de mortalidad μS , que en general es despreciable, se puede aproximar la edad media por:

$$A = \frac{S}{N} \frac{1}{\mu} \approx \frac{1}{\beta I} = \frac{1}{\mu(R_0 - 1)}.$$

2.3. Mortalidad inducida por la infección. Modelo SI

Los modelos descritos hasta ahora se ven limitados a los casos en los que la infección es esencialmente benigna, y que contraerla sólo implica un periodo de enfermedad, seguido por una recuperación e inmunidad permanente. Estos modelos aproximan bien enfermedades relativamente inocuas (como el resfriado común), pero existen muchas otras enfermedades (como la malaria o el sarampión) que pueden suponer un elevado riesgo de muerte. Para modelizarlas, consideramos ρ , la probabilidad de que un individuo infectado muera a causa de la enfermedad, lo cual puede interpretarse fácilmente de los datos clínicos. Mediante un cálculo sencillo, llegamos a que para colocarlo en el sistema en forma de tasa (añadiendo un término $-mI$), deberemos tomar $m = (\gamma + \mu)\rho/(1 - \rho)$. Al introducirlo en el sistema y operar, obtenemos una primera ecuación:

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \frac{\gamma + \mu}{1 - \rho} I.$$

Observar que para enfermedades con tasa de mortalidad muy cercanas a 1, la población de infectados se ve reducida casi al instante, impidiendo el contagio, lo cual podría no corresponderse con la realidad; una forma sencilla de corregirlo sería subdividir la clase I en dos, y considerar que hay mortalidad sólo en etapas avanzadas de la enfermedad.

No necesitamos readaptar la ecuación:

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R,$$

dado que ninguna de las hipótesis que hemos asumido para este nuevo modelo supone cambios significativos en la evolución de R .

Dado que ahora nuestra enfermedad está eliminando individuos de la población, ya no podemos considerar N constante; y emplear la misma tasa μ para los nacimientos que para las muertes provocará que la población tendiera a extinguirse. Por simplicidad, asumiremos que existe una tasa fija de nacimientos ν . Teniendo esto en cuenta, y añadiendo las dos ecuaciones anteriores, obtenemos el sistema:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \nu - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \frac{\gamma + \mu}{1 - \rho} I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \end{cases} \quad (2.4)$$

No ostante, la posibilidad de que N varíe hace que, para obtener una precisión aceptable del modelo haya que considerar la tasa de transmisión βSI más a fondo, dado que los comportamientos del modelo variarán significativamente en función de que se considere una transmisión dependiente de la frecuencia o de la densidad (estudiaremos primero un modelo basado en la densidad, asumiendo que el paso de S a I se ve regido por un término βSI). Ahora, además ya no tiene sentido considerar S, I o R , entre 0 y 1, presentando la fracción de individuos en cada clase; en su lugar consideraremos que cada variable representa el número de individuos en la clase. Es necesario considerar también pues la variable N , haciendo referencia al número total de individuos en la población:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt},$$

de donde se puede obtener que, en ausencia de la enfermedad:

$$\frac{dN}{dt} = v - \mu N,$$

lo que nos permite considerar v/μ como la capacidad del biotopo para la población (donde sabemos que es estable en ausencia de enfermedad).

Volviendo a estudiar el comportamiento asintótico del sistema:

Proposición 2.3.1. *El sistema (2.4) tiene dos puntos de equilibrio. Cuando se verifica $R_0 = \frac{\beta(1-\rho)v}{(\mu+\gamma)\mu} < 1$, el equilibrio libre de enfermedades es estable y; cuando $R_0 > 1$ el punto de equilibrio endémico es el que presenta estabilidad.*

Demostración. Procediendo como antes, obtenemos dos puntos de equilibrio:

$$(S, I, R, N) = \left(\frac{v}{\mu}, 0, 0, \frac{v}{\mu} \right),$$

que corresponde al punto de equilibrio libre de enfermedades; y, tomando $R_0 = \frac{\beta(1-\rho)v}{(\mu+\gamma)\mu}$ (que aproxima mejor la tasa de reproducción básica al llevar añadido un término de corrección $(1-\rho)$, que representa el menor periodo de infectividad a causa de las muertes provocadas por la enfermedad, así como el tamaño asintótico de la población), obtenemos, tras efectuar cálculos sencillos, el punto de equilibrio endémico:

$$(S, I, R, N) = \left(\frac{v}{\mu R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1), \frac{v}{\mu R_0}(1 + (1-\rho)(R_0 - 1)) \right).$$

Atendiendo a la expresión del punto de equilibrio endémico, es inmediato comprobar que $R_0 > 1$ es una condición necesaria para su existencia. Si imponemos esta condición en un entorno del punto de equilibrio libre de enfermedades, vemos que es también suficiente. \square

En general, las propiedades de estabilidad del modelo con mortalidad inducida (2.4) son similares a las del modelo SIR generalizado (2.2); ya hemos visto que, de nuevo, tenemos la misma condición de estabilidad para el equilibrio endémico ($R_0 > 1$). También tenemos que cuando es estable se trata de un foco (estable a través de oscilaciones amortiguadas).

Otra aproximación sería usar un modelo con transmisión basada en frecuencia; para ello, asumimos que un individuo mantiene el mismo número de interacciones, independientemente del tamaño

de la población, basándonos en la probabilidad de que dicha interacción sea con un infectado, nuestro sistema queda:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \nu - \frac{\beta SI}{N} - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \frac{\gamma + \mu}{1 - \rho} I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \end{cases}$$

En general el modelo anterior funciona muy bien cuando la mortalidad inducida por la enfermedad ρ , no es excesivamente alta; o bien cuando los síntomas de la enfermedad se manifiestan muy rápido. No obstante, un gran número de enfermedades altamente letales no acaban tan rápidamente con los infectados, por lo que se hace necesario alterar el modelo. La forma más fácil de hacer esto consiste en asumir que la enfermedad tiene probabilidad de matar finalizado el proceso de infección (cuando el individuo pasa de I a R). Las ecuaciones que describirían el modelo con esta hipótesis serían ahora:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \nu - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} = (1 - \rho)\gamma I - \mu R. \end{cases}$$

2.4. Inmunidad no permanente

Los modelos que hemos estudiado hasta ahora asumen que, una vez superada la enfermedad, los individuos adquieren una inmunidad permanente a esta; aunque esto es cierto para muchas enfermedades, existen otras en las cuales el periodo de inmunidad es temporal o inexistente. En el caso de que no exista ningún tipo de inmunidad permanente, estamos ante los conocido como modelos *SIS*, descrito por la siguientes ecuaciones (sin demografía):

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \gamma I - \beta SI, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I. \end{cases}$$

En general, la reinserción de los individuos recuperados en S asegura la permanencia en el tiempo de la enfermedad.

