



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y DE LA
ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

DESARROLLO DE LA ESTIMULACIÓN INMUNOLÓGICA NATURAL
Y SOLUCIONES PERIÓDICAS PARA LA TOS FERINA

TESINA
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
FRANCISCO JAVIER BAUTISTA ZÚÑIGA

DRA. NATALIA BÁRBARA MANTILLA BENIERS
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS, FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM

MÉXICO, D.F. 21 DE ENERO DEL 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“ Un giorno senza sorridere è un giorno perso.”
Charlie Chaplin.

Agradecimientos

A mi familia, mi madre, mis hermanos y mis sobrinos que a pesar de la distancia y sacrificios personales siempre estuvimos en contacto, y a ti papá que sigues conmigo desde donde estés. Hoy les puedo decir que todo ha rendido el fruto esperado.

A mi asesora de maestría la Dra. Natalia Bárbara Mantilla Beniers, por haber confiado en mí, por su tiempo brindado, sus conocimientos e ideas transmitidas, su paciencia, por todo.

A la coordinación del Posgrado en Ciencias Matemáticas, a CONACyT por brindarme la beca durante mis estudios de maestría, a la UNAM por permitirme ser parte de una gran familia académica.

A mis amigas y amigos, los de aquí y los de allá, en especial a Roxana Ruiz y Roberto Medina por ser mis hermanos académicos durante la maestría, fue genial compartir clases y proyectos con ustedes. Mónica Aguirre y Laura Denis, gracias por llegar a mi vida durante estos años de estancia en DF.

Alcancé una meta más, pero no la última.

Francisco Javier Bautista Zúñiga.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN

2. SENSIBILIDAD DEL PERIODO INTEREPIDÉMICO

3. DESARROLLO DE LA ESTIMULACIÓN INMUNOLÓGICA
NATURAL

4. CONCLUSIONES

5. APÉNDICE

BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción

La tos ferina es una enfermedad bacteriana causada por el agente *Bordetella pertussis* que afecta las vías respiratorias, es altamente contagiosa y ocasiona una tos violenta e incontrolable con dificultades para respirar. Existen antibióticos, como la eritromicina, que pueden hacer desaparecer los síntomas de forma más rápida si se inicia un tratamiento a tiempo. Desafortunadamente la mayoría de los pacientes reciben el diagnóstico demasiado tarde y los antibióticos no son muy efectivos. Sin embargo, los medicamentos pueden ayudar a reducir la capacidad del paciente para transmitir la enfermedad. En casos graves la tos ferina puede ser causa de muerte.

El desarrollo de una vacuna junto con una exhaustiva campaña de vacunación entre 1940 y 1950 ayudó a controlar la enfermedad en distintas regiones del mundo, sin embargo, después de algunas décadas (~ 1990) se observó la reaparición de brotes, por lo que se ha cuestionado la eficacia original de dicha vacuna. Además, aunque es considerada como una enfermedad infantil, durante los últimos brotes también existen casos en adolescentes y adultos [1].

Lavine y Rohani [1] mostraron cómo se modifica el periodo interepidémico de la tos ferina con la cobertura de la vacuna para distintas tasas de pérdida de inmunidad, mientras que Dafilis y colaboradores [2] estudiaron cómo el desarrollo de la estimulación inmunológica natural de la tos ferina, junto con cambios en la longevidad de la población, modifican la dinámica de la enfermedad de manera considerable.

En este trabajo abordamos desde diferentes perspectivas el problema. En las primeras secciones se reproducen los resultados principales de los artículos [1] y [2]. En la sección 3.1 se presentan los resultados que obtuvimos al estudiar la dinámica de la tos ferina considerando tanto la cobertura de la vacuna como el desarrollo de la inmunidad natural, dichos resultados son nuestra aportación al tema.

Al final se incluye un apéndice con una breve recopilación de los modelos epidemiológicos básicos haciendo hincapié en los factores que definen el periodo interepidémico ([3],[4] y [5]).

2. Sensibilidad del periodo interepidémico

Una vez que ocurre un brote de cierta enfermedad y se va agotando la población de susceptibles se origina una disminución en la cadena de transmisión hasta que se generan las condiciones adecuadas para el surgimiento de un nuevo brote, por ejemplo mediante la llegada de nuevos susceptibles a la población ya sea por nacimientos o pérdida de inmunidad. Es así como la velocidad de llegada de nuevos susceptibles es clave para determinar el periodo interepidémico.

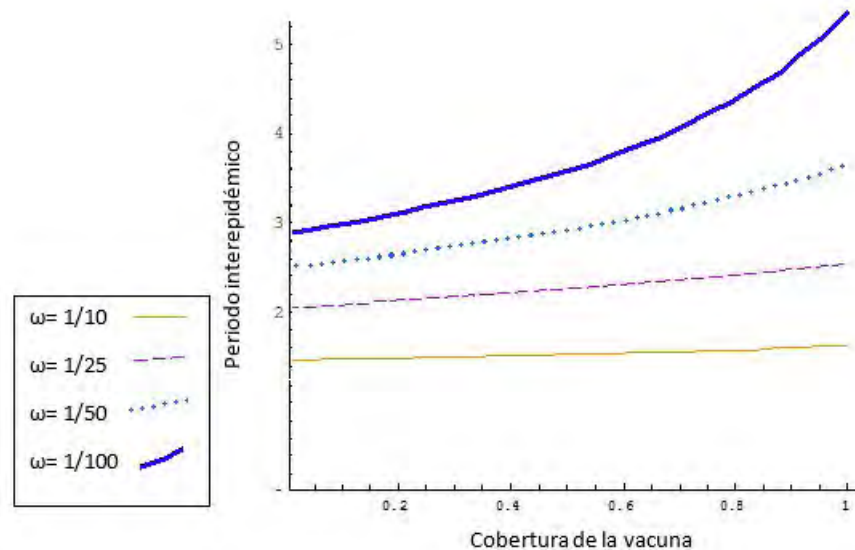


Figura 1: **Impacto de la cobertura de la vacuna y pérdida de inmunidad sobre el periodo interepidémico.** Usando el modelo *SIRS* con vacunación y los parámetros: $\mu = 0.02$, $1/\gamma = 21$ días y $\beta = 260$ por año, obtenemos un número reproductivo básico $R_0 = 14.94$ y puede observarse que el impacto de la cobertura de la vacuna sobre el incremento en el periodo interepidémico es mucho mayor cuando la inmunidad es de larga duración que cuando ésta dura poco tiempo -en cuyo caso, el periodo interepidémico es, además, más corto.

Si reproducimos las cuentas de Lavine y Rohani [1] con *Mathematica*, podemos ver cómo se modifica el periodo interepidémico de la tos ferina con la cobertura de la vacuna para distintas tasas de pérdida de inmunidad (ver figura 1). Esta relación se obtiene usando el modelo *SIRS* con vacunación y los siguientes parámetros (de acuerdo a [1]): tasa anual de nacimientos y muertes $\mu = 0.02$, periodo promedio de infección $1/\gamma = 21$ días y una tasa de transmisión $\beta = 260$ por año, obtenemos un número reproductivo básico $R_0 = 14.94$ y puede observarse que el impacto de la cobertura de la vacuna sobre el incremento en el periodo interepidémico es mucho mayor cuando la inmunidad es de larga duración que cuando ésta dura poco tiempo -en cuyo caso, el periodo interepidémico es, además, más corto.

En la figura (2) mostramos la dinámica de las soluciones al modelo. Para obtenerlas utilizamos el integrador *Ode15s* de *MatLab*. En las gráficas A, B, C y D usamos $w = 1/10$, $w = 1/25$, $w = 1/50$

y $w = 1/100$ respectivamente; en todos los casos $p = 0.8$. Observamos un cambio tanto en la duración de los periodos interepidémicos, como en la convergencia al punto de equilibrio. Sin embargo, en todos los casos se tienen soluciones asintóticamente estables.

Cuando la pérdida de inmunidad es rápida, la enfermedad se presenta en brotes epidémicos breves y frecuentes, mientras que cuando la pérdida de inmunidad es lenta la enfermedad persiste durante más tiempo en la población presentando brotes con periodos interepidémicos grandes, pero en ambos casos se estabiliza en el punto de equilibrio endémico.

