

*BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE PUEBLA*  
*Facultad de Ciencias Físico - Matemáticas*



---

*Modelos Epidemiológicos de  
Enfermedades Virales  
Infecciosas*

---

T E S I S

Que para obtener el título de:  
**Licenciado en Matemáticas**

Presenta:  
Emilene Carmelita Pliego Pliego

Director de Tesis:  
Dr. Andrés Fraguela Collar

Puebla, Puebla. Junio de 2011.



---

# *Sinodales*

---

Dr. Andrés Fraguela Collar  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, FCFM.

Dr. Juan Alberto Escamilla Reyna  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, FCFM.

M.C. Julio Erasto Poisot Macías  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, FCFM.

Dr. José Jacobo Oliveros Oliveros  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, FCFM.



---

# *Dedicatoria*

---

*A mis padres:*

*Manuel Pliego Zúñiga y Carmelita Pliego Omaña.*

*Por el cariño, apoyo y confianza que siempre me han brindado.*

*A mi hermano:*

*Eder Manuel Pliego Pliego. Por su cariño y comprensión.*

*A mis seres queridos que desafortunadamente ya no se encuentran entre nosotros.*



---

# Agradecimientos

---

*A mis padres y hermano, por el apoyo, cariño y consejos que me han dado. Gracias por guiarme por el camino del bien.*

*Al Dr. Andrés Fraguela Collar, por confiar en mí, por sus sugerencias, comentarios y por el tiempo dedicado para sacar adelante este trabajo.*

*A mis sinodales, Dr. Juan Alberto Escamilla Reyna, M.C. Julio Erasto Poisot Macías y Dr. José Jacobo Oliveros Oliveros, por el valioso tiempo que invirtieron en revisar y corregir este trabajo.*

*A todos y cada uno de mis profesores, gracias por todos los consejos que me dieron a lo largo de mi vida como estudiante. Me llevo un aprendizaje de cada uno de ustedes.*

*A mis amigos y compañeros, gracias por su paciencia, confianza y amistad.*

*Gracias a todos por ayudarme a concluir esta etapa de mi vida.*



---

---

# Índice general

---

Índice general	9
Índice de figuras	13
1. <i>Introducción</i>	15
2. <i>Historia de las epidemias</i>	19
2.1. <i>Antecedentes . . . . .</i>	19
2.2. <i>Conceptos básicos . . . . .</i>	22
2.3. <i>Tipos de transmisión . . . . .</i>	25
2.4. <i>Enfermedades más frecuentes y estudiadas . . . . .</i>	25
2.4.1. <i>Complicaciones y mutaciones que provocan los virus</i>	26
2.5. <i>Primeros modelos matemáticos . . . . .</i>	27
2.6. <i>Importancia de la modelación matemática en epidemiología</i>	28

<b>3.</b>	<i>Los modelos epidemiológicos más simples</i>	<b>31</b>
3.1.	<i>Introducción</i>	31
3.2.	<i>Modelo Lotka - Volterra</i>	32
3.2.1.	<i>Algunos antecedentes</i>	34
3.2.2.	<i>Hipótesis del modelo presa-depredador</i>	35
3.2.3.	<i>Ecuaciones diferenciales ordinarias del modelo</i>	35
3.2.4.	<i>Análisis cualitativo del modelo</i>	37
3.2.4.1	<i>Estabilidad de los puntos de equilibrio</i>	39
3.2.5.	<i>Limitaciones del modelo</i>	52
3.3.	<i>Modelo clásico de Kermack y McKendrick</i>	53
3.3.1.	<i>Hipótesis del modelo SIR</i>	54
3.3.2.	<i>Ecuaciones diferenciales ordinarias del modelo</i>	55
3.3.3.	<i>Análisis cualitativo del modelo</i>	57
3.4.	<i>Modelo SIRS</i>	64
3.4.1.	<i>Hipótesis del modelo</i>	65
3.4.2.	<i>Ecuaciones diferenciales ordinarias del modelo</i>	65
3.4.3.	<i>Análisis cualitativo del modelo SIRS</i>	67
 <b>4.</b>	 <i>Las tres cantidades umbrales <math>R_0</math>, <math>\sigma</math> y <math>R</math></i>	 <b>73</b>

## ÍNDICE GENERAL

---

4.1. <i>Introducción</i> . . . . .	73
4.2. <i>Número reproductivo básico <math>R_0</math></i> . . . . .	74
4.3. <i>Número de contactos <math>\sigma</math></i> . . . . .	75
4.4. <i>Número de reemplazos <math>R</math></i> . . . . .	75
4.5. <i>Aspectos generales</i> . . . . .	76
4.6. <i>Cantidades umbrales en modelos endémicos</i> . . . . .	77
4.7. <i>La gran plaga en Eyam</i> . . . . .	78
<b>5. Modelos de influenza</b>	<b>83</b>
5.1. <i>Introducción</i> . . . . .	83
5.2. <i>Modelo básico de influenza</i> . . . . .	87
5.2.1. <i>Hipótesis del modelo</i> . . . . .	87
5.2.2. <i>Ecuaciones diferenciales del modelo</i> . . . . .	88
5.3. <i>Modelo básico endémico de influenza</i> . . . . .	92
5.3.1. <i>Cuarentena</i> . . . . .	92
5.3.2. <i>Ecuaciones diferenciales del modelo</i> . . . . .	93
5.4. <i>Estructura de edades</i> . . . . .	93
5.5. <i>Inmunidad e inmunidad cruzada</i> . . . . .	94
5.6. <i>Modelo básico de influenza con vacunación</i> . . . . .	96

## ÍNDICE GENERAL

---

5.6.1. <i>Hipótesis del modelo</i> . . . . .	97
5.6.2. <i>Ecuaciones diferenciales del modelo</i> . . . . .	98
<b>6. Conclusiones</b>	<b>105</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>109</b>

---

---

## Índice de figuras

---

2.1. Epidemia de viruela que afectó a los aztecas.[28] . . . . .	21
2.2. Epidemia de peste negra. . . . .	22
3.1. Alfred James Lotka 1880-1949. [25] . . . . .	33
3.2. Vito Volterra 1860-1940. . . . .	34
3.3. Gráficas de los puntos de equilibrio [22]. . . . .	41
3.4. Trayectorias del modelo [11]. . . . .	45
3.5. Gráficas de las nuevas funciones $g(h)$ y $f(v)$ [11]. . . . .	46
3.6. Gráficas de $g(h)$ y $f(v)$ . . . . .	47
3.7. Trayectorias del modelo, estabilidad de los puntos $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$ [7].	48
3.8. Período de oscilación [11]. . . . .	51
3.9. William Ogilvy Kermack 1898-1970 [29]. . . . .	53
3.10. Anderson Gray McKendrick 1876-1943 [30]. . . . .	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

3.11. Esquema de un modelo SIR. . . . .	56
3.12. Trayectorias del plano fase (S,I) [18]. . . . .	61
3.13. Esquema de un modelo SIRS. . . . .	66
3.14. Trayectorias para el modelo SIRS [7]. . . . .	71
4.1. Gráfica de los individuos infecciosos. . . . .	80
4.2. Gráfica de los individuos susceptibles. . . . .	81
4.3. Plano fase de susceptibles e infecciosos. . . . .	81
5.1. Virus de influenza. . . . .	84
5.2. Subtipos de la influenza tipo A. . . . .	85
5.3. Hospederos naturales de la influenza. . . . .	86
5.4. Diagrama del modelo de influenza [3]. . . . .	88
5.5. Diagrama del modelo de influenza endémico. . . . .	93
5.6. Clasificación de la inmunidad. . . . .	96
5.7. Diagrama del modelo de influenza con vacunación [3]. . .	97

# *Capítulo 1*

---

---

## *Introducción*

---

Las ecuaciones diferenciales son una herramienta indispensable en la modelación de fenómenos y procesos biológicos, químicos y físicos. La modelación matemática nos permite establecer relaciones entre dichos fenómenos o procesos biológicos mediante variables y parámetros para poder estudiar sistemas complejos. En este caso nuestro interés de estudio serán los modelos epidemiológicos de las enfermedades virales. La epidemiología de las enfermedades virales es una disciplina que se encarga del estudio de los factores determinantes, predicciones y control de los factores relacionados con la salud y la enfermedad, así como también del estudio de la dinámica y de la distribución de las enfermedades virales en una población. Como se mencionará durante el desarrollo de este trabajo nos interesa estudiar el riesgo de la infección en una población lo cual está determinado por las características del virus, bacterias u hongos y de los individuos susceptibles así como los factores ambientales los cuales favorecen la transmisión de una persona a otra, de una población a otra población, de un país a otro país, es decir, la relación causa-efecto entre exposición y enfermedad.

En los modelos epidemiológicos su centro de estudio es la dinámica de la transmisión de una enfermedad; la selección de un modelo epidemiológico está basado en dicha dinámica, en la población susceptible a la enfermedad y el medio de transmisión, es decir, si la transmisión es directa o mediante vectores (generalmente insectos), pues la modelación de epidemias debe de ser utilizada de manera diferente para cada tipo de situación y se deben de considerar aspectos como si se es inmune o no a la enfermedad, y saber si su medio causal es por virus, bacterias u hongos. Una de las dificultades principalmente es la difusión de las enfermedades pues en la actualidad millones de personas cruzan a diario las fronteras de muchos países lo cual aumenta la probabilidad de que surja alguna epidemia o pandemia, así como también la invasión de los ecosistemas y la degradación del medio ambiente pueden propiciar oportunidades para las enfermedades infecciosas existentes y nuevas.

Una de las preocupaciones de los investigadores es que los agentes causantes de la enfermedad han evolucionado y se han adaptado muy bien a las condiciones ambientales, un claro ejemplo de ello es la mutación en virus pues existe una nueva cepa de la tuberculosis la cual se ha vuelto resistente a los fármacos disponibles y que aún en la actualidad continúa generando muerte; o la reaparición de enfermedades como la malaria, el dengue y la fiebre amarilla que se están propagando a nuevas regiones, así también como el cólera y fiebres hemorrágicas que han tenido brotes esporádicos. Es por ello la importancia de la modelación en epidemias que se ha convertido en una herramienta indispensable en el estudio de enfermedades emergentes y reemergentes para poder conocer la propagación y determinar medidas de control de enfermedades infecciosas. Conociendo la información necesaria y detallada para poder construir un modelo adecuado y realista, es posible resolver problemas de detección, prevención, tratamiento y control de las enfermedades infecciosas.