Un comportamiento más interesante de estudiar es aquel en el que superada la enfermedad, se da un periodo de inmunidad; tras lo cual el individuo vuelve a la clase S . Llamando ω a la tasa con la que los individuos de R pierden la inmunidad, el sistema queda:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu + \omega R - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \omega R - \mu R. \end{cases}$$

Notar que si $w = 0$, estamos en el modelo *SIR*, y que si $\omega \rightarrow \infty$, estamos en el modelo *SIS*, por tanto podemos considerar este modelo como una transición entre ambos.

2.5. Periodos de latencia. Modelo SEIR

El modelo *SIR* puede refinarse un poco para tener en cuenta el periodo de latencia. Este periodo se produce cuando un anfitrión recibe una pequeña cantidad de patógeno, que empieza a reproducirse dentro del anfitrión. En esta fase la cantidad de patógeno no es suficiente para infectar a otros individuos, por lo que considerar que el individuo pertenece a *I* provocaría imprecisiones en nuestro modelo. No obstante, dado que hay presencia de patógeno en el anfitrión, tampoco puede considerarse miembro de la clase *S*. Para ello consideramos una nueva clase *E*, cuyos individuos llamaremos expuestos. Asumiremos que la duración media de el periodo latente es $1/\sigma$, y las ecuaciones de nuestro sistema serán:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu - (\beta I + \mu)S, \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \sigma)E, \\ \frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \end{cases} \quad (2.5)$$

Como siempre, asumiremos $S + E + I + R = 1$. Antes de proceder al análisis de este sistema, notar que en este caso R_0 debería tener una expresión algo distinta a lo anterior a causa de las muertes de los individuos en la clase *E*, no obstante, dado que el periodo de latencia va a ser mucho menor que la esperanza de vida del anfitrión, en general asumiremos $\sigma/(\mu + \sigma) \sim 1$. De hecho el comportamiento asintótico del modelo es muy similar al del sistema (2.2) que ya hemos estudiado. No obstante, a la hora de diseñar estrategias para combatir una enfermedad, es muy útil realizar esta separación para discernir el efecto que diferentes acciones podrían tener en la enfermedad. Además, dada la incapacidad de los individuos de *E* para transmitir la enfermedad; en general una enfermedad va a desarrollarse de forma más lenta.

2.6. Efectos de los mecanismos de control

También nos interesa conocer cómo introduciríamos en nuestro modelo las diferentes medidas de control. resulta bastante obvio que la cuarentena, debidamente aplicada actua reduciendo significativamente el contacto entre individuos susceptibles e infectados, lo que nos permitiría incluirla al modelo reduciendo γ ; no obstante, para que esto sea efectivo es necesario que los individuos puestos en estado de cuarentena pertenezcan a la clase *I*.

Eliminar individuos para prevenir la propagación de la enfermedad no se hace de forma sistemática, por lo que en general no se incorpora en el propio modelo, en su lugar se considera la población ya purgada como nueva condición inicial, y se reobserva la evolución del modelo.

Observar que en ambos casos una debida localización de la enfermedad es necesaria para poder llegar a reducir significativamente la propagación de la enfermedad.

Para la vacunación podríamos incluir una clase nueva *V* (vacunados), pero una aproximación más simple consiste en considerar que los individuos vacunados pasan directamente a la clase *R*. Por lo que, considerando una tasa de vacunación δ , podríamos considerar que los individuos pasan de *S* a *R* con

un factor δ . Si la vacunación se produce en edades tempranas (y el riesgo de contraer la enfermedad antes de recibir la vacuna es despreciable), la mejor opción es considerar que algunos individuos son vacunados en el instante del nacimiento; y, considerando δ como la fracción de individuos que son vacunados, nuestro modelo queda:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu(1 - \delta) - \beta IS - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} = \mu\delta + \gamma I - \mu R. \end{cases} \quad (2.6)$$

Con este sistema podemos concluir el siguiente:

Teorema 2.6.1. *Si las tasa de vacunación δ verifica $\delta > 1 - \frac{1}{R_0}$, el punto de equilibrio libre de enfermedades es estable.*

Demostración. El punto de equilibrio libre de enfermedades es:

$$(S, I, R) = (1 - p, 0, p),$$

y el jacobiano será:

$$J(S, I, R) = \begin{pmatrix} -\beta I - \mu & -\beta S & 0 \\ \beta I & \beta S - (\mu + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

Evaluándolo en el punto de equilibrio libre de enfermedades y hallando sus valores propios, obtenemos $\lambda_{1,2} = -\mu < 0$. Así que para obtener estabilidad sólo necesitamos:

$$\lambda_3 = \beta(1 - \delta) - (\mu + \gamma) < 0,$$

lo que equivale a:

$$1 - \frac{\mu + \gamma}{\beta} = 1 - \frac{1}{R_0} < \delta.$$

□

Por lo tanto concluimos que basta con vacunar a una fracción de la población para que la enfermedad no pueda presentar un comportamiento endémico.

Capítulo 3

Modelos con forzamiento temporal

3.1. Introducción

Un modelo con forzamiento temporal es aquél en el que alguno de los parámetros (frecuentemente β), se considera dependiente del tiempo, $\beta(t)$. Estos modelos nos permiten reflejar mejor los patrones de epidemias periódicos que muchas veces se observan en la realidad; en comparación con los modelos anteriormente vistos, que solo llegan a producir oscilaciones amortiguadas en torno a un punto de equilibrio.

Además, en muchas enfermedades, parece lógico asumir que la tasa de contagio β , no es constante en el tiempo. Un claro ejemplo serían las enfermedades infantiles, en las cuales se observan brotes bastante fuertes en los periodos de vuelta al colegio; pero muy pocas incidencias durante el verano; o enfermedades como la gripe, en las que se observa un repunte en el número de contagios todos los inviernos.

Entre los modelos con forzamiento temporal, los más comunes son aquellos que usan forzamiento estacional, esto implica usar para los parámetros funciones T -periódicas, tomando generalmente $T = 1$ año.

Aunque las primeras aproximaciones a estos modelos fueron en tiempo discreto, nosotros vamos a abordar directamente modelos en tiempo continuo. Dada la complejidad que presenta el estudio analítico de estos sistemas, en general nos limitaremos a estudiarlos de forma numérica.