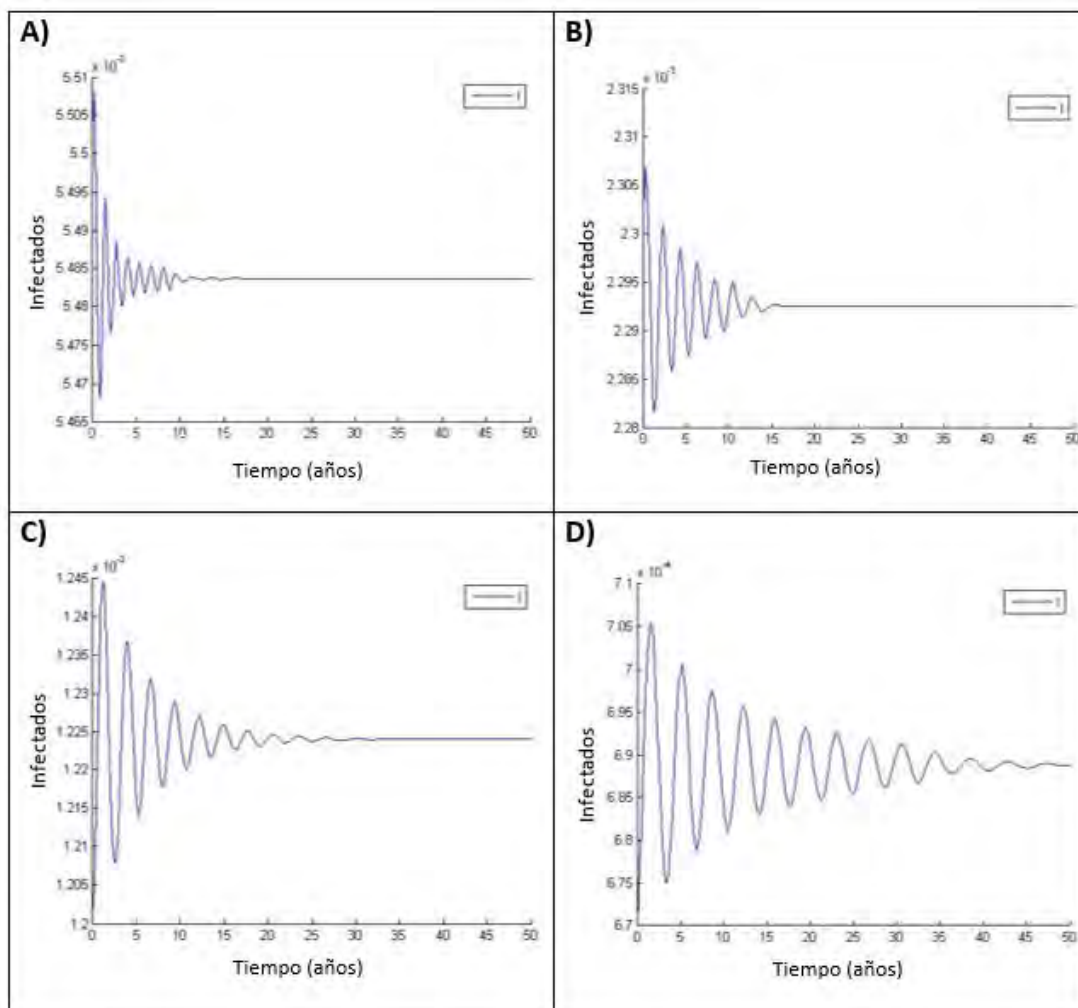


Figura 2: **Soluciones del modelo *SIRS* con vacunación.** En las gráficas A, B, C y D usamos $w = 1/10$, $w = 1/25$, $w = 1/50$ y $w = 1/100$ respectivamente; en todos los casos $p = 0.8$. Cuando la pérdida de inmunidad es rápida, la enfermedad se presenta en brotes epidémicos breves y frecuentes, mientras que cuando la pérdida de inmunidad es lenta la enfermedad persiste durante más tiempo en la población presentando brotes con periodos interepidémicos grandes, pero en ambos casos se estabiliza en el punto de equilibrio endémico.

3. Desarrollo de la estimulación inmunológica natural

Existen enfermedades cuya inmunidad va desapareciendo gradualmente. Sin embargo, en algunas enfermedades la respuesta inmune que genera una infección previa puede verse estimulada cuando se tiene contacto continuado con personas infectadas, lo que se conoce como la “estimulación inmunológica natural”.

Dafilis y colaboradores [2] estudian cómo el desarrollo de la estimulación inmunológica natural de la tos ferina junto con cambios en la longevidad de la población modifican la dinámica de la enfermedad de manera considerable.

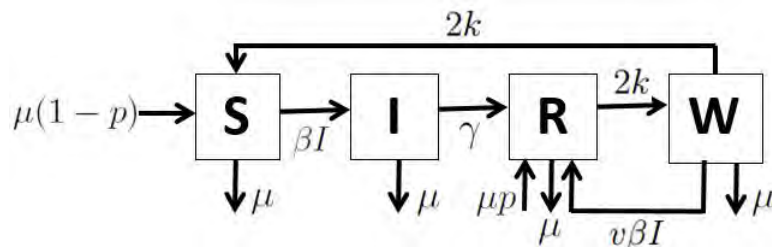


Figura 3: Flujo del modelo SIRWS.

Para entender esto necesitamos agregar una nueva clase W en la que estarán los individuos cuya inmunidad va decayendo. La pérdida de inmunidad da lugar a transiciones de R a W y de W a S , cada una de las cuales ocurre a una tasa $2k$ (en consonancia con la notación de Dafilis). A su vez, el contacto con infecciosos estimula la inmunidad, y da lugar a la transición de W a R , que se modela utilizando acción de masas como $v\beta IW$.

Estos supuestos dan lugar al sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu(1-p) - \beta SI + 2kW - \mu S \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \mu p - 2kR + v\beta IW - \mu R \\
 \frac{dW}{dt} &= 2kR - 2kW - v\beta IW - \mu W
 \end{aligned} \tag{1}$$

que se considera con las condiciones iniciales $S(0) > 0, I(0) \geq 0, R(0) = 0, W(0) = 0$.

Consideramos los parámetros (de acuerdo a [1] y [2]): lapso promedio de infección $1/\gamma = 21$ días, tasa de transmisión $\beta = 260$ por año, tiempo promedio de pérdida de inmunidad $1/k = 10$ años, fracción de la tasa promedio de cambio al estado de inmunidad total $v = 5$ y por ahora consideramos $p = 0$. Encontramos que existe un único punto de equilibrio endémico.

Utilizando la rutina de integración *Ode45* de *MatLab* se obtienen los resultados mostrados en la figura (4). Los gráficos de la izquierda y derecha corresponden a longevidades $1/\mu$ de 50 y 80 años respectivamente. En (A) mostramos las soluciones del modelo y observamos que para una longevidad de 50 años el punto de equilibrio es atractor mientras que para una longevidad de 80 años se observan oscilaciones sostenidas. En (B) mostramos los retratos fase del modelo con Infectados Vs Susceptibles, observamos que para una longevidad de 50 años existe un punto atractor mientras que para una longevidad de 80 años tenemos, aparentemente, un ciclo límite. Esto nos da una pauta de que debe existir uno o varios parámetros que subyacen al cambio en la dinámica observada.

Se construyó una rutina en *MatLab* para calcular numéricamente los cambios respecto al parámetro v de los valores propios del sistema linealizado. En la figura (5) los gráficos de la izquierda corresponden a una longevidad $1/\mu$ de 50 años mientras que los de la derecha a una longevidad de 80 años. En el gráfico (A) mostramos los valores propios que se obtienen para distintas v , en el gráfico (B) la relación del parámetro v con la parte real de los valores propios y en el gráfico (C) la relación entre v y la magnitud del periodo interepidémico. Observamos que para la longevidad de 80 años existen valores propios con parte real positiva, lo cual explica el cambio en la dinámica que habíamos descrito anteriormente (ver figura 4), además, para una longevidad de 80 años la magnitud del periodo interepidémico es mayor.