El objetivo principal de este trabajo de tesis es entender cómo se construyen y se usan los modelos epidemiológicos, así como también el analizar cada uno de los modelos que se presentarán para conocer las ventajas y desventajas de cada uno de los modelos y conocer los elementos necesarios que deben de ser considerados para poder construir un modelo epidemiológico para que este sea más realista y aplicable al estudio de

una epidemia. Así también como el saber las deficiencias de los modelos del tipo Lotka - Volterra, la utilización de modelos más complejos como lo son los modelos SIR y SIRS los cuales son un mejor esquema de modelación para las enfermedades infecciosas, la importancia de la inmunidad cruzada en modelos de influenza, la importancia de las campañas de vacunación y períodos de cuarentena en un modelo epidemiológico.

Para ello este trabajo está dividido de la siguiente manera. En el *Capítulo 1* se dará una breve introducción de este trabajo, en el *Capítulo 2* se hablará de la historia de algunas epidemias, de conceptos básicos de enfermedades epidemiológicas virales y al final de este capítulo se mencionarán las diferencias entre los mecanismos causales de una infección: virus, bacterias, parásitos y hongos y de cómo esto se ve reflejado en la modelación de la dinámica de las diferentes epidemias, además se mencionará la importancia de la modelación matemática en epidemiología.

En el *Capítulo 3* se hablará sobre los modelos matemáticos epidemiológicos y se explicará el porque los modelos de interacción entre especies del tipo Lotka - Volterra no son buenos para describir las epidemias y se tienen que utilizar modelos más complejos llamados modelos SIR ó modelos del tipo SIRS, este último modelo permite introducir una pérdida de la inmunidad. Posteriormente se hará un análisis cualitativo de estos modelos.

En el *capítulo 4* se explicará el significado de las tres cantidades umbrales  $R_0$ ,  $\sigma$  y  $R$  lo que son estas cantidades y su importancia en los modelos epidemiológicos. Posteriormente se calcularán las tres cantidades umbrales en modelos simples epidemiológicos y endémicos.

En el *capítulo 5* además de hablar y estudiar los modelos de influenza, se analizará la importancia de añadir a un modelo tipo SIR la inmunidad cruzada, las cuarentenas y las estructuras de edades que son características de la influenza e incluir campañas de vacunación en los modelos de influenza, finalmente se hará énfasis en como se adaptan los modelos para que expresen epidemias estacionales o pandemias.

Finalmente se hablará de los resultados obtenidos en el estudio de los

modelos epidemiológicos y modelos de influenza, la importancia de los períodos de cuarentena y campañas de vacunación para el control de una epidemia o pandemia.

## Capítulo 2

---

---

### *Historia de las epidemias*

---

#### 2.1. *Antecedentes*

A lo largo de la historia de la humanidad, el hombre ha sufrido el azote de diversas enfermedades las cuales se extendieron rápidamente produciendo epidemias y pandemias dejando a su paso un gran número de muertos. Estas epidemias y pandemias eran conocidas en la antigüedad como plagas o pestes, debido a la creencia de que representaban un castigo divino.

Las primeras referencias de plagas se encuentran en escritos sagrados, una clara alusión a ello es el libro del Éxodo donde se describen las plagas que Moisés trajo sobre Egipto, o las narraciones de cómo el rey de Asiria abandona su intento de tomar Jerusalén a causa de la enfermedad que presentaban sus soldados. Una vez que Hipócrates (459 - 377 a.c.) sentó las bases de las ciencias médicas las plagas dejaron de ser consideradas un castigo divino, pues en su ensayo sobre *aire, aguas y lugares* él

consideraba que las plagas se propiciaban debido a los hábitos personales, al medio ambiente que los rodea, en particular él consideraba a las estaciones cálidas y húmedas como los lugares propicios para el desarrollo de una enfermedad [18].

Algunas de las plagas más devastadoras de la antigüedad fueron documentadas por eruditos en algunas de sus obras como lo fueron: la plaga de Atenas de 430 a 428 a.c. narrada por Tucídides en "La guerra del Peloponeso" donde detalla los síntomas y la progresión de la enfermedad así como el número de muertes; la plaga de Agrigento en el 406 a.c.; la plaga de Siracusa en 396 a.c.; la peste Julia en 180 a.c. y la peste de Egina que Ovinio menciona en su obra "Metamorfosis".

En el año 550 d.c. Inglaterra sufrió de una gran plaga llamada "Pestis flava" ó "Pestilencia amarilla", que debió haber sido una epidemia de hepatitis la cual volvió aparecer en el año 664 d.c. y luego volvió a resurgir de época en época. Se creía que Inglaterra por ser una isla era menos propensa a ser afectada por una epidemia, pero el hecho de que los barcos atracaran en sus puertos los hacia igual de propensos a sufrir de alguna epidemia.

Las grandes epidemias han influido en la historia de algunos países, pues la caída de algunos imperios ha sido atribuida directa o indirectamente a las enfermedades epidémicas. Un claro ejemplo de ello en el siglo II d.c. es la plaga de Antonino probablemente una epidemia de sarampión y viruela; llamada así porque el emperador de Roma Marco Aurelio pertenecía a la familia de los Antoninos, dicha plaga causó un gran número de muertes entre ellas la del propio Marco Aurelio y como consecuencias causó una desorganización y dificultades económicas que facilitó las invasiones de los bárbaros.

La derrota de millones de aztecas por Cortés puede explicarse, en parte, por la epidemia de viruela que devastó a los aztecas pero que tuvo poco efecto en los españoles (*figura 2.1*), esto debido a que los aztecas no tenían inmunidad natural (*ver sección 5.5*) ante esta enfermedad a diferencia de los españoles, lo cual propició la pronta caída del imperio de Tenochtitlán, pues de 1519 a 1530 la población se redujo de 30 millones

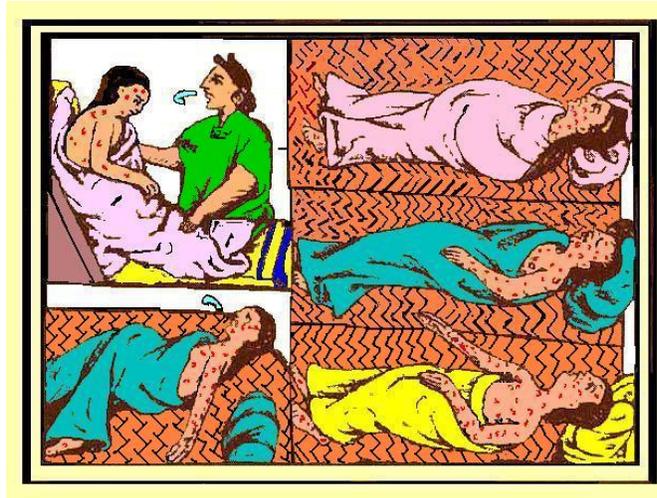


Figura 2.1: Epidemia de viruela que afectó a los aztecas.[28]

a 3 millones. La viruela se extendió hasta el sur en el Perú afectando a los Incas lo cual fue un factor importante en el éxito de la invasión de Pizarro años más tarde [2].

Una de las grandes epidemias fue la peste negra o también conocida como la muerte negra (*figura 2.2*), propagada a través de Asia hasta Europa en el siglo XIV, la cual causó la muerte de hasta un tercio de la población europea, la enfermedad siguió apareciendo por más de 300 años en diversas partes de Europa. A medida que la plaga se extendía de región en región estas tuvieron un gran efecto en el desarrollo político (crisis sociales) y desarrollo económico (crisis económicas) en la época medieval. La peste fue traída a América en un barco en 1900. La epidemia de San Francisco provocó alrededor de 200 muertes en 1906 [19]. Existen tres tipos de enfermedad, la peste bubónica, neumónica y la peste septicémica. La peste bubónica es causada por un bacilo que se encuentra en las pulgas que son transportadas por ratas, ratones y otros animales. La peste septicémica implica la multiplicación rápida de los bacilos en la sangre de la víctima. La peste septicémica a menudo se desarrolla de la forma neumónica, la peste neumónica produce una inflamación pulmonar,



Figura 2.2: Epidemia de peste negra.

resultando estas dos ultimas más mortales que la primera.

Quizá una de las epidemias más importantes en los Estados Unidos de Norteamérica fue la fiebre amarilla en 1793 la cual produjo la muerte de alrededor de 5000 personas, esta enfermedad tuvo sus orígenes en 1494 afectando a la población europea, propagándose la enfermedad en otros continentes y teniendo nuevos brotes en los meses de verano.

## 2.2. *Conceptos básicos*

A continuación daremos algunas definiciones básicas que serán necesarias para las siguientes secciones.

**Definición 2.2.1.** La **epidemiología** es la disciplina científica que se encarga del estudio de la difusión, frecuencia, predicción y control de los factores relacionados con la salud y la enfermedad en los humanos, espe-

cialmente las que se presentan por brotes epidémicos.

**Definición 2.2.2.** Una **epidemia** es un aumento importante del número de personas afectadas por una enfermedad infecciosa en un territorio y momento determinado.

**Definición 2.2.3.** Una **pandemia** es la afección de una enfermedad infecciosa en los seres humanos a lo largo de un área geográficamente extensa, es decir, en un área que corresponde a una parte considerable del planeta.

**Definición 2.2.4.** Entenderemos por una enfermedad **endémica** si persiste dicha enfermedad todo el tiempo en una zona geográfica.

**Definición 2.2.5.** La **prevalencia** se define como el número de casos de una enfermedad en una población en un período de tiempo dado.

**Definición 2.2.6.** La **incidencia** se define como el número de casos de individuos infectados en una población por unidad de tiempo.

**Definición 2.2.7.** La **inmunidad** es un conjunto de mecanismos de defensa de los seres vivos frente a un agente extraño y externo al organismo.

**Definición 2.2.8.** La **inmunidad cruzada** es el efecto secundario que produce una vacuna diseñada para un virus al provocar la producción de anticuerpos contra otros virus muy semejantes a aquellos para los que fue diseñada.

**Definición 2.2.9.** Entenderemos por **enfermedades infecciosas emergentes** a una clase de enfermedades infecciosas que surgen en lugares y momentos específicos y se convierten, o amenazan con convertirse, en nuevas epidemias.

Las enfermedades infecciosas emergentes son una gran amenaza para la salud, pues la aparición de nuevas cepas (*ver sección 5.1*) en los virus podría provocar una gran epidemia la cual aumentaría la tasa de mortalidad de una población.

**Definición 2.2.10.** Las **enfermedades reemergentes** se refieren al resurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia fue disminuida.

**Definición 2.2.11.** Llamaremos **período de latencia o de exposición** al tiempo que requiere el individuo infectado para pasar a ser un individuo infeccioso.

**Definición 2.2.12.** El **período de incubación** es el tiempo que transcurre desde el momento en el que el individuo fue infectado hasta el momento en el que aparecen los primeros síntomas.