3.2. Modelo *SIR* con forzamiento temporal

Para observar los efectos de introducir forzamiento temporal en un sistema, vamos a comenzar con un modelo propuesto para el sarampión, en general, si observamos los datos clínicos de esta enfermedad en algún país del primer mundo, observamos que la inmensa mayoría de la población se ve infectada durante su niñez, y una vez superada la infección, adquiere inmunidad permanente; una aproximación a este modelo sería subdividir cada clase por edades, pero en estos casos nos va a bastar considerar que las clases S e I están compuestas por infantes; dado que en los países del primer mundo la mortalidad infantil es muy baja en comparación con la mortalidad general, no considera-

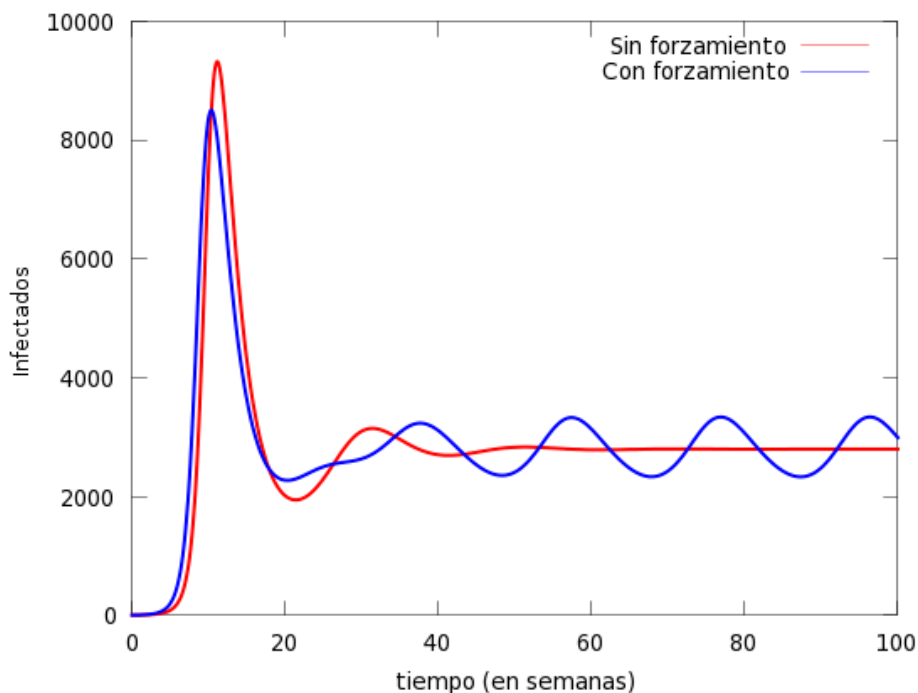


Figura 3.1: Comparación entre el modelo con forzamiento (3.1) y sin forzamiento (haciendo $\beta(t) = \beta_0$), tomando en ambos casos $N = 100000$, $\mu = 0,014$, $\gamma = 1/2$, $\beta = \beta_0 = 8$, $\beta_1 = 0,1$, ω se ha aproximado por $1/3,1$.

mos muertes por causa natural en estas clases. Además es muy extraño que el sarampión llegue a ser extremadamente perjudicial, así que tampoco es necesario considerar la muerte inducida por la enfermedad. Usaremos un modelo basado en la frecuencia. Asumiendo que la población es constante e introduciendo $\beta(t)$ como nueva tasa de contagio, el sistema queda (asumiendo transmisión basada en frecuencia):

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \beta(t) \frac{SI}{N}, \\ \frac{dI}{dt} = \beta(t) \frac{SI}{N} - \gamma I. \end{cases} \quad (3.1)$$

Notar que se ha pasado de una tasa de nacimientos fija a una per cápita y que no se considera población constante; dado que nos vamos a interesar principalmente por la población que compone las clases S e I , ignoramos R .

En cuanto a $\beta(t)$, dado que parece que hay cierta periodicidad en las tasas de contagio; lo más lógico será tomar una función sinusoidal, la más usada suele ser:

$$\beta(t) = \beta_0(1 + \beta_1 \cos(\omega t)).$$

El parámetro β_0 representa la tasa de transmisión media; β_1 , la amplitud estacional, y ω , la frecuencia de forzamiento ($\omega/2\pi =$ número de ciclos por unidad de tiempo). Para este método de forzamiento podemos tomar $R_0 = \beta_0/(\gamma + \mu)$. Notar que en ciertos periodos del año, las tasas de crecimiento pueden ser mucho mayores que las predichas por R_0 .

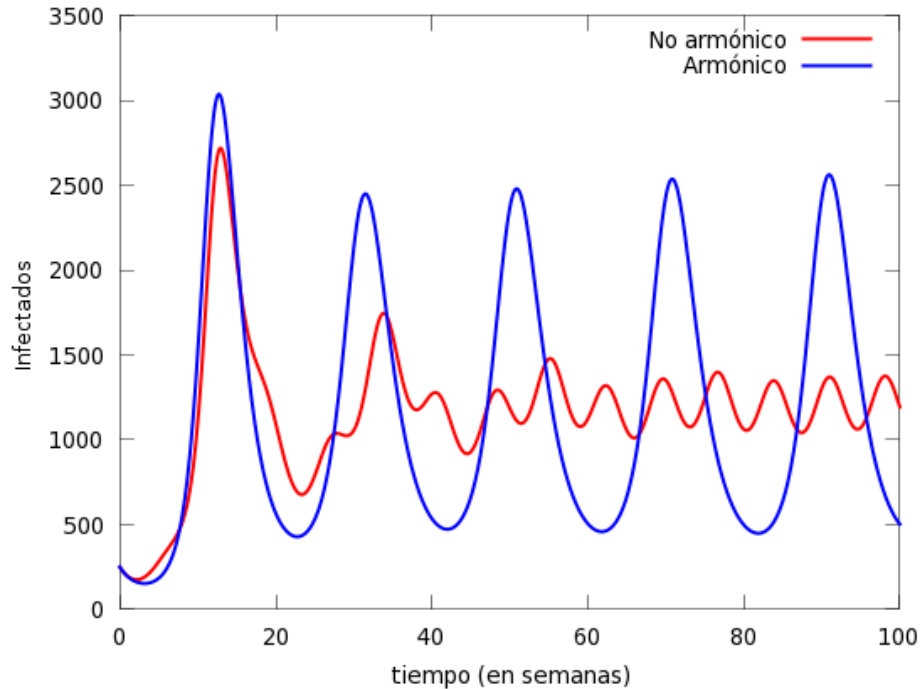


Figura 3.2: Tomando como parámetros $N = 10000$, $\mu = 0,014$, $\gamma = 1$, $\beta_0 = 8$, $\beta_1 = 0,1$, comparación entre la solución numérica del sistema (3.2) obtenida al tomar ω cercano al periodo natural del sistema predicha por () ($\omega = 0,48900$) y la obtenida al ω arbitrario ($\omega = 1,3807$).