Para obtener los gráficos de las figuras (2) y (4) se utilizaron integradores numéricos disponibles en *MatLab*. El integrador *Ode45* es un método explícito de un sólo paso basado en la fórmula del método *Runge-Kutta* (4,5) y es considerado el mejor método para ejecutar como primer intento en la solución de muchos problemas. Si al resolver un problema con *Ode45* se lleva mucho tiempo, es posible que tengamos un problema de tipo *rígido*, o *stiff*, en este caso es conveniente utilizar otro tipo de integradores numéricos para problemas de tipo *rígido*, tal es el caso del integrador *Ode15s*. El integrador *Ode15s* es un método implícito de orden variable basado en la fórmula de diferenciación numérica *NDFs* (numerical differentiation formula), opcionalmente usa la fórmula de diferencias hacia atrás *BDFs* (backward differentiation formula) también conocida como método de Gear. Para obtener los gráficos de la figura (4) se utilizó el integrador *Ode45*, mientras que para obtener los gráficos de la figura (2) se utilizó el integrador *Ode15s*, por lo que podemos decir que resolver numéricamente el sistema *SIRS* con los parámetros aquí utilizados es un problema de tipo *rígido*.

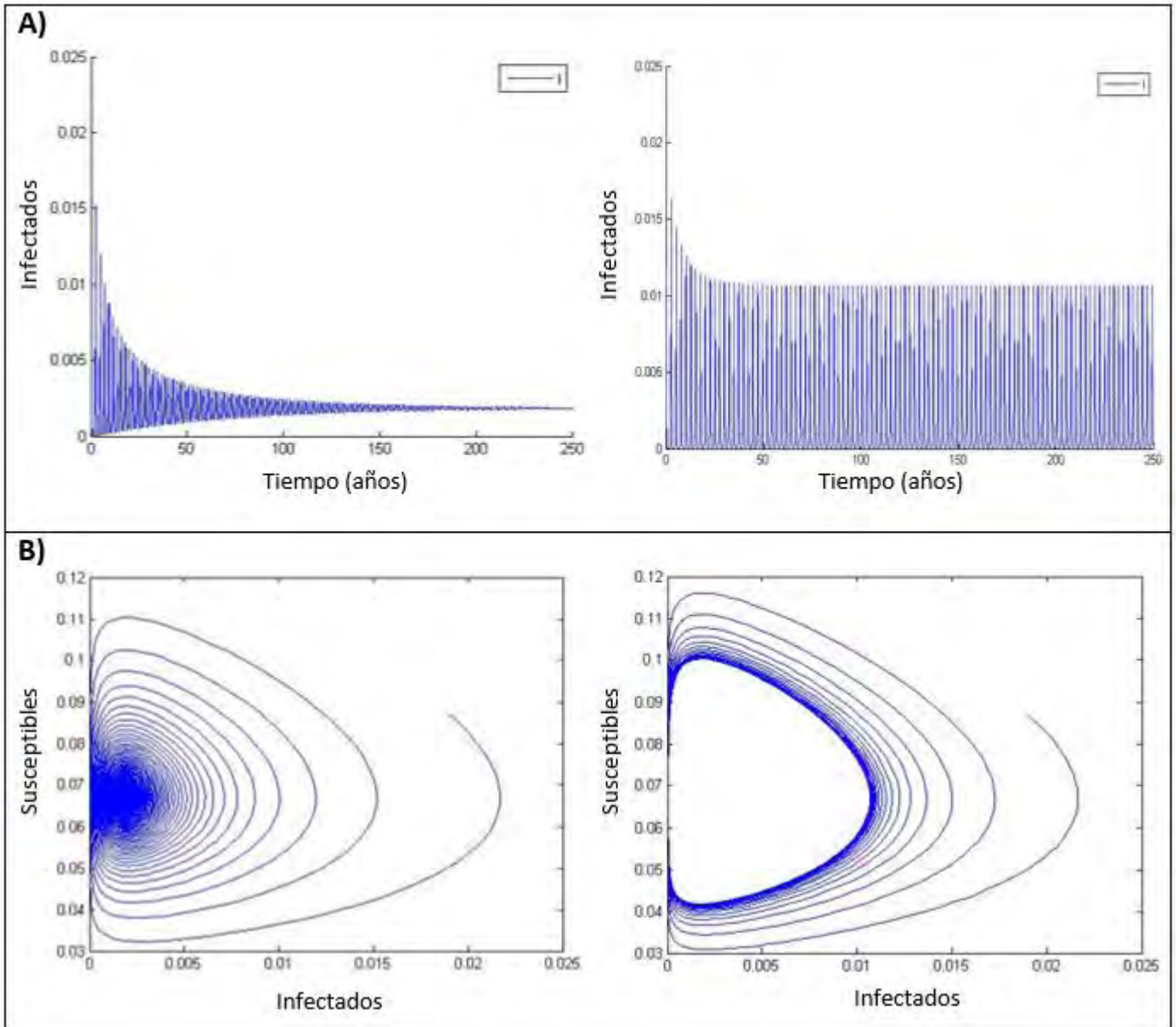


Figura 4: **Cambios en la dinámica para las soluciones del modelo $SIRWS$.** Considerando los parámetros: $1/\gamma = 21$ días, $\beta = 260$ por año, $1/k = 10$ años, $v = 5$, $p = 0$. Los gráficos de la izquierda y derecha corresponden a longevidades $1/\mu$ de 50 y 80 años respectivamente. En (A) mostramos la solución del modelo y observamos que para una longevidad de 50 años el punto de equilibrio es atractor mientras que para una longevidad de 80 años se observan oscilaciones sostenidas. En (B) mostramos los retratos fase del modelo con Infectados Vs Susceptibles, observamos que para una longevidad de 50 años existe un punto atractor mientras que para una longevidad de 80 años tenemos, aparentemente, un ciclo límite.