Cabe mencionar que los períodos de incubación y de latencia no tienen por que coincidir, pues existen enfermedades donde la diferencia entre los períodos puede ser de años como lo es, por ejemplo, el SIDA, el cual tiene un período de latencia de 1 a 2 años.

**Definición 2.2.13.** Entenderemos por **período infeccioso** al tiempo en el que el individuo infectado es capaz de transmitir la enfermedad. Este período inicia una vez que termine el período de latencia.

**Definición 2.2.14.** Un **umbral epidemiológico** es el número mínimo de personas infectadas durante el desarrollo de una enfermedad, el cual determinará si habrá o no una epidemia en un lugar específico.

### 2.3. *Tipos de transmisión*

Las enfermedades infecciosas son el resultado de la invasión de microorganismos dañinos en un hospedero, la supervivencia de los microorganismos depende de una eficaz transmisión a un hospedador susceptible. Es por ello que el conocer las formas de transmisión y las condiciones que favorecen la supervivencia de un agente infeccioso es fundamental para la aplicación de técnicas de control de una enfermedad. La transmisión de estos microorganismos puede ser de manera *horizontal* o *vertical* [31].

La **transmisión horizontal** puede ser *directa* o *indirecta*.

- La transmisión horizontal directa: Ocurre cuando el hospedero infeccioso transmite la enfermedad o infección a un hospedero susceptible mediante el contacto físico.
- La transmisión horizontal indirecta: Supone la existencia de un vehículo intermedio vivo o inanimado, que transmite la infección entre un hospedador infeccioso y otro susceptible.

La **transmisión vertical**, existen dos tipo *congénita* y *hereditaria*.

- La transmisión vertical congénita: Son aquellas enfermedades que se manifiestan desde el momento del nacimiento, ya sea producida por un trastorno durante el desarrollo embrionario o durante el parto.
- La transmisión vertical hereditaria: Son aquellas enfermedades que se transmiten a partir del genoma de alguno de los progenitores.

### 2.4. *Enfermedades más frecuentes y estudiadas*

La clasificación de las enfermedades se da según la forma en la que se transmiten, es decir, si la transmisión es directa (de persona a persona),

por vectores (generalmente insectos) o si su transmisión es a través de una fuente contaminante.

Algunos ejemplos de enfermedades más frecuentes donde el agente transmisor no interviene, es decir, la infección se transmite de un individuo infectado a un susceptible son: el sarampión, la varicela, la rubeola, la viruela, la influenza, la poliomielitis, gonorrea, VIH y en general todas las enfermedades de transmisión sexual. Ejemplos de algunas enfermedades que se transmiten por medio de un vector son el dengue, la malaria, la fiebre amarilla y la peste. Las enfermedades que se transmiten a través de una fuente contaminante, como por ejemplo depósitos de agua contaminada son: el cólera, la tifoidea y la amibiasis.

### 2.4.1. *Complicaciones y mutaciones que provocan los virus*

Una de las preocupaciones de los investigadores es que los agentes causantes de la enfermedad han evolucionado y se han adaptado muy bien a las condiciones ambientales, un claro ejemplo de ello es la mutación en virus pues existe una nueva cepa de la tuberculosis la cual se ha vuelto resistente a los fármacos disponibles y que aún en la actualidad continúa generando muerte; o la reaparición de enfermedades como la malaria, el dengue y la fiebre amarilla que se están propagando a nuevas regiones, así también como el cólera y fiebres hemorrágicas que han tenido brotes esporádicos y la identificación de enfermedades relativamente nuevas como lo son la enfermedad de Lyme (1975), la enfermedad del legionario (1976), el síndrome de shock tóxico (1976), hepatitis C y E (1989, 1990), hantavirus (1993) y el VIH SIDA en 1981 [13], [27].

Las mutaciones en los virus han producido nuevas epidemias o pandemias como lo es el caso de la gripe española en 1918, dicha pandemia tuvo sus orígenes en el estado de Kansas en los Estados Unidos de América, la gripe asiática en 1957, la gripe de Hong Kong en 1968 y quizá la más importante sea el VIH que siempre está en constante mutación; es por eso que en muchas de las ocasiones no se puede tener un antiviral para enfermedades cuyos virus están en constante cambio.

## 2.5. *Primeros modelos matemáticos*

Un crecimiento exponencial en el campo de la epidemiología teórica se desarrolló a mediados del siglo XIX gracias a las teorías de gérmenes de Jacob Henle (1809 - 1885), Robert Koch (1843-1910), Joseph Lister (1827-1912) y los trabajos de Louis Pasteur (1827-1875), debido a los cuales se conocen los mecanismos de transmisión físicos involucrados en una enfermedad. Esto permitió el desarrollo de modelos matemáticos adecuadas para explicar la propagación de una enfermedad en una población.

Los primeros intentos que se dieron para modelar matemáticamente la difusión de una enfermedad fueron realizados en 1760 por el matemático Daniel Bernoulli, quien presentó ante la Real Academia de Ciencias de París un modelo matemático para estudiar la efectividad de las técnicas del cálculo de variaciones aplicados al estudio de la viruela, cabe destacar que el problema teórico planteado por Bernoulli surgió de un problema real y sus conclusiones se relacionaron con acciones prácticas, es decir, influyó en las políticas de salud de esa época. [5]. Aunque en el siglo XVIII se presentó el primer modelo matemático, fue hasta el siglo XIX donde se obtuvo un desarrollo de la epidemiología matemática.

El conocer los mecanismos de difusión de una enfermedad dio pie a nuevos desarrollos en la epidemiología. Hammer (1906) en su intento por comprender la recurrencia de epidemias de sarampión postuló que el curso de una epidemia depende de la tasa de contactos entre individuos susceptibles e infectados. Esta idea se convirtió en uno de los conceptos más importantes en la epidemiología matemática *la ley de acción de masas* de la epidemiología, la cual dice que la tasa a la cual una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos. Con el uso de esta idea Hammer pudo deducir la existencia de brotes epidémicos recurrentes (aparición repentina de una enfermedad debido a una infección en un lugar específico) [26].

Sir Ronald Ross en 1911, durante sus investigaciones de incidencia y el control de la malaria, desarrolló un modelo con ecuaciones diferenciales

## 2.6 *Importancia de la modelación matemática en epidemiología*

---

para la malaria como una enfermedad huésped-vector. Otros modelos deterministas fueron desarrollados por Ross y Hudson, Martin y Lotka, al igual que Kermack y McKendrick (1927) quienes en su modelo introdujeron generalidades como lo son las tasas variables y de recuperación y el resultado más importante obtenido de este trabajo es el *teorema del umbral*, el cual postula que la densidad de individuos susceptibles debe superar un valor crítico para que un brote epidémico se produzca [13]. Se profundizará en este y otros modelos en el siguiente capítulo.

Modelos matemáticos más recientes han incluido aspectos como la inmunidad pasiva, la pérdida gradual del efecto de una vacuna contra la enfermedad y la inmunidad adquirida, las etapas de la infección, transmisión vertical, estructura de edades y sociales, difusión espacial, vacunación y cuarentena.

## 2.6. *Importancia de la modelación matemática en epidemiología*

Las epidemias mencionadas en las secciones anteriores muestran el impacto que las enfermedades tienen sobre la demografía de la población humana como consecuencia de las muertes que ocasionan las enfermedades causadas por microorganismos, principalmente bacterias, virus, parásitos y hongos. Es por ello que la modelación se ha vuelto una herramienta muy importante en el estudio de la propagación de las infecciones, pues la forma en cómo se transmiten las enfermedades de una población a otra es un proceso algo complejo ya que depende de muchos factores sociales, económicos, ambientales, por mencionar algunos y por tanto resulta complicado entender la dinámica de la propagación de una enfermedad sin la estructura de un modelo matemático.

Los modelos matemáticos pueden ser usados para las estimaciones del número de individuos que deben de ser vacunados y los tiempos en los cuales se debe generar un programa óptimo de vacunación o la aplicación de períodos de cuarentenas a la población para erradicar o con-

trolar una epidemia, es decir, políticas de salud para erradicar algunas enfermedades, así también como el tiempo de transmisión, evolución de la epidemia, resistencias adquiridas a la infección (inmunidad) y sobre todo y quizá lo más importante el predecir el comportamiento o el curso de una epidemia dentro de una población. Un claro ejemplo de ello son los modelos matemáticos de Hethcote y Yorke en 1984 los cuales compararon los procedimientos para el control de la gonorrea en la población estadounidense. Longini, Ackerman y Elveback en 1978 con la ayuda de un modelo matemático decidieron que grupos de edad deberían vacunarse primero para minimizar el riesgo de muerte en una epidemia de influenza.

La modelación de epidemias debe de ser utilizada de manera diferente para cada tipo de situación, pues se debe de tener presente aspectos como la difusión de la enfermedad, si se es inmune o no a la enfermedad, el medio de transmisión de la enfermedad, es decir, si el contagio es de persona a persona o por vectores; si su medio causal es por virus, bacterias, hongos o parásitos, pues se han formulado modelos especiales para el sarampión, rubeola, varicela, rabia, herpes, gonorrea, sífilis y VIH/SIDA. Quizá una de las preocupaciones más importantes consiste en que a diario millones de personas cruzan las fronteras de los países lo cual aumenta la probabilidad de que exista alguna epidemia o pandemia; la invasión de los ecosistemas, el calentamiento global, la degradación del medio ambiente pueden propiciar oportunidades para las enfermedades infecciosas existentes y nuevas.

Es por ello la importancia de la modelación matemática en epidemiología que se ha convertido en una herramienta indispensable en el estudio de enfermedades emergentes y reemergentes para poder conocer la propagación y el control de enfermedades infecciosas, conociendo la información necesaria y detallada para poder construir un modelo adecuado y realista, es posible resolver problemas de detección, prevención, tratamiento y control de las enfermedades infecciosas.

Aunque los modelos matemáticos son la única herramienta práctica que nos permite contestar preguntas acerca de qué medidas de control son las más adecuadas y efectivas, los modelos matemáticos tienen sus

## 2.6 Importancia de la modelación matemática en epidemiología

limitaciones las cuales deben de ser contempladas por el modelador. Pues en los modelos epidemiológicos no es posible introducir todos los factores que intervienen en el proceso de difusión de una enfermedad.