Queda patente a la luz de la gráfica 3.1 que el forzamiento nos permite modelar con mejor precisión enfermedades con un comportamiento oscilatorio, sin que aparezcan las amortiguaciones que se observaban en nuestros modelos clásicos.

Otro fenómeno que se observa al añadir forzamiento estacional a un sistema es la resonancia, armónica o sumarmónica. Si efectuamos un análisis de estabilidad del modelo:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - (\beta(t)\frac{I}{N} + \mu) S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta(t)S\frac{I}{N} - (\gamma + \mu)I. \end{cases} \quad (3.2)$$

Tomando $\beta(t) = \beta_0(1 - \beta_1 \cos(\omega t))$ (se usa el signo menos para garantizar que $\beta(t)$ comienza con un mínimo en $t = 0$). Si eliminamos el forzamiento, sustituyendo $\beta(t)$ por β_0 , ya hemos visto anteriormente (2.3) que el sistema fluctúa con frecuencia F , con:

$$F = \sqrt{\mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1) - \left(\frac{\mu R_0}{2}\right)^2}. \quad (3.3)$$

En muchas situaciones se tiene que el segundo término es despreciable. En las situaciones en las que las oscilaciones obtenidas por el modelo SIR tengan un periodo similar a la frecuencia de forzamiento, la dinámica del modelo imita la del forzamiento, aunque las oscilaciones aumentarán considerablemente su amplitud (figura 3.2).

En general, siempre que el estado de equilibrio estable de nuestro sistema (sin forzamiento) sea el equilibrio endémico, introducir forzamiento armónico cambiará la dinámica, haciendo que de os-

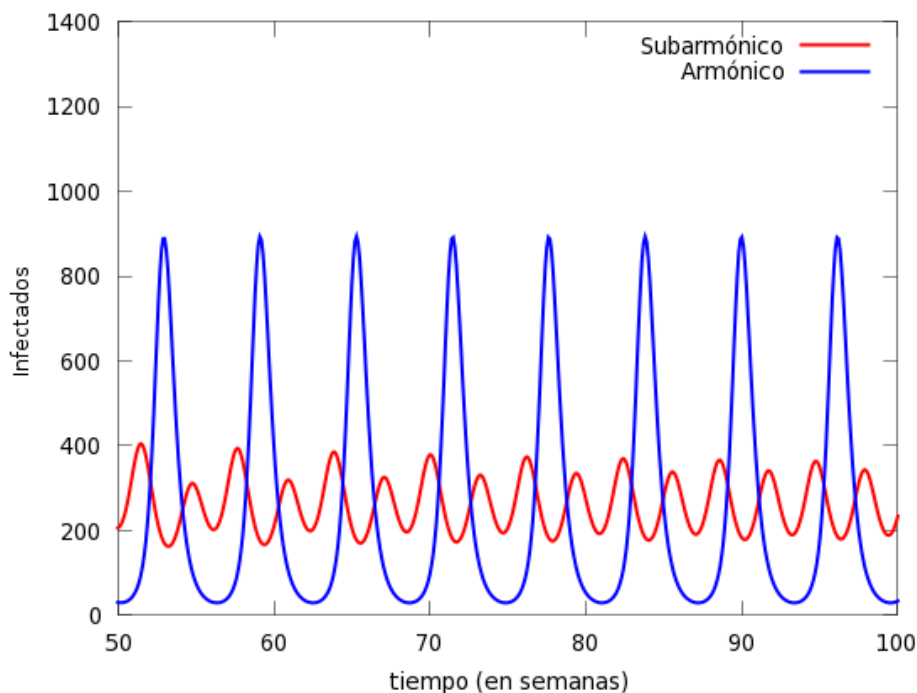


Figura 3.3: Superposición entre la solución numérica obtenida de (3.2) al tomar forzamiento armónico $\omega \approx F$, con la obtenida al aplicar forzamiento subarmónico $\omega = 2F$, los parámetros empleados han sido $N = 100000$, $I(0) = 250$, $\mu = 0,014$, $\gamma = 5$, $\beta_0 = 80$ y $\beta_1 = 0,1$.

oscilaciones amortiguadas (focos estables) se pase a oscilaciones de amplitud constante (órbitas). Este fenómeno se observa muy frecuentemente en muchas enfermedades en la realidad, en las que se observa que hay cierto repunte estacional en el número de infecciones.

Si ahora tomamos $\omega = kF$, con $k \in \mathbb{Z}$, se observa otro extraño fenómeno, en el cual la enfermedad desarrolla un comportamiento periódico, pero en lugar de ondas sinusoidales se observan fluctuaciones con distintas amplitudes. En general, dado que las ecuaciones involucradas (y sus soluciones) empiezan a presentar una elevada complejidad analítica, nos limitaremos resolverlas de forma numérica.

Se observa que cuando R_0 no es muy grande, la diferencia de amplitud entre las diferentes oscilaciones no es muy amplia, pero para enfermedades con R_0 elevado, o si tomamos un factor de forzamiento β_1 algo mayor, el comportamiento del sistema puede empezar a ser mucho más dispar (ver figuras 3.3 y 3.4).

3.3. Mecánicas de forzamiento cíclico.

Aunque no es descabellado considerar otras frecuencias, la mayoría de las enfermedades que queremos modelizar usando forzamiento temporal presentan mecánicas oscilatorias anuales. Las causas suelen quedar patentes observando el sistema (periodos de desove de mosquitos en enfermedades como la malaria, épocas de migración en animales, aumento de las temperaturas en infecciones bac-