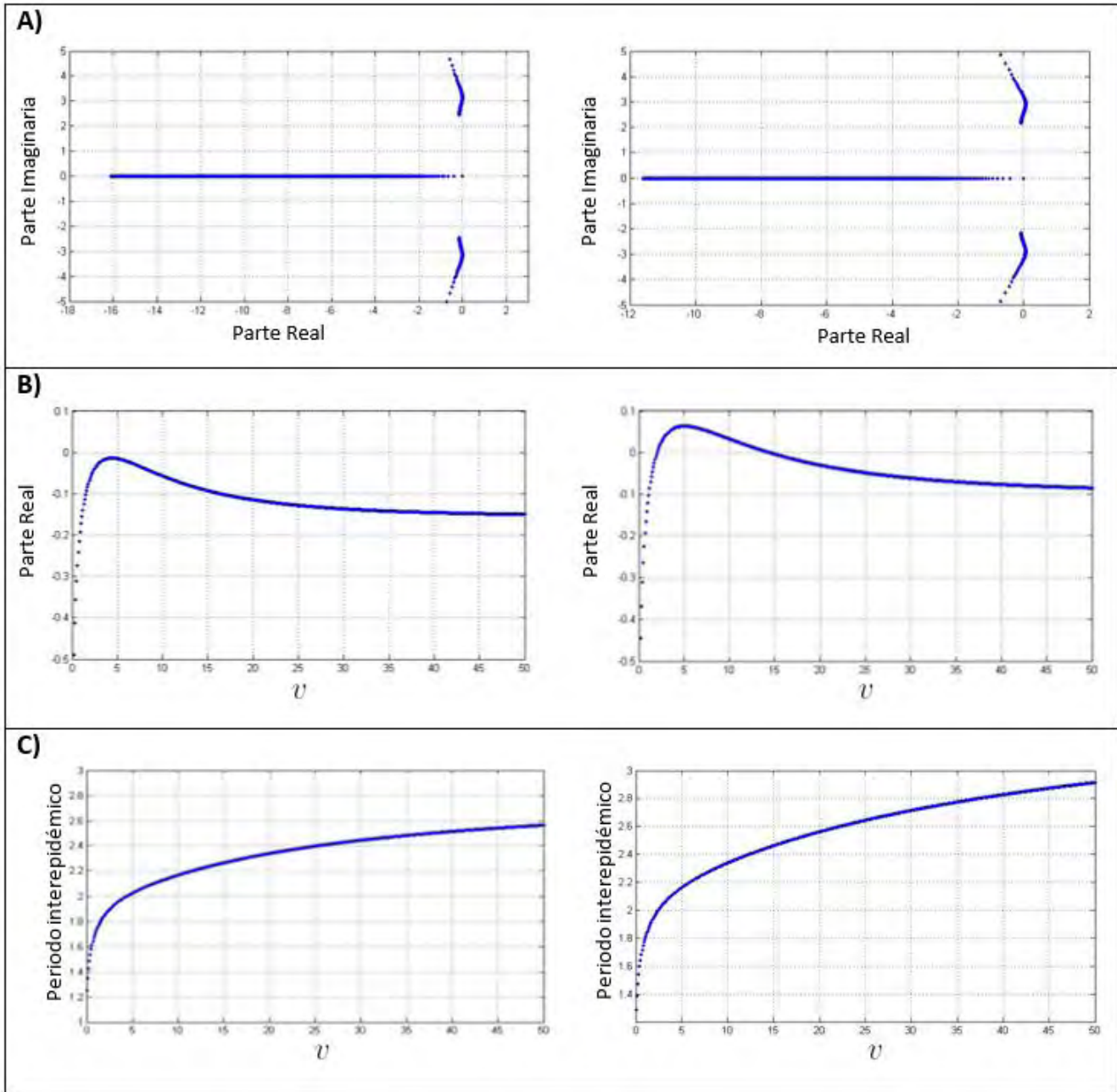


Figura 5: **Bifurcaciones del modelo $SIRWS$ respecto al parámetro v .** Los gráficos de la izquierda y derecha corresponden a longevidades $1/\mu$ de 50 y 80 años, respectivamente. En el gráfico (A) mostramos los valores propios que se obtienen para distintas v , en el gráfico (B) la relación del parámetro v con la parte real de los valores propios y en el gráfico (C) la relación entre v y la magnitud del periodo interepidémico. Observamos que para la longevidad de 80 años existen valores propios con parte real positiva, lo cual explica el cambio en la dinámica que habíamos descrito anteriormente (ver figura 4), además, para una longevidad de 80 años la magnitud del periodo interepidémico es mayor.

3.1. Introducción de la vacuna

En la sección anterior estudiamos la dinámica natural de la tos ferina y encontramos que para longevidades mayores existe una colección de parámetros que modifican de manera considerable la dinámica de la enfermedad. A continuación estudiaremos lo que sucede si además de eso se considera la introducción de una vacuna, es decir, $p \in [0, 1]$.

Se construyó una rutina en *MatLab* para estudiar numéricamente la dinámica del modelo *SIRWS* correspondiente al sistema (1) respecto a los parámetros de vacunación p y la fracción v de la fuerza de infección que representa el retorno a la clase de inmunidad total R . Utilizamos los parámetros: lapso promedio de infección $1/\gamma = 21$ días, tasa de transmisión $\beta = 260$ por año, tiempo promedio de pérdida de inmunidad $1/k = 10$ años.

En la figura (6) mostramos la parte real de los valores propios. Los gráficos de la izquierda y derecha corresponden a longevidades $1/\mu$ de 50 y 80 años respectivamente. En el gráfico (B) mostramos la parte real de los valores propios, mientras que en los gráficos (A) y (C) mostramos la relación entre la parte real de los valores propios y el parámetro v tomando $p = 1$ y $p = 0$ respectivamente, los gráficos en (C) coinciden con los expuestos anteriormente en la figura (5B). Observamos que para una longevidad de 80 años se incrementa la región del espacio de parámetros asociados a valores propios con parte real positiva. Además, pareciera que valores de v cercanos a 5 están asociados con el máximo de las partes reales de los valores propios. Los gráficos en (B) son muy parecidos en la región de parámetros con valores de p cercanos a 1, tal como se muestra en (A).

En la figura (7) mostramos la duración del periodo interepidémico; los gráficos de la izquierda y derecha corresponden a longevidades $1/\mu$ de 50 y 80 años respectivamente. En el gráfico (B) mostramos la relación entre el periodo interepidémico respecto a los parámetros v y p , mientras que en los gráficos (A) y (C) mostramos la relación entre el periodo interepidémico y el parámetro v tomando $p = 1$ y $p = 0$ respectivamente, los gráficos en (C) coinciden con los expuestos anteriormente en la figura (5C). Observamos que para una longevidad de 80 años se incrementa la región del espacio de parámetros asociados con periodos interepidémicos de mayor magnitud. Los gráficos en (B) son muy parecidos en la región de parámetros con valores de p cercanos a 1, tal como se muestra en (A).

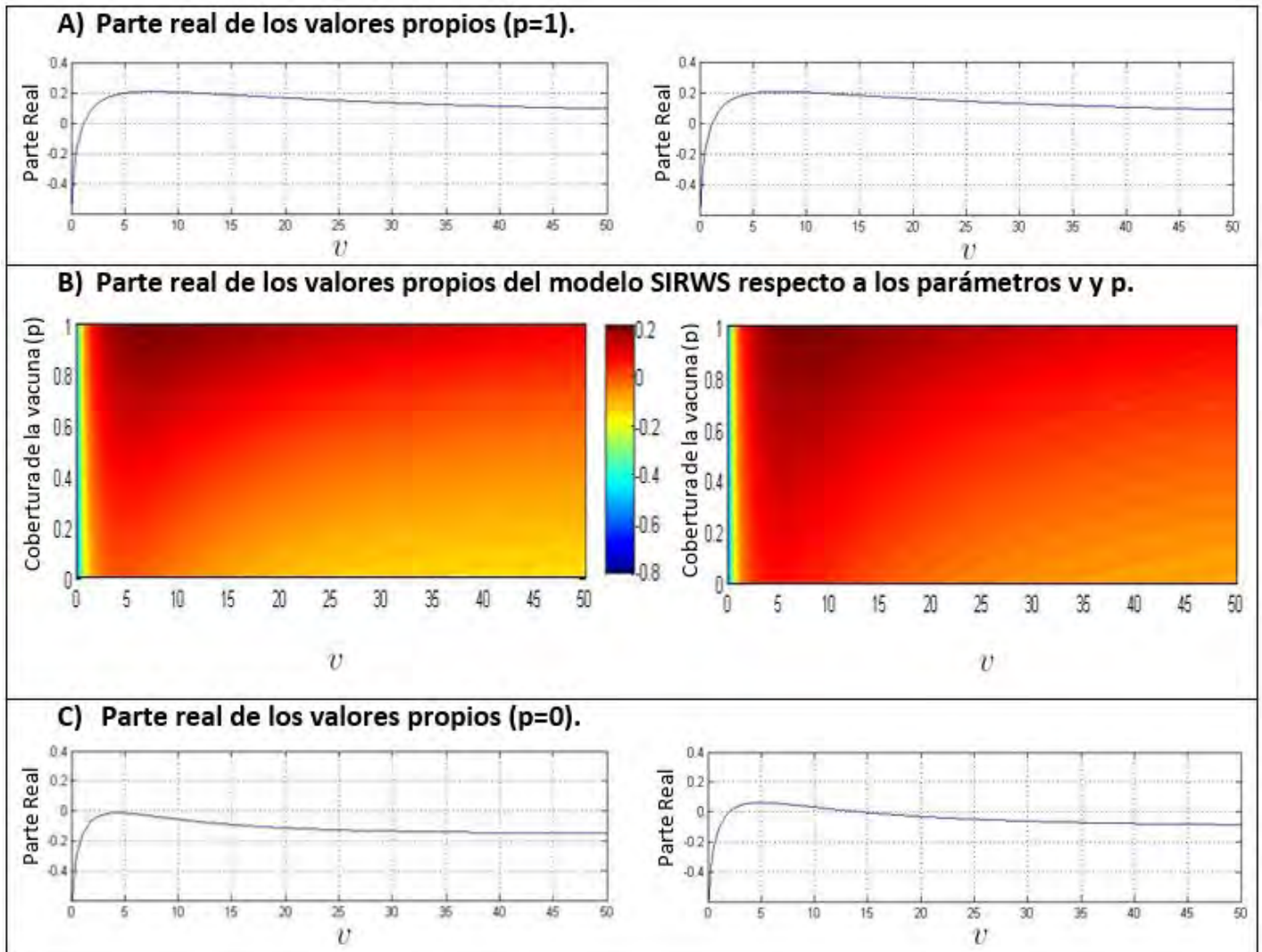


Figura 6: **Bifurcaciones del modelo $SIRWS$ respecto a los parámetros v y p .** En estos gráficos mostramos la parte real de los valores propios, los de la izquierda y derecha corresponden a longevidades $1/\mu$ de 50 y 80 años respectivamente. En el gráfico (B) mostramos la relación que hay entre la parte real de los valores propios respecto a los parámetros v y p , mientras que en los gráficos (A) y (C) mostramos la relación entre la parte real de los valores propios y el parámetro v tomando $p = 1$ y $p = 0$ respectivamente, los gráficos en (C) coinciden con los expuestos anteriormente en la figura (5B). Observamos que para una longevidad de 80 años se incrementa la región del espacio de parámetros asociados a valores propios con parte real positiva. Además, pareciera que valores de v cercanos a 5 están asociados con el máximo de las partes reales de los valores propios. Los gráficos en (B) son muy parecidos en la región de parámetros con valores de p cercanos a 1, tal como se muestra en (A).