## Capítulo 3

---

---

### *Los modelos epidemiológicos más simples*

---

#### 3.1. *Introducción*

En el capítulo anterior se habló brevemente sobre los primeros modelos epidemiológicos, en este capítulo se profundizará en algunos modelos que se mencionaron, específicamente se hablará sobre como a partir de modelos ecologistas; modelos de interacción entre dos especies, podemos construir un modelo de una epidemia un tanto primitivo, es decir, mediante modelos del tipo Lotka - Volterra (presa - depredador). Veremos como a partir de ellos, haciendo algunas analogías, se puede modelar una enfermedad donde consideraremos a la presa como el hospedero y al depredador como el agente causante de la enfermedad virus, bacteria, etc. Posteriormente se hará un análisis cualitativo del modelo y el por qué este modelo presa - depredador no es un buen modelo para el estudio de las epidemias y se pasará al estudio de modelos más complejos, modelos SIR (**S**usceptibles, **I**nfecciosos, **R**ecuperados) como lo es el modelo clásico de Kermack y McKendrick (1927) o modelos un poco más generales, como

los modelos SIRS (**S**usceptibles, **I**nfecciosos, **R**ecuperados, **S**usceptibles), los cuales permiten la pérdida de la inmunidad, es decir, que un individuo recuperado pase a ser un individuo susceptible a la enfermedad nuevamente; en este trabajo además de hacer un análisis cualitativo de cada modelo se revisarán las ventajas y desventajas de cada uno de ellos para describir una epidemia.

### 3.2. *Modelo Lotka - Volterra*

En esta sección se hablará sobre el modelo *presa - depredador* y cómo a partir del análisis que hicieron sus creadores *Lotka - Volterra* podemos considerar a este modelo como un primer esbozo sobre los modelos en epidemias mediante el uso de analogías, es decir, al considerar a la presa como el hospedero y al depredador como el agente causante de la enfermedad.

Antes de iniciar el estudio del modelo Lotka - Volterra, es importante mencionar que en la dinámica poblacional, es decir, en los modelos ecologistas ninguna especie se encuentra sola o aislada una de la otra por ello la supervivencia o el crecimiento de una especie dependerá de las estrategias de cooperación, competencia y depredación; por ello para entender la dinámica de interacción solo se considerarán dos especies.

Existen siete tipos de interacción entre dos especies las cuales son:

- **Ninguna interacción.** Donde ninguna de las dos especies influyen entre sí.
- **Presa-Depredador.** En este tipo de interacción una especie depende de la otra para poder sobrevivir (depredador) mientras que la otra (presa) no necesita del depredador para la supervivencia de su especie.
- **Sobrepoblación.** En este tipo de interacción existe un exceso de



Figura 3.1: Alfred James Lotka 1880-1949. [25]

población por parte de alguna especie y esta afecta a la otra especie.

- **Captura.** En este tipo de interacción una especie es capturada (presa) y afecta a los depredadores, se clasifica en *captura estacional* y *captura de esfuerzo constante*.
- **Cooperación.** En este tipo de interacción las dos especies obtienen un beneficio mutuo a este tipo de interacción también se le conoce como *mutualismo*.
- **Competencia.** En este tipo de interacción dos especies podrían competir por algún recurso que pudiera ser escaso.
- **Saciedad.** En este tipo de interacción el apetito del depredador podría saciarse por hartazgo [1].

Nuestro interés de estudio está basado en la *interacción presa-depredador* la cual se abordará en las siguientes secciones.



Figura 3.2: Vito Volterra 1860-1940.

### 3.2.1. *Algunos antecedentes*

En 1925 el matemático *Alfred James Lotka* (*figura 3.1*), publicó su libro *Elements of Physical Biology*, en el que hace un análisis de un modelo que describe la relación presa - depredador, el cual describe la interacción entre dos especies. Por otra parte el matemático italiano *Vito Volterra* gracias al zoólogo *Humberto D'Ancona*, inició un interés en la dinámica de poblaciones debido a los registros de pesca del mar Adriático que D'Ancona le mostró, al observar un aumento en la captura de tiburones y una disminución en la captura de peces. En su modelo *Vito Volterra* (*figura 3.2*), estudia la interacción entre dos especies como un sistema de partículas, en el cual la presa y el depredador tienen una interacción aleatoria, en donde el depredador devora a la presa para tener un crecimiento en su población, mientras que para la población de presas en ausencia de depredadores crece siguiendo las leyes malthusianas, y en ausencia de presas la población de depredadores decrece, con esto *Volterra* llegó a la conclusión de que se trataba de un fenómeno periódico que podía ser descrito por una oscilación. Dicho trabajo fue publicado en *Nature* en 1926 [25].

### 3.2.2. *Hipótesis del modelo presa-depredador*

En lo que sigue, denotaremos la población hospedera de individuos sanos (presas) por  $h$  y la población de virus (depredadores) por  $v$ .

Las suposiciones que se harán del modelo a presentar son las siguientes [7]:

- La tasa de nacimiento de la población hospedera será considerada constante, denotándola por  $\alpha$  y supondremos que todo individuo nace sano.
- Supondremos que el número de hospederos que serán infectados es proporcional al número de interacciones con el virus, la cual denotaremos por  $\lambda$ , es decir, la tasa de infección de los hospederos es por la interacción con el virus.
- La reproducción del virus depende de la presencia de hospederos.
- Se considerarán tanto al medio (hábitat) de la población como a la misma población homogéneas, es decir, cada individuo tiene la misma probabilidad de ser infectado.
- Se considerará que en ausencia de hospederos los virus morirán a una razón  $\gamma$ .

### 3.2.3. *Ecuaciones diferenciales ordinarias del modelo*

Las ecuaciones diferenciales que modelan a una epidemia utilizando como base el modelo presa-depredador son las siguientes.

Supondremos que en ausencia de virus la población de humanos crecerá siguiendo las leyes malthusianas con una tasa de nacimiento constante  $\alpha$ , es decir,  $h'(t) = \alpha h(t)$ ; sabemos que la ecuación logística describe mejor el crecimiento de la población, pero como el tiempo de duración de una epidemia es corto se considerará la ecuación malthusiana. Si

suponemos que el número de hospederos infectados por unidad de tiempo es proporcional al número de interacciones entre el hospedero y el virus, lo cual denotaremos mediante  $\lambda h(t)v(t)$  donde  $\lambda$  es una constante positiva, entonces obtendremos la primera ecuación diferencial para la población hospedera.

$$h'(t) = \frac{dh(t)}{dt} = \alpha h(t) - \lambda h(t)v(t). \quad (3.1)$$

Haciendo el mismo análisis se obtiene la ecuación diferencial para el virus (depredador). Suponemos que los virus mueren en ausencia de hospederos, es decir, el virus muere a una razón  $\gamma v(t)$ , para alguna constante  $\gamma$  positiva, y supondremos que la reproducción del virus depende de la interacción hospederos-virus a una razón  $\beta h(t)v(t)$ , con  $\beta$  una constante positiva. Así obtenemos la segunda ecuación diferencial para la población de virus.

$$v'(t) = \frac{dv(t)}{dt} = \beta h(t)v(t) - \gamma v(t). \quad (3.2)$$

De las ecuaciones 3.1 y 3.2 obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales.

$$\begin{cases} h'(t) = (\alpha - \lambda v(t))h(t), & h(t_0) = h_0, \\ v'(t) = (\beta h(t) - \gamma)v(t), & v(t_0) = v_0, \end{cases} \quad (3.3)$$

donde  $h(t_0) = h_0$  y  $v(t_0) = v_0$  definen el estado inicial de las poblaciones de hospederos y virus respectivamente,  $\alpha$  y  $\gamma$  son los parámetros que representan la razón de cambio de ambas poblaciones en ausencia de hospederos y virus respectivamente, es decir, las tasas de nacimiento y muerte para hospederos y virus.  $\lambda$  y  $\beta$  son las tasas de interacción entre hospederos y virus;  $\lambda$  es la tasa de infección del hospedero y  $\beta$  es la tasa de crecimiento del virus por la interacción entre ellos respectivamente.

Debido a la no linealidad del sistema de *ecuaciones 3.3*, en las siguientes subsecciones se hará un análisis cualitativo de este modelo y veremos sus limitaciones para describir una epidemia.

### 3.2.4. *Análisis cualitativo del modelo*

Para empezar con el análisis del sistema no lineal del tipo  $x' = f(x)$  con  $x \in \mathbb{R}^n$  se comenzará determinando los *puntos de equilibrio* o *puntos críticos* del sistema no lineal y describiendo el comportamiento del sistema cerca de los puntos de equilibrio.

Comenzaremos dando el concepto de *punto de equilibrio*.

**Definición 3.2.1.** Sea  $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$  tal que  $E$  es un conjunto abierto en  $\mathbb{R}^n$ , diremos que  $x_0 \in E$  es un **punto de equilibrio** o **punto crítico** de  $x' = f(x)$ , si  $f(x_0) = 0$ . En este caso la función del tiempo que toma el valor constante  $x_0$  es solución del sistema no lineal y se le conoce como *estado de reposo*.

A continuación calcularemos los *puntos de equilibrio* del sistema de *ecuaciones 3.3* para ello expresaremos el sistema de la siguiente manera, lo cual es posible debido a que  $\lambda$  y  $\beta$  son distintos de cero:

$$\begin{aligned} h'(t) &= \lambda h(t) \left( \frac{\alpha}{\lambda} - v(t) \right), \\ v'(t) &= \beta v(t) \left( h(t) - \frac{\gamma}{\beta} \right), \end{aligned} \tag{3.4}$$

y calcularemos las soluciones del sistema de ecuaciones  $\lambda h \left( \frac{\alpha}{\lambda} - v \right) = 0$ ,  $\beta v \left( h - \frac{\gamma}{\beta} \right) = 0$ .

Así llegamos a que el sistema *3.4* tiene dos *puntos de equilibrio*  $(h, v)$ :

$$(0, 0) \quad y \quad \left( \frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda} \right). \tag{3.5}$$

Para analizar la estabilidad local de estos puntos de equilibrio se calcularán los valores propios de la matriz Jacobiana  $\mathbf{A}$  construida a partir de la parte derecha del sistema (3.4), es decir, la matriz de las derivadas parciales de las funciones  $\lambda h(\frac{\alpha}{\lambda} - v)$  y  $\beta v(h - \frac{\gamma}{\beta})$  con respecto a  $h$  y  $v$ :

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \lambda(\frac{\alpha}{\lambda} - v) & -\lambda h \\ \beta v & \beta(h - \frac{\gamma}{\beta}) \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

Para realizar el análisis se dividirá en dos casos, para el punto crítico  $(0, 0)$  y para  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$ .