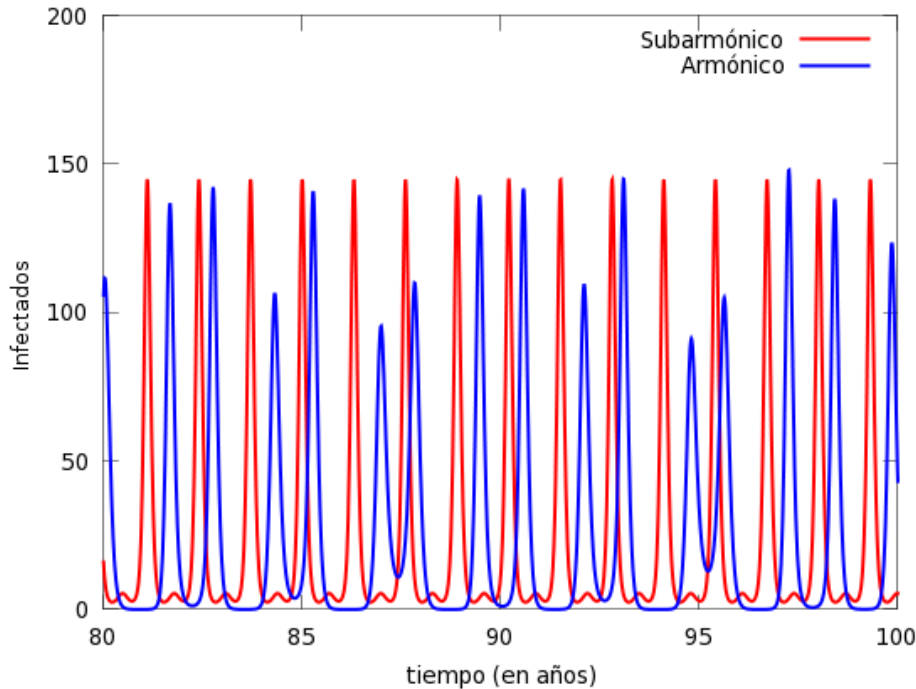


Figura 3.4: Comparación entre la solución numérica de (3.2), tomando forzamiento armónico $\omega \approx F$, con la obtenida al aplicar forzamiento subarmónico $\omega = 2F$, los parámetros en este caso son $N = 100000$, $I(0) = 250$, $\mu = 0,02$, $\gamma = 73$, $\beta_0 = 1241$ y $\beta_1 = 0,1$. Notar que R_0 es significativamente mayor, y el comportamiento del sistema es notablemente más complicado.

terianas o periodos de vuelta a clase en enfermedades infantiles).

Parece pues obvio que lo más sensato en estos casos es tomar $\omega = 2\pi$, con el fin de asegurar un periodo de forzamiento estacional de un año.

Aplicando la condición $dI/dt > 0$, concluimos que, para que el patógeno pueda esparcirse, es necesario que se cumpla:

$$\frac{S}{N} > \frac{\gamma + \mu}{\beta(t)}.$$

En los primeros casos que hemos observado, la enfermedad comienza a desarrollarse, alcanzando un máximo cuando S/N se hace más pequeño que $(\gamma + \mu)/\beta(t)$, Tanto I como S siguen bajando hasta que la tasa de transmisión es menor que la de nacimientos, momento en el cual S comienza a incrementarse otra vez; una vez $S/N < (\gamma + \mu)/\beta(t)$ vuelve a observarse un nuevo pico de incidencias, y el ciclo vuelve a comenzar.

No obstante, para valores elevados de β_1 o R_0 , la amplitud del pico de incidencias es mucho más elevada, haciendo que queden muchos menos susceptibles en la población, posiblemente provocando una menor incidencia en el siguiente ciclo.

En general para los sistemas con forzamiento, cambios en los parámetros provocan cambios significativos en el comportamiento de las soluciones, pudiendo provocar desde la aparición de ciclos

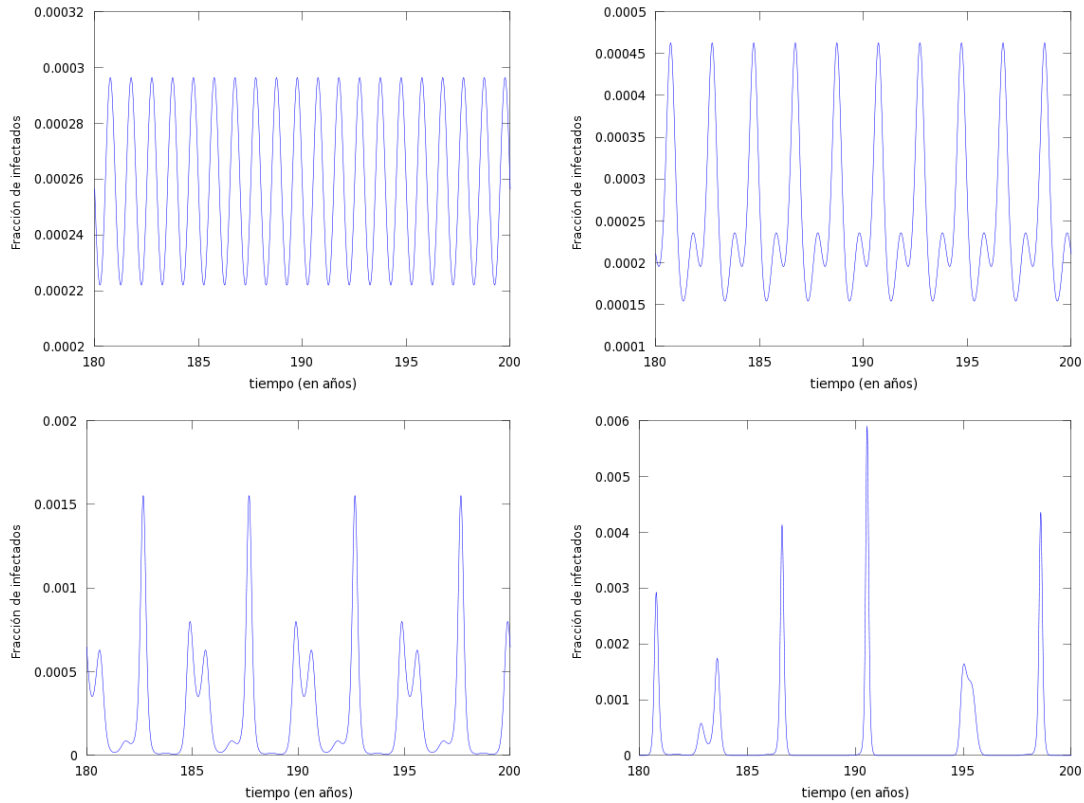


Figura 3.5: Resolución numérica del modelo $SEIR$ con $N = 1$ descrito en (3.4) para $\beta_1 = 0,025, 0,05, 0,15$ y $0,25$, se han usado como parámetros (en tasas anuales) $\mu = 0,02$, $\beta_0 = 1250$, $\sigma = 365/8$, $\gamma = 73$, las condiciones iniciales usadas son $S(0) = 0,06$, $E(0) = I(0) = 0,001$.

bienales a ciclos de mayor periodo o, incluso, caos.

Si consideramos ahora un modelo $SEIR$, asumiendo de nuevo que sólo $\beta(t)$ depende del tiempo, y tomando población normalizada:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu - (\beta(t)\frac{I}{N} + \mu)S, \\ \frac{dE}{dt} = \beta(t)\frac{SI}{N} - (\mu + \sigma)E, \\ \frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I, \end{cases} \quad (3.4)$$

Para observar el comportamiento del sistema, representaremos la cantidad de infectados anuales en función de β_1 . (Tomando de nuevo $\beta_0(1 - \beta_1 \cos(\omega t))$). Hallamos la solución numérica para distintos factores de forzamiento.