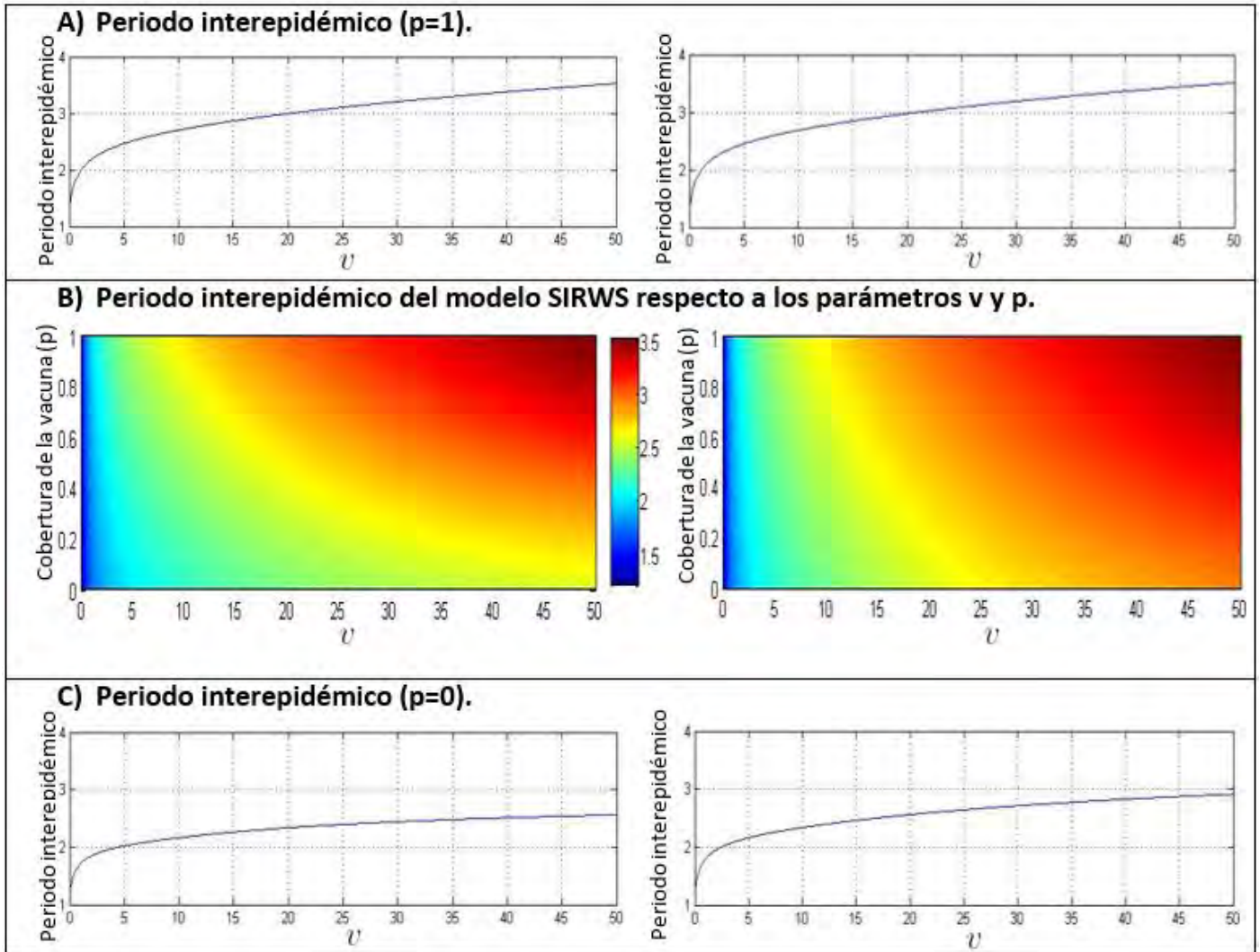


Figura 7: **Periodo interepidémico del modelo $SIRWS$ respecto a los parámetros v y p .** En estos gráficos mostramos la duración del periodo interepidémico, los de la izquierda y derecha corresponden a longevidades $1/\mu$ de 50 y 80 años respectivamente. En el gráfico (B) mostramos la relación entre el periodo interepidémico respecto a los parámetros v y p , mientras que en los gráficos (A) y (C) mostramos la relación entre el periodo interepidémico y el parámetro v tomando $p = 1$ y $p = 0$ respectivamente, los gráficos en (C) coinciden con los expuestos anteriormente en la figura (5C). Observamos que para una longevidad de 80 años se incrementa la región del espacio de parámetros asociados con periodos interepidémicos de mayor magnitud. Los gráficos en (B) son muy parecidos en la región de parámetros con valores de p cercanos a 1, tal como se muestra en (A).

4. Conclusiones

Para los modelos epidemiológicos *SIRS* y *SIRS* con vacunación encontramos expresiones para calcular la magnitud de los periodos interepidémicos, y resultan ser muy similares (ver apéndice). Por otro lado, cuando la inmunidad es muy duradera, el aumento en la cobertura de la vacuna se asocia a un incremento acelerado del periodo interepidémico.

El desarrollo de la estimulación inmunológica natural de la tos ferina fue representado con el modelo *SIRWS* tomando $p = 0$, es decir, sin vacunación. Utilizando longevidades diferentes se observó un cambio drástico en la dinámica de la enfermedad, de tener un punto de equilibrio que era atractor para una longevidad de 50 años, para una longevidad de 80 años encontramos un ciclo límite. Para constatar lo anterior se realizó un análisis numérico de bifurcaciones del modelo *SIRWS* respecto al parámetro v , y se encontró que para una longevidad de 80 años existen valores propios con parte real positiva, mientras que para una longevidad de 50 años todos los valores propios tienen parte real negativa. Con esto se confirma el origen de la transición dinámica detectada.

Se realizó un análisis numérico de bifurcaciones del modelo *SIRWS* respecto a los parámetros v y p , es decir, considerando el desarrollo de estimulación inmunológica natural y la introducción de una vacuna para la tos ferina. En este caso encontramos que para una longevidad de 80 años se incrementa la región del espacio de parámetros relacionados con valores propios de parte real positiva y con periodos interepidémicos de magnitudes mayores. Los valores propios con parte real (positiva) máxima parecen estar relacionados a valores de v cercanos a 5. Además, se observó que en la región del espacio de parámetros con valores de p cercanos a 1 la dinámica de la enfermedad respecto al parámetro v es muy similar entre ambas longevidades.

El aumento en la longevidad puede propiciar que junto con una cobertura alta de vacunación aparezcan dinámicas del tipo ciclo límite. Podemos concluir que en poblaciones con una longevidad elevada, dado que se desconoce el valor del parámetro v , si se realizó una cobertura alta de vacunación puede que se haya llegado al caso donde la dinámica de la enfermedad se comporta como un ciclo límite, por lo que si durante algunas décadas se observó un decaimiento en la cantidad de infectados, es de esperarse que tiempo después la cantidad de infectados aumente de forma considerable, lo cual explicaría el resurgimiento de nuevos brotes de tos ferina en ciertas regiones del mundo.

La campaña de vacunación puede tener un resultado diferente al esperado debido a deficiencias como no tener la cantidad suficiente de vacunas y que la aplicación de las mismas no sea en un tiempo adecuado. Sobre esto, en [8] se cuestionan los efectos de vacunación en brotes de influenza dadas restricciones como el tamaño de reservas de vacunas y la capacidad diaria de su aplicación, por ejemplo si se considera el suministro diario de vacunas encontraron pequeñas epidemias con picos tardíos pero de mayor duración. Por otro lado, en [9] podemos ver los logros del programa de inmunización en distintos países de América, donde se observa que en algunos países el efecto de la vacuna fue disminuir la tasa de incidencia de tos ferina pero en otros parece que no se logró tal objetivo, por lo que quizá existen otros factores que se deban tomar en cuenta. Estas últimas consideraciones junto con el desarrollo de resistencia fármacos pueden ser pauta para investigaciones futuras sobre tos ferina.

5. Apéndice

En esta sección se incluye una breve recopilación¹ de los modelos epidemiológicos básicos haciendo hincapié en los factores que definen el periodo interepidémico, dichos resultados pueden consultarse en [3],[4] y [5].