**Caso 1.** Al evaluar al punto crítico  $(0, 0)$  en la matriz  $\mathbf{A}$  (3.6) obtenemos,

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \alpha & 0 \\ 0 & -\gamma \end{pmatrix},$$

que se llama la linealización del sistema alrededor del punto de equilibrio  $(0, 0)$  y al calcular el  $\det(A - K\mathbb{I})$ , obtenemos los valores propios  $K_1 = \alpha$  y  $K_2 = -\gamma$ .

En este caso se obtiene el siguiente sistema linealizado alrededor de  $(0, 0)$ .

$$\begin{aligned} h' &= \alpha h, \\ v' &= -\gamma v, \end{aligned} \quad (3.7)$$

ya que el sistema anterior está desacoplado podemos obtener la solución de cada una de las ecuaciones por separado:

$$h(t) = K_0 e^{\alpha t},$$

$$v(t) = R_0 e^{-\gamma t},$$

donde  $K_0$  y  $R_0$  son constantes que corresponden a las condiciones iniciales del sistema 3.7.

Antes de analizar la estabilidad de este punto de equilibrio repasaremos algunos conceptos y resultados generales de la teoría de estabilidad para sistemas de orden dos.

### 3.2.4.1 *Estabilidad de los puntos de equilibrio*

La estabilidad de los puntos de equilibrio generalmente se caracteriza en el sentido de **Liapunov**, un matemático e ingeniero ruso que estableció las bases de la teoría que hoy lleva su nombre.

Antes de introducir el concepto de *estabilidad* daremos la siguiente definición.

**Definición 3.2.2.** Sea  $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función continua en  $E$  donde  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ . Diremos que  $x(t)$  es solución de la ecuación diferencial  $\dot{x} = f(x)$  en un intervalo  $I$  si  $x(t)$  es diferenciable en  $I$  y si para todo  $t \in I$ ,  $x(t) \in E$  y

$$x(t)' = f(x(t)).$$

y dado  $x_0 \in E$ ,  $x(t)$  es una solución del problema con valor inicial

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) \\ x(t_0) &= x_0 \end{aligned}$$

en el intervalo  $I$  si  $t_0 \in I$ ,  $x(t_0) = x_0$  y  $x(t)$  es una solución de la ecuación diferencial  $\dot{x} = f(x)$  en el intervalo  $I$ .

A continuación enunciaremos las definiciones de *estabilidad*.

**Definición 3.2.3.** Un punto de equilibrio  $x_0$  para el sistema  $x' = f(x)$ , es **estable** si para cada  $\varepsilon > 0$  se puede encontrar un  $\delta = \delta(x_0, \varepsilon) > 0$  tal que si  $\|y_0 - x_0\| < \delta$ , entonces  $\|y(t) - x_0\| < \varepsilon$  para todo  $t$  en una vecindad de  $+\infty$ , donde  $y(t)$  denota la solución del sistema que satisface la condición inicial  $y(0) = y_0$ .

En caso contrario se dice que el punto de equilibrio es **inestable**.

**Definición 3.2.4.** Se dice que el punto de equilibrio  $x_0$  es **asintóticamente estable**, si además, de ser **estable**, se puede encontrar una vecindad de  $x_0$  en  $E$ , tal que para todo  $y_0$  en esa vecindad, se cumple

$$\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = x_0,$$

donde  $y(t)$  denota la solución del sistema que satisface la condición inicial  $y(0) = y_0$ .

A continuación se enunciará un teorema para la clasificación de la estabilidad del estado de reposo para sistemas de ecuaciones lineales de segundo orden [8]:

**Teorema 3.1.** *Supongamos el siguiente sistema de ecuaciones lineales homogéneo*

$$\begin{cases} x' = ax + by, \\ y' = cx + dy, \end{cases}$$

donde  $K_1$  y  $K_2$  son los valores propios de la matriz de los coeficientes. Entonces la estabilidad del estado de reposo que corresponde al punto de

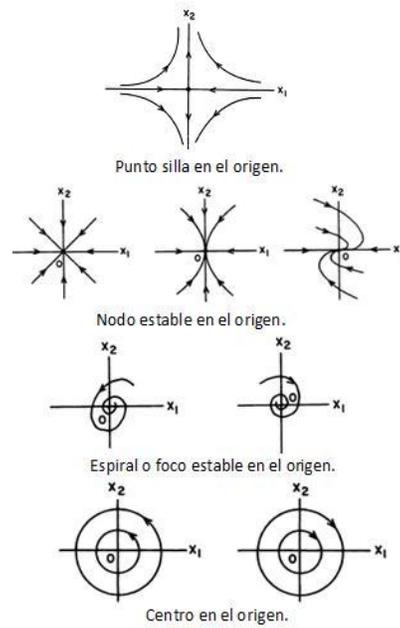


Figura 3.3: Gráficas de los puntos de equilibrio [22].

*equilibrio  $(0, 0)$  se caracteriza a partir de las propiedades de  $K_1$  y  $K_2$  de la siguiente manera (ver figura 3.3):*

1. *Si los valores propios  $K_1$  y  $K_2$  son distintos, y sin pérdida de generalidad suponemos que  $K_1 < K_2$ , tenemos que:*
  - *Si  $K_1 < K_2 < 0$ , el estado de reposo es un nodo estable o sumidero y además es asintóticamente estable.*
  - *Si  $0 < K_1 < K_2$ , el estado de reposo es un nodo inestable o fuente.*
  - *Si  $K_1 < 0$ ,  $K_2 > 0$ , el estado de reposo es inestable y se le conoce como punto silla.*
  
2. *Si los valores propios  $K_1$  y  $K_2$  son iguales tenemos que:*

- Si  $K_1 = K_2 < 0$ , el estado de reposo es un nodo estable o sumidero.
  - Si  $K_1 = K_2 > 0$ , el estado de reposo es un nodo inestable.
3. Si los valores propios son complejos conjugados, es decir, si  $K_1 = \alpha + i\beta$  y  $K_2 = \alpha - i\beta$  tenemos que:
- Si  $\alpha < 0$ , el estado de reposo es un foco estable o espiral, además es asintóticamente estable.
  - Si  $\alpha > 0$ , el estado de reposo es un foco inestable.
  - Si  $\alpha = 0$ , es decir, los valores propios son complejos puros, el estado de reposo es estable pero no asintóticamente estable y se le conoce como centro.

Por otra parte se tiene el siguiente teorema [22] que permite identificar el carácter de los puntos de equilibrio en un sistema no lineal a partir del análisis de la estabilidad del estado de reposo para el sistema linealizado correspondiente alrededor del punto de equilibrio.

**Teorema 3.2.** Sea  $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$  tal que  $E$  es un subconjunto abierto en  $\mathbb{R}^n$  y  $f$  es diferenciables en  $E$ , consideremos el sistema de ecuaciones diferenciales autónomo

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f_1(x, y), \\ \dot{y} &= f_2(x, y), \end{aligned} \tag{3.8}$$

y sea  $(x_0, y_0)$  un punto de equilibrio, es decir,  $f_1(x_0, y_0) = 0 = f_2(x_0, y_0)$ . Si  $\mathbf{A}$  es la matriz Jacobiana de  $(f_1, f_2)$  alrededor de  $(x_0, y_0)$ , es decir,

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f_1}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f_2}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix},$$

y se considera el sistema linealizado

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \mathbf{A} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}, \tag{3.9}$$

entonces se tiene:

*Si los valores propios de  $\mathbf{A}$  tienen parte real diferente de cero, entonces el comportamiento local de las soluciones del sistema no lineal (3.8), alrededor del punto de equilibrio  $(x_0, y_0)$ , es el mismo (topológicamente) que el comportamiento del estado de reposo para el sistema linealizado (3.9), es decir, que el sistema no lineal tiene la misma estructura cualitativa que el sistema linealizado.*

De aquí podemos concluir, según el análisis que hicimos en la sección anterior, que el estado de equilibrio  $(0, 0)$  para el sistema (3.4) es inestable y corresponde a un punto silla. Es decir, el estado de equilibrio que corresponde a la extinción de ambas poblaciones (hospederos y virus) es inestable para el modelo Lotka - Volterra.

Ahora realizaremos el análisis para el caso 2 con respecto al punto de equilibrio  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$  del sistema (3.4).

**Caso 2.** Al evaluar el punto crítico  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$  en la matriz  $\mathbf{A}$  (3.6) obtenemos la siguiente matriz.

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 0 & -\frac{\lambda\gamma}{\beta} \\ \frac{\beta\alpha}{\lambda} & 0 \end{pmatrix},$$

y al calcular el  $\det(A - K\mathbb{I})$ , obtenemos que los valores propios son  $K_1 = i\sqrt{\alpha\gamma}$  y  $K_2 = -i\sqrt{\alpha\gamma}$ .

De esta, según la clasificación que se hizo en el *Teorema 3.1* tenemos que el punto de equilibrio  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$  es un **centro estable** para el sistema linealizado sin embargo, utilizando el *Teorema 3.2*, sabemos que de aquí no podemos extraer ninguna conclusión directa para el sistema no lineal (3.4) pues estamos precisamente en el caso cuando los valores propios de la linealización tienen parte real nula.

Es por esto que necesitamos estudiar directamente el comportamiento

de las soluciones del sistema no lineal (3.4) en una vecindad del punto de equilibrio  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$ .

Antes de iniciar con el análisis de las soluciones del sistema no lineal daremos la siguiente definición:

**Definición 3.2.5.** El **plano de fase** de un sistema autónomo  $\dot{x} = f(x)$  de orden  $n$  es el espacio  $\mathbb{R}^n$ . El **retrato de fase** de dicho sistema es la representación geométrica de la variación temporal de sus curvas solución como curvas en  $\mathbb{R}^n$  parametrizadas con respecto al tiempo.

Para entender el comportamiento cualitativo de las soluciones del sistema de ecuaciones 3.4 se esbozarán las soluciones de las trayectorias en el plano de fase, con el uso de la siguiente ecuación, si pensamos a  $h$  como función de  $t$  dada a través de la composición  $h(t) = h(v(t))$  entonces, usando regla de la cadena se tiene  $h(t)' = \frac{dh}{dv}v(t)'$ , así obtenemos

$$\frac{dh}{dv} = \frac{h(\alpha - \lambda v)}{v(\beta h - \gamma)}.$$

Podemos observar que las poblaciones de hospederos y virus no toman valores negativos, pues si  $h = 0$  se tiene que  $\frac{dh}{dv} = 0$  y si  $v = 0$  entonces  $\frac{dh}{dv} = \infty$ . Así tenemos que los ejes  $h = 0$  y  $v = 0$  son una curva solución para el punto de equilibrio  $(0, 0)$  como podemos observar en la *figura 3.4* la cual es una solución positiva.