Observamos (figura 3.5) que elegir un factor de forzamiento $\beta_1 = 0,05$, tenemos brotes anuales, para $\beta_1 = 0,05$ tenemos brotes cada dos años, para $\beta_1 = 0,15$ tenemos brotes cada cinco años y, por último, para $\beta_1 = 0,25$ tenemos un comportamiento caótico.

Con el fin de precisar como varía el comportamiento del sistema, muestreamos las soluciones en los picos, y las representamos junto a β_1 , tomando una escala logarítmica para que las amplitudes altas que puedan aparecer no nos impidan ver el resto, obtenemos así el diagrama de bifurcación (3.6).

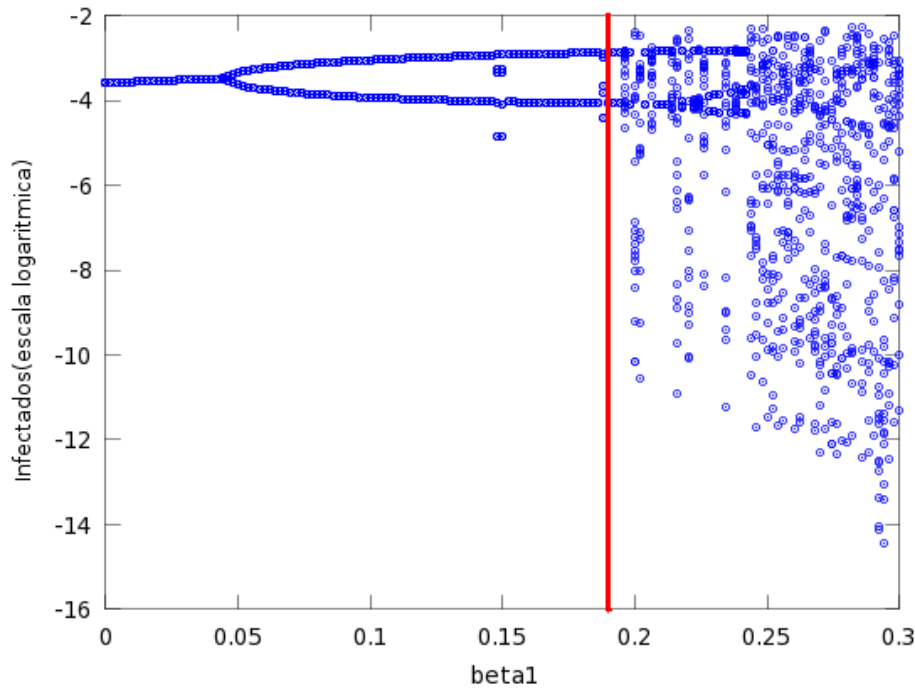


Figura 3.6: Determinación del comportamiento de las órbitas en función de β_1 para un modelo *SEIR* (3.4) con los mismos parámetros tomados en la figura (3.5) y un periodo de muestreo de 20 años. Se observa que para valores de β_1 bajos las soluciones obtenidas son brotes anuales, para β_1 un poco mayor ($\approx 0,045$) se tiene un brote fuerte cada dos años y uno más débil el resto, a partir de ciertos valores de β_1 el comportamiento es caótico, y es imposible discernir lo que va a suceder en un año concreto. En general, cuanto mayor sea β_1 , más impredecible será el sistema. En la recta $\beta_1 = 0,19$ estudiaremos más a fondo la dependencia de condiciones iniciales. Notar que los valores menores de -14 corresponden a números muy próximos a 0, y podrían tratarse de errores de redondeo.

A diferencia de lo que sucede en los modelos sin forzar, en los cuales las condiciones iniciales no determinaban el estado de equilibrio del sistema (siempre que tuviéramos suficientes susceptibles e infectados como para que la enfermedad pudiese invadir), al añadir forzamiento temporal es posible que se den varios estados de equilibrio endémico, y la aparición de uno o de otro dependerá exclusivamente de las condiciones iniciales que tomemos, teniendo, pues, multiestabilidad. Tomando población en el modelo *SEIR* (3.4), y resolviendo numéricamente obtenemos dos soluciones distintas para los mismos parámetros (figuras 3.7 y 3.8). En la figura 3.8 se observa la coexistencia de una órbita periódica (rojo) y un atractor caótico (azul) para un determinado rango de valores.

Por tanto queda patente (Figura 3.8), que estos sistemas también presentan dependencia de condiciones iniciales, que puede incluso llegar a ser caótica, con condiciones iniciales que lleven a otro atractor infinitamente próximas a las dadas.

Así pues nuestros sistemas presentan sensibilidad tanto frente a parámetros como a condiciones iniciales.

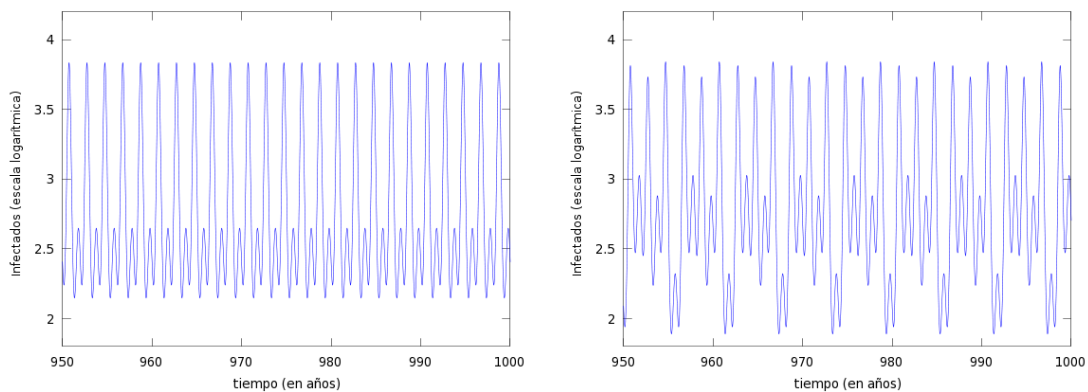


Figura 3.7: Estados de equilibrio del modelos $SEIR$ (3.4) con población $N = 5000000$. Los parámetros tomados son $\mu = 0,02$, $\beta_0 = 1241$, $\beta_1 = 0,19$, $\sigma = 365/8$, $\gamma = 73$, las condiciones iniciales usadas son en el primer caso $S(0) = 0,06N$, $E(0) = I(0) = 0,001N$, y en el segundo $S(0) = 0,06N$, $E(0) = 0,1N$, $I(0) = 0,001N$. Comprobamos el mismo sistema con diferentes condiciones iniciales pueden dar lugar a distintos estados de equilibrio.