5.1. Modelo SIR

El modelo propuesto por Kermack y McKendrick en 1927 ([3]) fue uno con los que se dio comienzo al estudio de la epidemiología utilizando ecuaciones diferenciales. Además de dar un enfoque diferente del problema, impactó de gran manera el área de la modelación y control de epidemias.

En dicho modelo se divide la población en tres clases completamente ajenas, *susceptibles* quienes pueden adquirir la enfermedad, *infectados* quienes tienen la enfermedad y son capaces de contagiar a otros individuos y *recuperados* quienes una vez adquirida la enfermedad se recuperan de ésta adquiriendo inmunidad a la misma. Para representar a los grupos *susceptibles*, *infectados* y *recuperados* usamos dos denotaciones: cuando hablamos de tamaño poblacional los denotamos con X, Y y Z , pero cuando hablamos de fracción de la población que pertenece a una clase los denotamos mediante S, I y R , respectivamente. La población total $N = X + Y + Z$ se supone constante.

5.1.1. Modelo sin demografía

Si consideramos que no existen nacimientos ni muertes en la población, entonces sólo debemos estudiar las transiciones entre clases, $S \rightarrow I$ y $I \rightarrow R$.

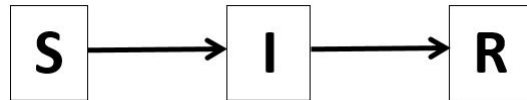


Figura 8: Flujo del modelo SIR.

La transición de la clase susceptibles a la clase infectados, $S \rightarrow I$, depende de la prevalencia de infectados, la estructura de la población hospedera y la probabilidad de contagio dado un contacto.

Mientras que en la transición de la clase infectados a la clase recuperados, $I \rightarrow R$, un individuo se recupera cuando su organismo logra eliminar el agente patógeno. Supondremos que la tasa promedio de recuperación γ es constante y $1/\gamma$ es el tiempo promedio de recuperación.

La fuerza de infección, λ , es la razón *per cápita* a la cual un individuo susceptible contrae la enfermedad, es intuitivamente proporcional al número de individuos infectados en la población. Existen al menos dos posibilidades:

¹Todos los resultados aquí mostrados se reobtuvieron, es decir, se hicieron cuentas algebraicas, se resolvieron ecuaciones, etc.

1. $\lambda = \beta \frac{Y}{N} \rightsquigarrow$ *acción de masa*, el número de contactos es independiente del tamaño de la población, pero depende de la frecuencia.
2. $\lambda = \beta Y \rightsquigarrow$ *pseudo-acción de masa*, el número de contactos depende del tamaño de la población, es decir, depende de la densidad.

donde Y representa el número de infectados y β es el producto de la tasa de contacto y la probabilidad de transmisión.

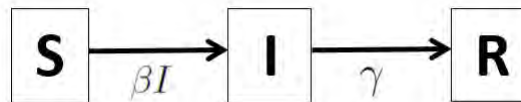


Figura 9: Diagrama del modelo SIR sin demografía.

El modelo *SIR* sin demografía, en el cual suponemos que:

- la población es cerrada (constante),
- consideramos una mezcla homogénea, *acción de masa*,
- tenemos probabilidades (parámetros del modelo) constantes,

es representado por el sistema de EDO's

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

junto con las condiciones iniciales $S(0) > 0, I(0) \geq 0, R(0) = 0$.

Aunque no es posible resolver analíticamente este sistema podemos obtener algunos resultados relevantes a través de un análisis ([3]), los cuales mencionamos a continuación.

1. Fenómeno del umbral.

Si consideramos una cantidad de infectados $I(t) > 0$ en la población, dado que $\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$, observamos que si $S(t) < \gamma/\beta$ entonces $\frac{dI}{dt} < 0$ y la infección “se apaga”, esto es lo que conocemos como el fenómeno del umbral, ya que la población $S(t)$ debe exceder dicho valor para que la infección se difunda, de lo contrario el número de infectados disminuye. Dicho de otra manera, cuando γ/β es lo suficientemente pequeño es más seguro que ocurra un brote en la población.

2. Número reproductivo básico.

Representa el número de casos secundarios que aparecen por cada caso primario en una población completamente susceptible, depende de la enfermedad y población hospedera y es denotado por R_0 .

Con $S(0) \approx 1$, pero menor, la enfermedad se difunde si $R_0 > 1$. Para una enfermedad infecciosa con un periodo promedio de infección $1/\gamma$ y una tasa de transmisión β , tenemos que

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}.$$

El número reproductivo básico resulta ser el recíproco del valor requerido para el fenómeno del umbral.

3. Fin de la epidemia.

Suponiendo que $R(0) = 0$, como $\frac{dS}{dR} = -\frac{\beta S}{\gamma} = -R_0 S$,

$$\Rightarrow S(t) = S(0)e^{-R_0 R(t)} \geq S(0)e^{-R_0} > 0 \quad \forall t \geq 0$$

es decir, siempre habrá susceptibles que escapan de la infección. Dicho de otra manera, la cadena de transmisión eventualmente se rompe debido a la disminución en el número de infectados y no debido a una completa falta de susceptibles.

4. Curva epidémica.

No todo individuo infectado presenta síntomas de la enfermedad, aunque sigue siendo capaz de contagiar a otros individuos. En este sentido podemos pensar que una forma de medir el impacto de una epidemia es a través del número de casos reportados, quienes resultan ser individuos infectados que presentan síntomas y al final se recuperan. Dicho de otra manera, podemos relacionar el número de casos reportados por unidad de tiempo con dR/dt . Trabajando con las ecuaciones del sistema (2), dado que $\frac{dR}{dt} = \gamma(1 - S - R)$ y $S(t) = S(0)e^{-R_0 R(t)}$, si suponemos que $R_0 R$ es pequeño, lo cual resulta ser cierto al principio de la epidemia o cuando R_0 es pequeño, es posible encontrar una expansión en serie de Taylor para $\frac{dR}{dt}$ la cual resulta ser una ecuación diferencial no difícil de resolver. Finalmente podemos aproximar el número de casos reportados por unidad de tiempo mediante la expresión:

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\gamma\alpha^2}{2S(0)R_0^2} \operatorname{sech}^2 \left(\frac{1}{2}\alpha\gamma t - M^* \right)$$

donde

$$\alpha = \sqrt{(S(0)R_0 - 1)^2 + 2S(0)I(0)R_0^2}$$

y

$$M^* = \tanh^{-1} \left(\frac{S(0)R_0 - 1}{\alpha} \right).$$

5.1.2. Modelo con demografía

Para explorar la dinámica y persistencia de una enfermedad infecciosa dentro de una población a plazos largos de tiempo es importante considerar el proceso de demografía, ya que el ingrediente principal para la endemividad es el ingreso de nuevos susceptibles.

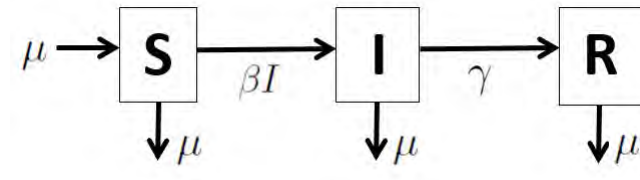


Figura 10: Diagrama del modelo SIR con efectos demográficos.

El modelo *SIR* con demografía, en el que suponemos que

- la esperanza de vida natural es $1/\mu$ años, por lo que la tasa de mortalidad es μ ,
- las tasas de mortalidad y natalidad son iguales, asegurando de esta manera una población cerrada (de tamaño constante),
- la mortalidad causada por la infección es despreciable, por lo que podemos considerarla como cero,
- todos los bebés nacen susceptibles,
- consideramos una mezcla homogénea de susceptibles e infectados, que modelamos con un término de *acción de masa*,

es representado por el sistema de EDO's

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \tag{3}$$

junto con las condiciones iniciales $S(0) > 0, I(0) \geq 0, R(0) = 0$. El parámetro β representa la tasa de transmisión por infectado, en este caso cada individuo permanece en la clase de infectados un promedio de tiempo $\frac{1}{\gamma+\mu}$.

Incluir demografía permite a la enfermedad persistir dentro de una población durante un largo periodo de tiempo. Al igual que en el caso sin demografía el sistema no se puede resolver analíticamente, sin embargo, es posible obtener algunos resultados como los que mencionamos a continuación ([3]).

1. Número reproductivo básico.

Suponiendo que casi toda la población es susceptible,

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$$

el cual resulta ser más pequeño que para el caso sin demografía.