Por otro lado observemos de las ecuaciones del sistema 3.4 que:

- Si  $h = \frac{\gamma}{\beta}$  entonces  $\frac{dh}{dt} = \frac{\gamma}{\beta}(\alpha - \lambda v)$ , se sigue que  $\frac{dh}{dt} > 0$  si  $v < \frac{\alpha}{\lambda}$ ; y  $\frac{dh}{dt} < 0$  si  $v > \frac{\alpha}{\lambda}$ , es decir, la población de hospederos aumentará si la población de virus es menor que su punto de equilibrio  $\frac{\alpha}{\lambda}$ ; y la población de hospederos disminuirá si la población de virus es mayor que su punto de equilibrio  $\frac{\alpha}{\lambda}$ .
- Si  $v = \frac{\alpha}{\lambda}$  entonces  $\frac{dv}{dt} = \frac{\alpha}{\lambda}(\beta h - \gamma)$ , se sigue que  $\frac{dv}{dt} > 0$  si  $h > \frac{\gamma}{\beta}$ ; y  $\frac{dv}{dt} < 0$  si  $h < \frac{\gamma}{\beta}$ , es decir, la población de virus aumentará si la

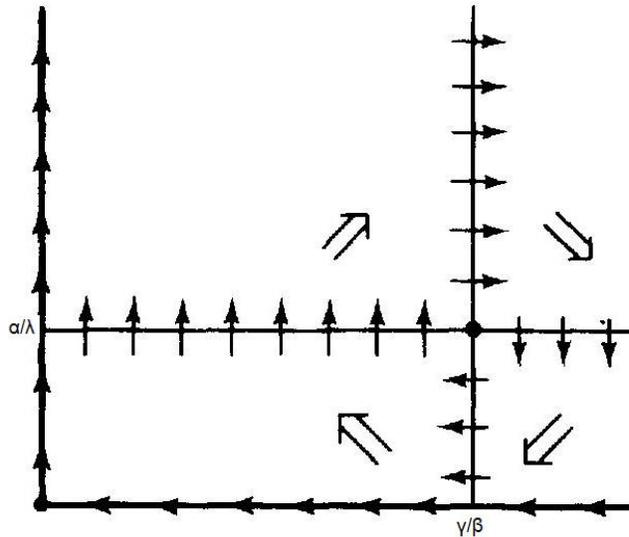


Figura 3.4: Trayectorias del modelo [11].

población de hospederos es mayor que su punto de equilibrio  $\frac{\gamma}{\beta}$ ; y la población de virus disminuirá si la población de hospederos es menor que su punto de equilibrio  $\frac{\gamma}{\beta}$ .

Con todo lo anterior tenemos un esbozo del comportamiento de las soluciones del sistema 3.4 alrededor de los puntos de equilibrio  $(0, 0)$  y  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$  en la gráfica del plano fase como se muestra en la *figura 3.4*, es decir, que las poblaciones de hospederos y virus oscilan alrededor del punto de equilibrio  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$ .

Entonces de la *figura 3.4* se infiere que las soluciones alrededor del punto de equilibrio  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$  tienen que ser espirales o ciclos. A continuación se demostrará que las soluciones alrededor del punto de equilibrio son ciclos, es decir, curvas cerradas. Para ello calcularemos las curvas solución para  $h \neq 0$  y  $v \neq 0$ , con el uso de la siguiente ecuación.

$$\frac{dh}{dv} = \frac{h(\alpha - \lambda v)}{v(\beta h - \gamma)},$$

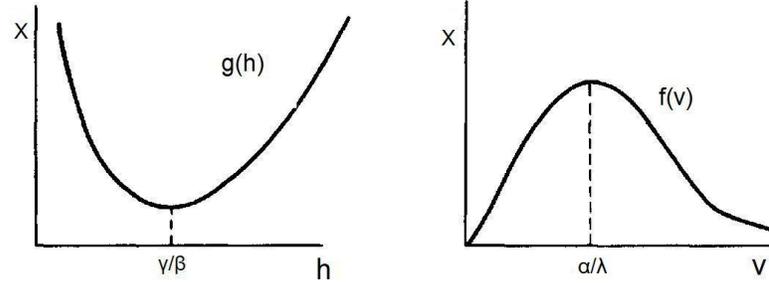


Figura 3.5: Gráficas de las nuevas funciones  $g(h)$  y  $f(v)$  [11].

resolviendo esta ecuación por el método de separación de variables obtenemos:

$$\beta h - \gamma \ln h = \alpha \ln v - \lambda v + k.$$

Aplicando la exponencial en ambos lados de la ecuación obtenemos que

$$h^{-\gamma} e^{\beta h} = K v^{\alpha} e^{-\lambda v}, \quad (3.10)$$

donde  $K$  es una constante y se demostrará que se trata de una curva cerrada, para ello se demostrará que la función anterior tiene a lo más dos raíces. Para esto nos auxiliaremos de una nueva variable  $x$ , donde

$$x = h^{-\gamma} e^{\beta h} = g(h),$$

$$x = v^{\alpha} e^{-\lambda v} = f(v),$$

es considerada como función de las variables  $h$  y  $v$  y calcularemos sus derivadas parciales:

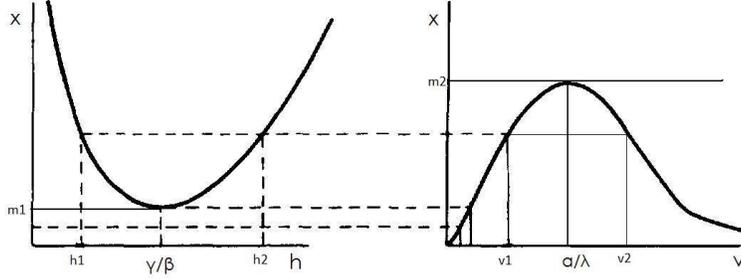


Figura 3.6: Gráficas de  $g(h)$  y  $f(v)$ .

$$\frac{\partial g}{\partial h} = -\gamma h^{-(\gamma+1)} e^{\beta h} + \beta h^{-\gamma} e^{\beta h} = h^{-\gamma} e^{\beta h} \left( \beta - \frac{\gamma}{h} \right),$$

$$\frac{\partial f}{\partial v} = \alpha v^{\alpha-1} e^{-\lambda v} - \lambda v^{\alpha} e^{-\lambda v} = v^{\alpha} e^{-\lambda v} \left( \frac{\alpha}{v} - \lambda \right).$$

Veamos en que punto se anulan las derivadas.

$$\frac{\partial g}{\partial h} = h^{-\gamma} e^{\beta h} \left( \beta - \frac{\gamma}{h} \right) = 0,$$

$$\frac{\partial f}{\partial v} = v^{\alpha} e^{-\lambda v} \left( \frac{\alpha}{v} - \lambda \right) = 0.$$

Así obtenemos que la función  $g(h)$  alcanza su mínimo en  $h = \frac{\gamma}{\beta}$  y su valor es  $m_1 = \gamma^{-\gamma} (\beta e)^{\gamma}$  y la función  $f(v)$  alcanza su máximo en  $v = \frac{\alpha}{\lambda}$  y su valor es  $m_2 = \alpha^{\alpha} (\lambda e)^{-\alpha}$ . Observemos que  $\lim_{h \rightarrow \infty} g(h) = \infty$  y  $\lim_{h \rightarrow 0} g(h) = \infty$ , por otra parte  $\lim_{v \rightarrow \infty} f(v) = 0$  y  $\lim_{v \rightarrow 0} f(v) = 0$

Con todo lo anterior podemos observar un esbozo de las gráficas en la *figura 3.5*.

Supongamos que  $r$  es cualquier número positivo tal que  $r < m_2$ . Podemos observar que  $f(v) = r$  tiene dos raíces  $v_1$  y  $v_2$  como se observa en la *figura 3.6* tal que  $v_1 < \frac{\alpha}{\lambda} < v_2$ . Pues si consideramos  $f(v) = r < m_2$  de donde obtenemos que

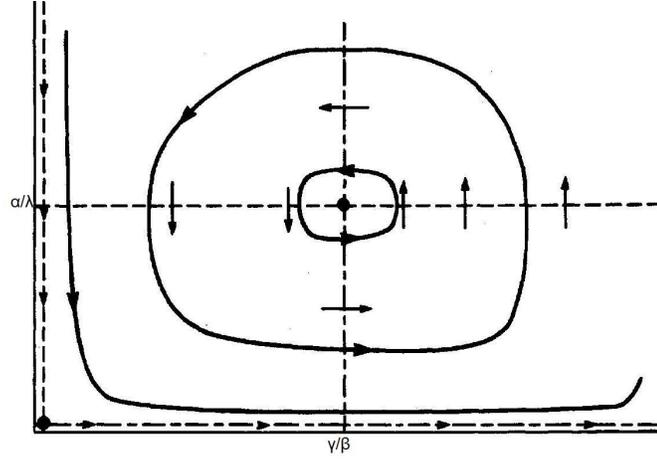


Figura 3.7: Trayectorias del modelo, estabilidad de los puntos  $(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha}{\lambda})$  [7].

$$\left(\frac{v\lambda}{\alpha}\right)^{\alpha} e^{\alpha-\lambda v} < 1,$$

se sigue que  $v_1 < \frac{\alpha}{\lambda}$  y  $\frac{\alpha}{\lambda} < v_2$  son raíces de  $f(v)$ . Ahora definimos a  $g(h)$  de la siguiente manera  $g(h) = \frac{rm_1}{f(v)}$ , así obtenemos que  $\frac{f(v)g(h)}{m_1} = r < m_2$ .

Así obtenemos que

$$\left(\frac{\gamma}{h\beta}\right)^{\gamma} e^{\beta h - \gamma} \left(\frac{v\lambda}{\alpha}\right)^{\alpha} e^{\alpha - \lambda v} < 1,$$

de donde obtenemos que  $\frac{\gamma}{\beta} < h_1$ ,  $h_2 < \frac{\gamma}{\beta}$ ,  $v_1 < \frac{\alpha}{\lambda}$  y  $\frac{\alpha}{\lambda} < v_2$ . Se sigue que  $g(h)$  tiene dos raíces si  $h_1 < \frac{\gamma}{\beta} < h_2$ , tiene una raíz si  $v_1 = \frac{\alpha}{\lambda}$  ó  $v_2 = \frac{\alpha}{\lambda}$ , no tiene raíces si  $\frac{\alpha}{\lambda} < v_1$  ó  $\frac{\alpha}{\lambda} > v_2$ . Así obtenemos que la curva solución de  $h$  en función de  $v$ , es una curva cerrada como se observa en la *figura 3.7* y la constante  $K$  es determinada por las condiciones iniciales al darle distintos valores podemos obtener diferentes curvas solución como se observa en la *figura 3.7*.