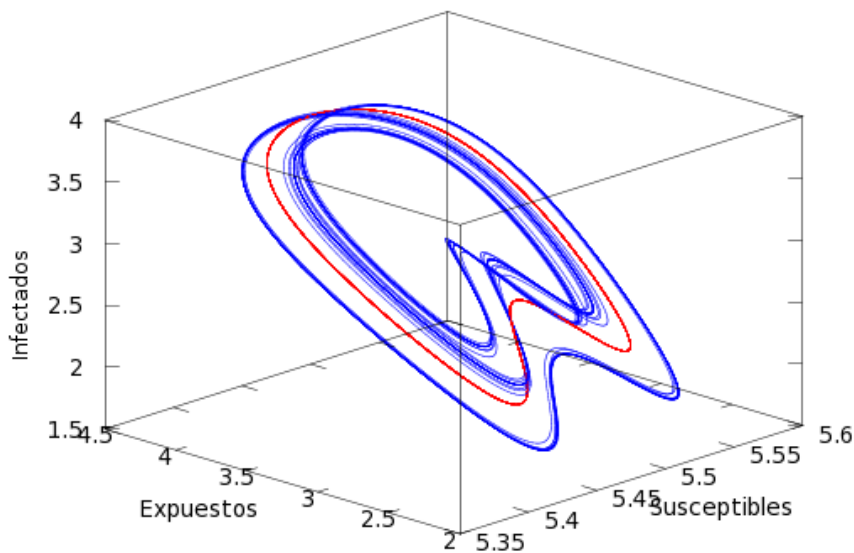


Figura 3.8: Atractor al que se acercan la soluciones numéricas del modelo $SEIR$ descrito por (3.4), tomando de nuevo $\mu = 0,02$, $\beta_0 = 1241$, $\beta_1 = 0,19$, $\sigma = 365/8$, $\gamma = 73$ con población $N = 5000000$, y condiciones iniciales $S(0) = 0,06N$, $E(0) = 0,001N$, lo único que varía es $E(0) = 0,1$ (azul), $E(0) = 0,001$ (rojo).

3.4. Otros forzamientos

Hasta ahora, la función $\beta_1(t)$ que habíamos tomado tenía una forma sinusoidal; aunque esto es correcto para muchas enfermedades (como las infecciones bacterianas que dependen de la temperatura), en muchas situaciones, esto no refleja fielmente la realidad; por ejemplo, es bastante intuitivo que en las enfermedades infantiles, existe mayor riesgo de contacto con individuos infecciosos durante las épocas de escuela, y menos durante los periodos de vacaciones.

Para modelizar esto, lo más inmediato será tomar la siguiente función, que llamaremos función de periodo (o época):

$$\beta(t) = (1 + \beta_1 \text{Term}(t)), \quad (3.5)$$

donde $\text{Term}(t)$ vale $+1$ durante el periodo escolar y -1 durante el vacacional, no obstante, dado que hay muchos más días escolares que vacacionales, al aplicar esta función de forzamiento la media de $\beta(t)$ va a ser mayor que 1, y, por tanto aumentará el término de transmisión. Por tanto, para asegurar que R_0 es constante con respecto a β_1 , lo normalizaremos; llamando D_+ a los días escolares y D_- a los vacacionales, obtenemos la siguiente función, que llamaremos función de periodo corregida:

$$\beta(t) = \frac{\beta_0}{\frac{1}{365} ((1 + \beta_1)D_+ + (1 - \beta_1)D_-)} (1 + \beta_1 \text{Term}(t)). \quad (3.6)$$

El modelo a usar será ahora el mismo modelo *SEIR*, usado en (3.4).

Resolviendo numéricamente y hallando su diagrama de bifurcación, esta técnica nos permite efectuar forzamientos más amplios y obtener soluciones más realistas (Ver figuras 3.9 y 3.10). En la figura 3.9 se observa que, al usar funciones de forzamiento discontinuas las soluciones obtenidas dejan de ser suaves. También observamos que usando como función de forzamiento (3.6) podemos efectuar forzamientos más amplios sin aparición de dinámicas caóticas.

3.5. Forzamiento para otros parámetros

En muchas ocasiones considerar que sólo β depende del tiempo es una hipótesis algo alejada de la realidad; muchas veces la habilidad de un individuo para recuperarse puede verse afectada por factores estacionales (como la temperatura o la presencia de alérgenos), lo cual haría que fuese más preciso considerar $\gamma(t)$ en lugar de γ .

Otra hipótesis que no resulta demasiado precisa en ciertos casos, es la de que los nacimientos ocurren de forma uniforme en el tiempo. Aunque para poblaciones humanas esta hipótesis es más que plausible, un gran número de especies animales presentan periodos de reproducción muy específicos que deberían introducirse en nuestro modelo sustituyendo el término de natalidad μN por un $\alpha(t)$. Asumir que $\alpha(t)$ presenta una forma sinusoidal no aporta un modelo satisfactorio, por tanto lo más preciso será tomar:

$$\alpha(t) = \begin{cases} \frac{\alpha_0}{T} & \text{si } 0 \leq \text{mod}(t, T) < T, \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (3.7)$$

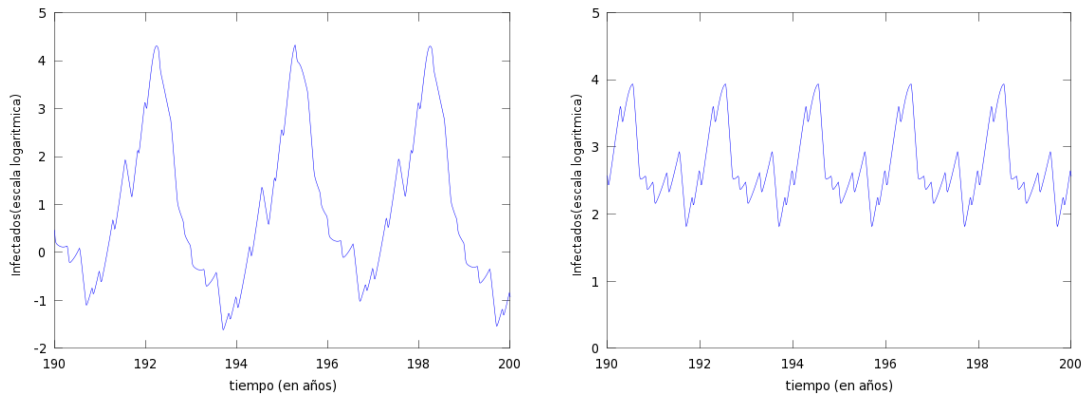


Figura 3.9: Soluciones numéricas del sistema (3.4) obtenidas usando como función de forzamiento $\beta(t)$ la función de periodo (3.5) (izquierda) y la función de periodo corregida (3.6) (derecha), los parámetros empleados han sido $N = 5000000$, $\mu = 0,02$, $\beta_0 = 1250$, $\beta_{11} = 0,5$, $\sigma = 365/8$, $\gamma = 73$, con condiciones iniciales $S(0) = 0,06N$, $E(0) = I(0) = 0,001N$. Se observa que la función sin corregir produce mecánicas bienales, frente al periodo anual de la función corregida.