2. Puntos de equilibrio.

Para encontrar los puntos de equilibrio de un sistema debemos resolver el sistema de EDO's igualado a cero. Dicho de otra forma, un punto de equilibrio es una solución constante del sistema.

Para el modelo *SIR* con demografía hay dos posibles estados de equilibrio

- *Libre de enfermedad*: $(1, 0, 0)$ en el que no existe enfermedad dentro de la población.
- *Endémico*: $(S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1)\right)$, existe si y sólo si $R_0 > 1$.

3. Edad promedio de infección.

Denotado por A , es un indicador de prevalencia para enfermedades infecciosas. Puede calcularse analizando datos serológicos estratificados por edades, y como resultado se obtiene una estimación. Alternativamente, podemos aproximarla a través del modelo. Como $\mu \approx 0$, aproximamos, de forma que $\frac{dS}{dt} \approx -\beta SI$, es posible calcular A como el tiempo promedio en que un individuo abandona la clase de los susceptibles S , es decir

$$A \approx \frac{1}{\beta I^*} = \frac{1}{\mu(R_0 - 1)} = \frac{L}{R_0 - 1} = \frac{\gamma + \mu}{\mu(\beta - \gamma - \mu)}$$

donde $L = 1/\mu$ representa la esperanza promedio de vida.

4. Estabilidad.

Decimos que un punto de equilibrio es *estable* si cualquier solución con valores iniciales próximos al equilibrio permanece cercana al equilibrio en cualquier instante de tiempo. Si además sucede que la solución tiende al punto de equilibrio en el transcurso del tiempo entonces decimos que el equilibrio es *asintóticamente estable*.

Un resultado importante ([5]) que nos ayuda a verificar la estabilidad de un punto de equilibrio dice que: *Un punto de equilibrio es asintóticamente estable si y sólo si todos los valores propios del polinomio característico asociado a la matriz Jacobiana en el punto de equilibrio tienen parte real negativa.*

Entonces para hacer un análisis de equilibrio del sistema es necesario considerar la matriz Jacobiana en cada punto de equilibrio y calcular sus valores propios.

En este caso, para el equilibrio libre de enfermedad tenemos como valores propios

$$\lambda_1 = -\mu, \lambda_2 = -\mu, \text{ y } \lambda_3 = \beta - (\mu + \gamma)$$

por lo que equilibrio libre de enfermedad es estable si y sólo si $\lambda_3 < 0$, lo cual es equivalente a que $R_0 < 1$, además, en este caso el equilibrio endémico no existe. Si $R_0 = 1$ el equilibrio endémico coincide con el libre de enfermedad y no podemos concluir de forma directa nada sobre la estabilidad del mismo.

Para el equilibrio endémico tenemos como valores propios

$$\lambda_1 = -\mu, \text{ y } \lambda_{2,3} = -\frac{\mu R_0}{2} \pm \frac{\sqrt{(\mu R_0)^2 - 4AG}}{2}$$

donde

$$A = \frac{1}{\mu(R_0 - 1)} \text{ edad promedio de infección}$$

y

$$G = \frac{1}{\gamma + \mu} \text{ lapso promedio de infecciosidad}$$

Si $(\mu R_0)^2 - 4AG \geq 0$ los tres valores propios serán reales negativos, por lo que el equilibrio es asintóticamente estable. Por otro lado, si $(\mu R_0)^2 - 4AG < 0$ los tres valores propios tendrán parte real negativa garantizando la estabilidad asintótica del equilibrio.

Concluimos que cuando $R_0 > 1$ el equilibrio libre de enfermedad es inestable mientras que el equilibrio endémico existe y además es asintóticamente estable.

5. Dinámica oscilatoria.

El equilibrio endémico existe si y sólo si $R_0 > 1$, además de que ésta es la condición para su estabilidad. Más aún, si se satisface que $(\mu R_0)^2 < 4AG$, las soluciones al modelo representan oscilaciones amortiguadas alrededor del equilibrio endémico con un periodo

$$T \approx 2\pi\sqrt{AG}.$$

Observamos que T es más grande cuando $R_0 \approx 1$, esto está asociado a la convergencia lenta alrededor del punto de equilibrio.

5.2. Modelo SIRS

Existen enfermedades en las que una vez recuperados los individuos sólo se es inmune durante un periodo limitado de tiempo, es decir, es posible ser susceptible a enfermarse de nuevo.

5.2.1. Modelo con demografía

Consideramos el modelo *SIR* con demografía estudiado anteriormente, pero agregamos la siguiente hipótesis :

- un individuo recuperado pierde la inmunidad, es decir regresa a la clase *S*, a una tasa ω .

Ahora nuestro modelo se representa por el sistema de EDO's

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu - \beta SI + \omega R - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \omega R - \mu R \end{aligned} \tag{4}$$

junto con las condiciones iniciales $S(0) > 0, I(0) \geq 0, R(0) = 0$.

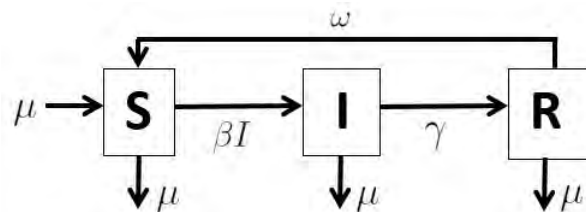


Figura 11: Diagrama del modelo SIRS.

De nuevo no es posible resolver el sistema analíticamente, pero sí llegar a los siguientes resultados ([3]).

1. Número reproductivo básico.

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}.$$

Resulta ser el mismo que para el caso del modelo *SIR* con demografía.

2. Puntos de equilibrio.

Hay dos posibles estados de equilibrio

- *Libre de enfermedad*: $(1, 0, 0)$ en el que no existe enfermedad dentro de la población.

- *Endémico*: $(S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{(\mu+\omega)(1-1/R_0)}{\mu+\gamma+\omega}, \frac{\gamma(1-1/R_0)}{\mu+\gamma+\omega} \right)$, existe si y sólo si $R_0 > 1$.

3. Edad promedio de infección.

Podemos calcularla como el tiempo promedio de permanencia en la clase S . Como $\mu \approx 0$ y $\frac{dS}{dt} \approx -\beta SI + \omega R$, obtenemos que

$$A \approx \frac{1}{\beta I^*} = \frac{\mu + \gamma + \omega}{(\mu + \omega)(\beta - \mu - \gamma)}$$

4. Estabilidad.

Se usa el mismo método descrito antes. En el equilibrio libre de enfermedad tenemos como valores propios

$$\lambda_1 = -\mu, \lambda_2 = -(\mu + \omega) \text{ y } \lambda_3 = \beta - (\mu + \gamma)$$

por lo que es estable si y sólo si $\lambda_3 < 0$, lo que es equivalente a $R_0 < 1$. Además, en este caso el equilibrio endémico no existe. Si $R_0 = 1$ el equilibrio endémico coincide con el libre de enfermedad pero no podemos concluir de manera directa nada sobre la estabilidad.

Para el equilibrio endémico tenemos como valores propios

$$\lambda_1 = -\mu \text{ y } \lambda_{2,3} = \frac{1}{2} \left(-\frac{(\beta + \mu)(\mu + \omega)}{\gamma + \mu + \omega} \pm \sqrt{\circledast} \right)$$

donde

$$\circledast = \frac{(\beta + \mu)^2(\mu + \omega)^2}{(\gamma + \mu + \omega)^2} - 4(\beta - (\gamma + \mu))(\mu + \omega).$$

Si $\circledast \geq 0$ los tres valores propios resultan ser reales negativos, por lo que el equilibrio es asintóticamente estable. Por otro lado, si $\circledast < 0$ los tres valores propios tendrán parte real negativa garantizando la estabilidad asintótica del equilibrio.

Entonces concluimos que cuando $R_0 > 1$ el equilibrio libre de enfermedad es inestable mientras que el equilibrio endémico existe y además es asintóticamente estable, al igual que en el caso del modelo SIR con demografía.

5. Dinámica oscilatoria.

Denotemos por $G_I = \frac{1}{\gamma + \mu}$ al lapso promedio de infecciosidad y por $G_R = \frac{1}{\omega + \mu}$ al tiempo promedio de permanencia en la clase de recuperados. Si se cumple que

$$\left(\frac{1}{G_R} + \frac{1}{A} \right)^2 < \frac{4(R_0 - 1)}{G_I G_R}$$

se observan oscilaciones amortiguadas con un periodo²

$$T \approx \frac{4\pi}{\sqrt{4(R_0 - 1)\frac{1}{G_I G_R} - \left(\frac{1}{G_R} + \frac{1}{A} \right)^2}}.$$

²La expresión equivalente que se muestra en Rohani [3] difiere en un signo a la que calculamos en éste trabajo, sin embargo, nuestra expresión coincide con la que aparece en Murray [4].