Con lo anterior queda demostrada una de las leyes que formuló Volterra.

**Teorema 3.3. Ley de ciclo periódico.** *Las oscilaciones de las poblaciones del depredador y la presa son periódicas. El período depende de los valores de los coeficientes de la tasa de cambio del sistema 3.3 y de las condiciones iniciales. Además, aumenta con la amplitud del ciclo correspondiente [1].*

Otra manera de ver que la solución del sistema de ecuaciones 3.4 se trata de una curva cerrada es la siguiente: para  $h \neq 0$  y  $v \neq 0$  tenemos que

$$\frac{dh}{dv} = \frac{h(\alpha - \lambda v)}{v(\beta h - \gamma)}.$$

Mediante el método de separación de variables obtenemos:

$$\int \frac{\beta h - \gamma}{h} dh = \int \frac{\alpha - \lambda v}{v} dv,$$

se sigue que,  $\beta h - \gamma \ln h - \alpha \ln v + \lambda v = k$ ,

donde  $k$  es una constante de integración, denotemos a esta nueva función como  $z(h, v)$ . Ahora calcularemos el valor mínimo mediante las derivadas parciales;  $\frac{\partial z}{\partial h} = 0$ ,  $\frac{\partial z}{\partial v} = 0$ . Entonces  $h = \frac{\gamma}{\beta}$  y  $v = \frac{\alpha}{\lambda}$ , que son los puntos de equilibrio de sistema 3.4.

Como  $x_0 = \frac{\gamma}{\beta}$  y  $y_0 = \frac{\alpha}{\lambda}$  son puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones 3.4, podemos hacer el siguiente cambio de variable  $u(t) = h(t) - x_0$  y  $w(t) = v(t) - y_0$ , es decir,  $h = x_0 + u$  y  $v = y_0 + w$  (ver [2]). Así obtenemos que:

$$z(h, v) = \beta \left( \frac{\gamma}{\beta} + u \right) - \gamma \ln \left( \frac{\gamma}{\beta} + u \right) + \lambda \left( \frac{\alpha}{\lambda} + w \right) - \alpha \ln \left( \frac{\alpha}{\lambda} + w \right) = k.$$

Por otra parte tenemos que

$$\ln \left( \frac{\gamma}{\beta} + u \right) = \{ \ln(\gamma + u\beta) - \ln(\gamma) \} + \{ \ln(\gamma) - \ln(\beta) \} = \ln \left( 1 + \frac{\beta}{\gamma} u \right) + \ln \left( \frac{\gamma}{\beta} \right).$$

Por otro lado observemos que mediante el Teorema de Taylor podemos aproximar  $\ln(1+x) \approx x - \frac{1}{2}x^2$ . Así obtenemos

$$\ln\left(\frac{\gamma}{\beta} + u\right) \approx \ln\left(\frac{\gamma}{\beta}\right) + \frac{\beta}{\gamma}u - \frac{1}{2}\frac{\beta^2}{\gamma^2}u^2,$$

de manera similar obtenemos que

$$\ln\left(\frac{\alpha}{\lambda} + w\right) \approx \ln\left(\frac{\alpha}{\lambda}\right) + \frac{\lambda}{\alpha}w - \frac{1}{2}\frac{\lambda^2}{\alpha^2}w^2,$$

se sigue que

$$z(h, v) \approx \frac{1}{2}\frac{\beta^2}{\gamma}u^2 + \frac{1}{2}\frac{\lambda^2}{\alpha}w^2 = k + \gamma \ln\left(\frac{\gamma}{\beta}\right) + \alpha \ln\left(\frac{\alpha}{\lambda}\right) - \gamma - \alpha.$$

Por otro parte podemos calcular la constante  $k$  de la siguiente manera:

$$k_0 = \gamma - \gamma \ln\left(\frac{\gamma}{\beta}\right) - \alpha \ln\left(\frac{\alpha}{\lambda}\right) + \alpha.$$

Así obtenemos

$$z(h, v) \approx \frac{\beta^2}{\gamma}u^2 + \frac{\lambda^2}{\alpha}w^2 = k - k_0,$$

la cual representa la ecuación de una elipse.

A continuación se enunciará la *ley de los promedios* de Volterra.

**Teorema 3.4. Ley de los promedios.** *En el sistema de ecuaciones 3.3 las poblaciones promedio del depredador y la presa durante un ciclo son, respectivamente  $\frac{\gamma}{\beta}$  y  $\frac{\alpha}{\lambda}$  [1].*

A continuación se calculará el valor promedio de las poblaciones de hospederos y virus, iniciaremos con la población de virus, para ello consideremos la ecuación  $h'(t) = h(\alpha - \lambda v)$ , dividiendo entre  $h$  obtenemos que

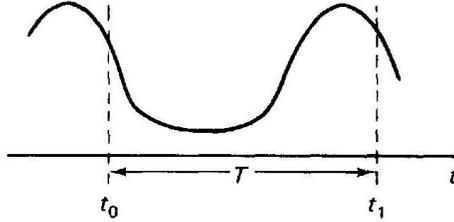


Figura 3.8: Período de oscilación [11].

$$\frac{1}{h} \frac{dh}{dt} = \alpha - \lambda v.$$

Si integramos la ecuación en un intervalo de tiempo arbitrario tenemos que

$$\int_{t_0}^t \frac{dh}{h} = \int_{t_0}^t (\alpha - \lambda v) dt,$$

entonces,

$$\ln \left( \frac{h(t)}{h(t_0)} \right) = \alpha(t - t_0) - \lambda \int_{t_0}^t v(t) dt.$$

Supongamos que integramos sobre un período completo de oscilación, es decir, consideramos  $t = t_1$ , tal que  $t_1 - t_0 = T$  (figura 3.8), entonces puesto que la población es periódica tenemos  $h(t_1) = h(t_0)$ , así obtenemos que

$$0 = \ln \left( \frac{h(t_1)}{h(t_0)} \right) = \alpha T - \lambda \int_{t_0}^{t_0+T} v(t) dt,$$

entonces,

$$\lambda \int_{t_0}^{t_0+T} v(t) dt = \alpha T, \quad \text{así obtenemos}$$

$$\frac{1}{T} \int_{t_0}^{t_0+T} v(t) dt = \frac{\alpha}{\lambda}. \quad (3.11)$$

Así tenemos que el valor promedio de la población de virus es igual a su punto de equilibrio  $\frac{\alpha}{\lambda}$ , y de igual manera podemos obtener que el valor promedio de la población de hospederos es  $\frac{\gamma}{\beta}$  que es también su punto de equilibrio.

### 3.2.5. *Limitaciones del modelo*

El modelo presa-depredador describe el equilibrio ecológico al cual deben de llegar las dos especies, las presas y los depredadores, para coexistir, como por ejemplo lo son los conejos y lobos, peces y tiburones, etc. Considerar a las epidemias como un proceso presa - depredador, donde la presa son los humanos y el depredador es el virus, no es una buena analogía por los siguientes aspectos:

- Para utilizar el modelo presa-depredador se necesita poder estimar el número de cada una de las poblaciones pero no es posible cuantificar la población de virus, y más aun no se puede conocer la población que existe en cada hospedero humano.
- Realmente solo nos interesa la distribución de los virus en los hospederos, lo cual está determinado por el número de personas que se encuentran enfermas.
- Otra hipótesis que supone este modelo es que el depredador puede moverse libremente en el medio ambiente, es decir, supone que el virus puede moverse libremente en el medio ambiente y encontrar al azar a un nuevo hospedero, esto en la realidad no sucede para las enfermedades causadas por virus o bacterias, dependen del mecanismo de propagación que puede ser por contacto o por la proximidad entre las personas sanas e infectadas.
- En este modelo como se mencionó en la sección anterior los virus morirán si no existen hospederos y esto en la realidad no sucede,



Figura 3.9: William Ogilvy Kermack 1898-1970 [29].

pues la población de virus puede existir independiente de los hospederos.

- El modelo solo contempla las muertes de los hospederos por la interacción con los virus, pero sabemos que esto no sucede, pues en la realidad las personas que adquieren una enfermedad por algún virus pueden llegar a recuperarse y tener cierta inmunidad hacia dicha enfermedad, estos aspectos no los contempla el modelo presa - depredador.

Por ello necesitamos modelos más complejos que describan de manera más correcta este tipo de interacciones. La idea fundamental consiste en dividir a la población en personas susceptibles a la enfermedad, infecciosas y recuperados, lo cual nos dará una mejor descripción para el estudio de las epidemias.

Por ello en la siguiente sección se hablará de modelos SIR y modelos SIRS que describen de una manera más certera las epidemias.

### **3.3.** *Modelo clásico de Kermack y McKendrick*

En esta sección se analizará el modelo clásico de Kermack y Mc-



Figura 3.10: Anderson Gray McKendrick 1876-1943 [30].

Kendrick (*figura 3.9, 3.10*), modelo tipo SIR, para eso dividiremos a la población de individuos atacados por el virus en tres clases. Comenzaremos por la clase S que corresponde al grupo de individuos susceptibles a una enfermedad transmisible. Estas personas no tiene inmunidad contra el agente infeccioso por lo que podrían infectarse si se exponen. La segunda clase que denotaremos por I representa el grupo de individuos infectados, las cuales son capaces de transmitir la enfermedad a las personas susceptibles con las que entran en contacto. Por último, la clase R representa a los individuos recuperados de la infección, es decir, aquellos individuos que tienen o han tenido la infección y que se convierten en inmunes a la enfermedad y como consecuencia estos individuos no afectan a la dinámica de la transmisión de la enfermedad cuando entran en contacto con otras personas.

### 3.3.1. *Hipótesis del modelo SIR*

El modelo que se presenta tiene como base las siguientes suposiciones [18], [26]:

- La población que se considerará en este modelo es constante y su tamaño es igual a  $N$ , es decir, se considerarán las mismas tasas de nacimiento y muerte durante el proceso de propagación de la enfermedad, pues el tiempo de duración de una epidemia es corto.
- No se tomarán en cuenta las inmigraciones y emigraciones de la población, es decir, la población será considerada cerrada.
- La población está homogéneamente mezclada. El proceso de transmisión de la enfermedad está regido por la ley de acción de masas, la cual se mencionó en la *sección 2.5*.
- El periodo de latencia desde el momento de la exposición hasta aquel en que el individuo comienza a ser infeccioso es lo suficientemente pequeño como para no tomarlo en cuenta.
- Los individuos infecciosos abandonarán su clase a una tasa constante  $\gamma$  para pertenecer a la clase de recuperados.