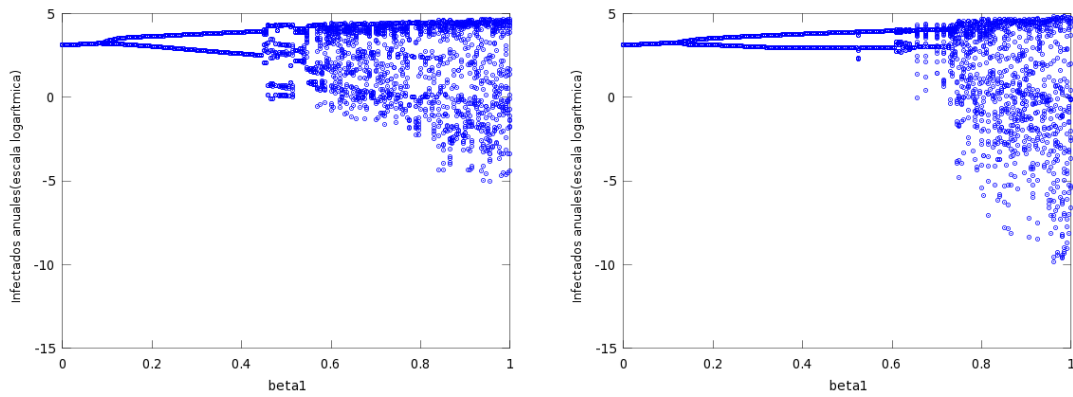


Figura 3.10: Con las mismas condiciones y parámetros iniciales y parámetros de la figura anterior, dejamos variar β_1 y obtenemos el diagrama de bifurcación de (3.4), ahora con $\beta(t)$ descrito por (3.5) (izquierda) y (3.6) (derecha). Se observa que usar la función de periodo corregida retrasa notablemente la aparición de dinámicas caóticas.

Donde $\text{mod}(t, 1)$ es la parte decimal de t (consideramos el tiempo en años), y T , el periodo durante el cual hay nacimientos. Considerando transmisión basada en densidad, obtenemos el siguiente modelo:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \alpha(t)N - (\beta I + \mu)S, \\ \frac{dE}{dt} = (\beta I)S - (\mu + \sigma)E, \\ \frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I, \\ \frac{dN}{dt} = \alpha(t)N - \mu N. \end{cases} \quad (3.8)$$

La última ecuación es redundante si tenemos en cuenta el resto del sistema, pero nos facilita el estudio sobre la variación de N ; asumiendo que la población se encuentra en un estado de equilibrio, tomaremos $\alpha_0 = \mu$, con el fin de mantener la población constante (de forma interanual). Notar que si no se considera N constante de forma interanual, habría que incluir en el modelo la capacidad del biotopo, y la dinámica se complicaría considerablemente. La dinámica producida por (3.8) puede observarse en la figura 3.11. Observamos que, tomando un periodo $T < 0,15$ dado, se produce un cambio brusco en la dinámica.

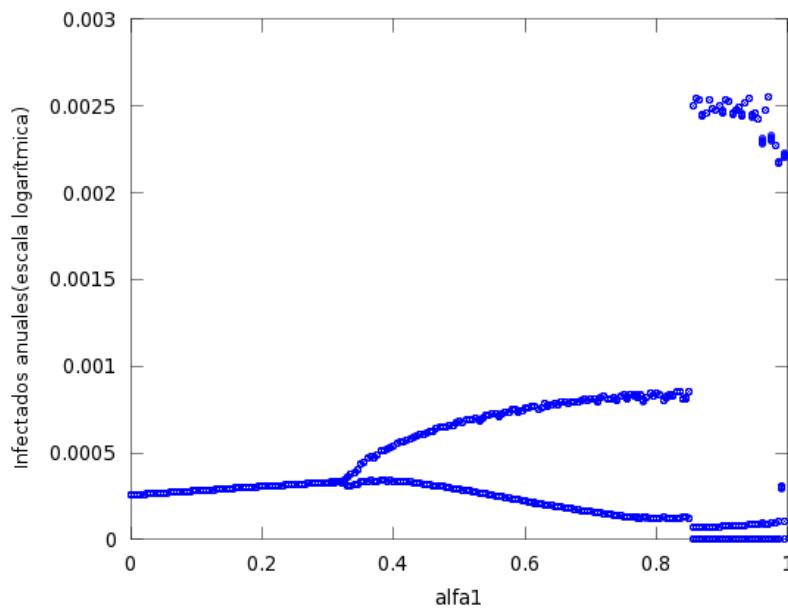


Figura 3.11: Diagrama de bifurcación obtenido al simular el modelo descrito en el sistema (3.8), aplicando forzamiento a la tasa de nacimientos $\alpha(t)$ (3.7), donde $\alpha_1 = 1 - T$, , tomando $\beta = 1240$, $\sigma = 365/8$, $\gamma = 73$, $\mu = \alpha_0 = 0,02$, y condiciones iniciales $S(0) = 0,06$, $E(0) = I(0) = 0,001$ Consideramos que $N(0) = 1$.

Bibliografía

- [1] Matt J. Keeling, Pejman Rohani, *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*, Princeton University Press, Princeton, 2007.
- [2] Herbert W. Hethcote, *The mathematics of Infectious Diseases*, SIAM Review Vol.42, No. 4, pp. 599-653, 2000.
- [3] Jan Medlock, *Mathematical Analysis of Epidemiological Models: Introduction*, Clemson University, Department of Mathematical Sciences , 2010.
- [4] Michale Y. Li, James Muldowney, *Global Stability for the SEIR Model in Epidemiology*, University of Alberta, 1993.
- [5] A. Korobeinikov, G.C. Wake, *Lyapunov Functions and Global Stability for SIR, SIRS, and SIS Epidemiological Models*, Applied Mathematics Letters 15, pp. 955-960, 2002.
- [6] Fangwei Wang, Yunkai Zhang, Changguang Wang, Jianfeng Ma, *Stability analysis of an e-SEIAR model with point-to-group worm propagation*, Common Nonlinear Sci Simulat 20, pp. 897-904, 2015.