5.2.2. Modelo con vacunación

Para prevenir el brote de una enfermedad es necesario reducir el número de susceptibles. Una forma de hacerlo es mediante la vacunación. Si al modelo *SIRS* anteriormente expuesto le agregamos la siguiente hipótesis

- Una fracción p de los recién nacidos recibe la vacuna y queda protegida contra la infección, pasando inmediatamente a la clase de recuperados.

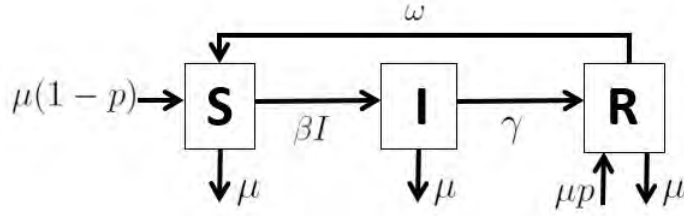


Figura 12: Diagrama del modelo SIRS con vacunación.

El modelo viene dado por el sistema de EDO's

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu(1-p) - \beta SI + \omega R - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \mu p - \omega R - \mu R\end{aligned}\tag{5}$$

junto con las condiciones iniciales $S(0) > 0, I(0) \geq 0, R(0) = 0$.

Haciendo el cambio de escala: $S = \hat{S}(1-p), I = \hat{I}(1-p)$ y $R = \hat{R}(1-p) + p$, tenemos el sistema

$$\begin{aligned}\frac{d\hat{S}}{dt} &= \mu - (\beta(1-p)\hat{I} + \mu)\hat{S} + \omega\hat{R} + \omega\frac{p}{1-p} \\ \frac{d\hat{I}}{dt} &= \beta\hat{S}\hat{I} - (\gamma + \mu)\hat{I} \\ \frac{d\hat{R}}{dt} &= \gamma\hat{I} + (\mu + \omega)\hat{R} - \omega\frac{p}{1-p}\end{aligned}\tag{6}$$

junto con las condiciones iniciales $\hat{S}(0) > 0, \hat{I}(0) \geq 0, \hat{R}(0) = 0$.

En el cambio de escala anterior \hat{S}, \hat{I} y \hat{R} representan las clases del modelo *SIRS* sin vacunación. Tampoco es posible resolver estos sistemas analíticamente, pero sí llegar a los siguientes resultados ([3]).

1. Número reproductivo básico.

En el sistema (5) tenemos $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$ y en el sistema (6) tenemos que $\hat{R}_0 = \frac{\beta(1-p)}{\gamma + \mu}$. Observamos que $\hat{R}_0 = R_0(1-p)$, y como $(1-p) < 1$, entonces $\hat{R}_0 < R_0$. Es decir, reducir el número de susceptibles mediante vacunación es equivalente a reducir el número reproductivo básico de la enfermedad.

2. Puntos de equilibrio.

Resolviendo el sistema (5) igualado a cero llegamos a que hay dos posibles estados de equilibrio

- *Libre de enfermedad*: $\left(1 - \frac{\mu p}{\mu + \omega}, 0, \frac{\mu p}{\mu + \omega}\right)$ en el que no existe enfermedad dentro de la población, pero debido a la vacuna tenemos individuos en la clase de recuperados.
- *Endémico*: (S^*, I^*, R^*) existe si y sólo si $R_0 > \frac{\gamma}{\gamma(1-p) - \omega p}$, donde

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{1}{R_0} \\ I^* &= \frac{1}{\gamma} \left(\frac{\mu + \omega}{\gamma + \mu + \omega} \left(\gamma \left((1-p) - \frac{1}{R_0} \right) - \omega p \right) + \omega p \right) \\ R^* &= \frac{1}{\gamma + \mu + \omega} \left(\gamma \left((1-p) - \frac{1}{R_0} \right) - \omega p \right) \end{aligned}$$

3. Edad promedio de infección.

Nuevamente podemos calcular la edad promedio de (primer) infección como el tiempo promedio de permanencia en la clase S , por lo que en este modelo

$$A \approx \frac{1}{\beta I^*} = \frac{\mu + \gamma + \omega}{(\mu + \omega)(\beta - \mu - \gamma) - \beta \mu p}$$

siendo ligeramente diferente al caso $SIRS$ sin vacunación. En este caso, debido a la vacunación el denominador de la expresión encontrada para A es menor que en el caso sin vacunación, por lo que concluimos que al introducir la vacuna se aumenta la edad promedio de (primer) infección.

4. Estabilidad.

Se usa el mismo método descrito antes. Para el equilibrio libre de enfermedad tenemos como valores propios

$$\lambda_1 = -\mu, \quad \lambda_2 = -(\mu + \omega) \quad \text{y} \quad \lambda_3 = -\beta(1-p) \left(1 - \frac{\mu p}{\mu + \omega} \right)$$

por lo que es estable si y sólo si $\frac{\mu p}{\mu + \omega} < 1$.

Sean $G_I = \frac{1}{\gamma + \mu}$ el lapso promedio de infecciosidad y $G_R = \frac{1}{\omega + \mu}$ el tiempo promedio de permanencia en la clase de recuperados. Para el equilibrio endémico tenemos como valores propios

$$\lambda_1 = -\mu \quad \text{y} \quad \lambda_{2,3} = \frac{1}{2} \left(-\frac{(\beta + \mu)(\mu + \omega) - \beta \mu p}{\gamma + \mu + \omega} \pm \sqrt{\circledast} \right)$$

donde

$$\circledast = \left(\frac{1}{G_R} + \frac{1}{A} \right)^2 - 4((R_0 - 1) \frac{1}{G_I} \frac{1}{G_R} - \beta \mu p).$$

El cual resulta ser asintóticamente estable si y sólo si $R_0 > 1$.

5. Dinámica oscilatoria.

Si se cumple que

$$\left(\frac{1}{G_R} + \frac{1}{A}\right)^2 + 4\beta\mu p < \frac{4(R_0 - 1)}{G_I G_R}$$

se observan oscilaciones amortiguadas con un periodo

$$T \approx \frac{4\pi}{\sqrt{4((R_0 - 1)\frac{1}{G_I}\frac{1}{G_R} - \beta\mu p) - \left(\frac{1}{G_R} + \frac{1}{A}\right)^2}}.$$

El cual es muy parecido al periodo de las soluciones del modelo *SIRS* sin vacunación.

Bibliografía

- [1] Jennie S. Lavine & Pejman Rohani. *Resolving pertussis immunity and vaccine effectiveness using incidence time series*. Expert Rev. Vaccines 11(11), pages 1319-1329 (2012).
- [2] M. P. Dafilis, F. Frascoli, J. G. Wood & J. M. Mccaw. *The influence of increasing life expectancy on the dynamics of SIRS systems with immune boosting*. ANZIAM J. 54 (2012), pages 50-63.
- [3] Matt J. Keeling & Pejman Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press (2008).
- [4] J. D. Murray. *Mathematical Biology (3rd edition)*. Springer-Verlag (2002).
- [5] Fred Brauer & Carlos Castillo Chávez. *Mathematical models in population biology and epidemiology*. Springer (2001).
- [6] Jennie S. Lavine, Aaron A. King & Ottar N. Bjornstad. *Natural immune boosting in pertussis dynamics and the potential for long-term vaccine failure*. PNAS vol. 108. no. 17, pages 7259-7264 (2011).
- [7] Lawrence Perko. *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer.
- [8] Maytee Cruz-Aponte, Erin C. McKiernan & Marco A. Herrera-Valdez. *Mitigating effects of vaccination on influenza outbreaks given constraints in stockpile size and daily administration capacity*. BMC Infectious Diseases (2011).
- [9] María Teresa Valenzuela & Miguel O’Ryan G. *Logros y desafíos del programa ampliado de inmunizaciones en la región de las américas*. Rev. méd. Chile vol.128 no.8 Santiago (2000).
- [10] Francisco Javier Bautista Zúñiga. *Un modelo estructurado por edad para la conjuntivitis hemorrágica aguda*. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias, Universidad de Colima (2011).