### 3.3.2. *Ecuaciones diferenciales ordinarias del modelo*

De acuerdo a las suposiciones anteriores se darán las ecuaciones diferenciales que modelan una epidemia, en base a la división que se hizo de la población total  $N$ , en Susceptible (S), Infecciosos (I) y Recuperados (R), como se observa en la *figura 3.11* que representa la transición entre las clases.

Como se mencionó en la *sección 2.5* la *ley de acción de masas*, menciona que el número de personas susceptibles que pasan a convertirse en infecciosas, es proporcional al producto del número de individuos susceptibles por infecciosos, es decir, que la tasa de pérdida de personas susceptibles es  $\beta SI$ , así obtenemos la primer ecuación que describe a los individuos susceptibles.

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

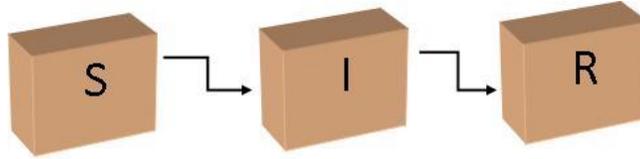


Figura 3.11: Esquema de un modelo SIR.

el signo negativo indica la pérdida de individuos susceptibles.

$\beta SI$  también indica la tasa de ganancia de individuos infecciosos por la ley de acción de masas, y  $\gamma$  representa la tasa de ganancias de individuos recuperados, es decir,  $\gamma I$  indica la salida de la clase infecciosa, así obtenemos la ecuación diferencial para los infectados.

$$I'(t) = \beta SI - \gamma I,$$

y la ecuación que describe a los recuperados es,

$$R'(t) = \gamma I,$$

pues indica la salida de la clase infecciosa con una tasa  $\gamma$  positiva.

Como la población total  $N$  se dividió en Susceptible, Infecciosos y Recuperados, tenemos que  $N = S + I + R$ .

De todo lo anterior obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones al cual se le conoce como modelo clásico de Kermack McKendrick.

$$\begin{cases} S'(t) = -\beta SI, & S(0) = S_0, \\ I'(t) = \beta SI - \gamma I, & I(0) = I_0, \\ R'(t) = \gamma I, & R(0) = R_0, \end{cases} \quad (3.12)$$

donde  $S_0$ ,  $I_0$  y  $R_0$  son las condiciones iniciales todas positivas y si suponemos que  $R_0 = 0$  estamos diciendo que al inicio del proceso de difusión de la enfermedad, solo hay individuos susceptibles e infecciosos, es decir,  $N = S_0 + I_0$ , y  $\beta$  y  $\gamma$  son constantes positivas, que representan la tasa de interacción de susceptibles e infecciosos y la tasa de individuos recuperados de la infección.

De igual manera como se hizo en la sección anterior se hará un análisis cualitativo del modelo debido a la no linealidad de dicho sistema de ecuaciones.

### 3.3.3. *Análisis cualitativo del modelo*

Comenzaremos el análisis de este modelo suponiendo que podemos calcular a la clase recuperada  $R$  en cualquier intervalo de tiempo mediante la ecuación  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ , así solo consideraremos las dos primeras ecuaciones del sistema 3.12, ya que la tercera ecuación se deduce de las dos primeras, es decir, consideramos el sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta SI, \\ I'(t) &= \beta SI - \gamma I. \end{aligned} \tag{3.13}$$

Observemos que este nuevo sistema de ecuaciones es un caso particular del sistema de ecuaciones 3.3, el modelo Lotka - Volterra. Si en el sistema de ecuaciones 3.3 suponemos que los parámetros  $\alpha = 0$  y  $\lambda = \beta$  se tiene el modelo clásico de Kermack y McKendrick expresado en el sistema de ecuaciones 3.13.

De igual manera debido a la no linealidad de este nuevo sistema no podemos resolverlo de manera analítica, así que realizaremos un análisis cualitativo de este nuevo sistema.

Lo que nos interesa saber de este modelo es que si conocemos los parámetros  $\beta$ ,  $\gamma$  y las condiciones iniciales  $S_0$  e  $I_0$ , cuándo la infección se propagará a la población, y sobre todo conocer el comportamiento de la epidemia, es decir, el probable curso que tendrá y cuándo comenzará a declinar el brote epidémico.

Para saber si habrá un brote epidémico haremos el siguiente análisis:

**Caso 1.** Si  $I' > 0$  en el tiempo  $t_0$ , entonces,  $I'(0) = I_0(\beta S_0 - \gamma) > 0$  si  $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$ , por tanto el número de infecciosos aumentará y habrá una epidemia. Entonces para algún  $t > 0$ , existirá un brote epidémico si  $I(t) > I_0$ , como se mencionó anteriormente  $I_0 > 0$ .

**Caso 2.** Si  $I' < 0$  en el tiempo  $t_0$ , entonces,  $I'(0) = I_0(\beta S_0 - \gamma) < 0$  si  $S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$ , por tanto no habrá una epidemia, pues podemos observar de la primer ecuación que  $S' < 0$  para cualquier instante de tiempo  $t$ , por tanto  $S'(t) \leq S_0$ , para cualquier  $t \geq 0$ . Si consideramos inicialmente la condición  $S_0 \leq \frac{\gamma}{\beta}$ , siempre se cumplirá que  $I'(t) = I(\beta S - \gamma) \leq 0$ , entonces  $I_0 \geq I(t)$ , para cualquier  $t \geq 0$ .

Del **caso 1** podemos obtener el siguiente resultado

Si  $I' > 0$  en el tiempo  $t_0$ , entonces  $I'(0) = I_0(\beta S_0 - \gamma) > 0$ , y por las condiciones iniciales sabemos que  $I_0 > 0$ , así  $I'(0) = I_0(\beta S_0 - \gamma) > 0$  si,  $\beta S_0 > \gamma$ , es decir, si  $\frac{\beta S_0}{\gamma} > 1$ , de lo cual obtenemos que si

$$\frac{\beta S_0}{\gamma} > 1,$$

entonces habrá un brote epidémico.

De la misma manera del **caso 2**, obtenemos que

$I' < 0$  en el tiempo  $t_0$ , si  $I'(0) = I_0(\beta S_0 - \gamma) < 0$ , y por las condiciones iniciales sabemos que  $I_0 > 0$ , entonces  $I'(0) = I_0(\beta S_0 - \gamma) < 0$  si  $(\beta S_0 - \gamma) < 0$  lo cual implica que  $\beta S_0 < \gamma$ , es decir,  $\frac{\beta S_0}{\gamma} < 1$ , entonces tenemos que si

$$\frac{\beta S_0}{\gamma} < 1,$$

no habrá un brote epidémico.

Denotaremos a este cociente por  $R_0$  así,

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma},$$

y lo llamaremos **número reproductivo básico** de la infección, del cual solo se mencionará por ahora que es el número de infecciones secundarias producidas por una infección primaria en una población totalmente susceptible. El siguiente capítulo está dedicado al estudio de este y otros parámetros importantes. El *número reproductivo básico* es un parámetro importante para estudiar la dinámica de una epidemia o una enfermedad que está bajo control por la vacunación, pues para reducir la tasa de reproducción de una epidemia se debe de reducir el número de individuos susceptibles  $S_0$  y la vacunación es un método para conseguirlo.

En una población donde no existen individuos infecciosos consideraremos a  $S_0 = N$ .

El periodo de permanencia de la clase infecciosa es  $\frac{1}{\gamma}$ , el cual se obtiene al hacer el siguiente análisis.

Consideraremos a los individuos que estaban infectados al mismo tiempo y denotaremos al número de individuos que siguen infectados en el tiempo  $t$  como  $x(t)$ , y además consideramos que los individuos infecciosos abandonan su clase para pasar a la clase de recuperados a una razón  $\gamma$ , entonces tenemos que

$$x'(t) = -\gamma x(t).$$

Así obtenemos que la solución general de la ecuación anterior es  $x(t) = Ke^{-\gamma t}$ , donde la constante  $K$  se obtiene a partir de las condiciones iniciales  $x(0)$ . Entonces  $e^{-\gamma t}$  denota la proporción de individuos

expuestos a la enfermedad que inmediatamente pasarán a ser infecciosos en el tiempo  $t_0$  y que seguirán siendo infecciosos en el instante de tiempo  $t_0 + t$ ; tal que  $t \in [0, \infty)$ . Por tanto la duración del período de infección se distribuye de manera exponencial con una media o esperanza  $\int_0^\infty t\gamma e^{-\gamma t} dt = \frac{1}{\gamma}$ , que es el período de permanencia de la clase infecciosa.

Para  $I \neq 0$ , las soluciones del sistema de ecuaciones 3.13, se obtienen a partir de lo siguiente.

$$\frac{dI}{dS} = \frac{(\beta S - \gamma)I}{-\beta SI} = \frac{\beta S - \gamma}{-\beta S} = -1 + \frac{\gamma}{\beta S},$$

es decir,

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\gamma}{\beta S},$$

el cual resolvemos por el método de separación de variables, así tenemos que

$$I = -S + \frac{\gamma}{\beta} \ln S + k,$$

donde  $k$  es una constante de integración que se obtiene con las condiciones iniciales  $S_0$  y  $I_0$ , así obtenemos que las curvas solución del plano fase  $(S, I)$ , están determinadas por

$$p(S, I) = I + S - \frac{\gamma}{\beta} \ln S = k,$$

como se observa en la *figura 3.12*.

De lo cual podemos calcular el valor de la constante  $k$ , pues  $k = p(S_0, I_0) = I_0 + S_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln S_0$ , así obtenemos que

$$I = -S + \frac{\gamma}{\beta} \ln S + I_0 + S_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln S_0. \quad (3.14)$$

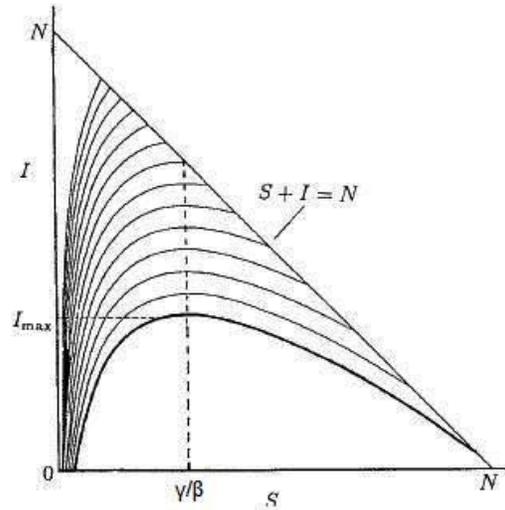


Figura 3.12: Trayectorias del plano fase (S,I) [18].

Se consideró a la población de tamaño  $N$ , si se introduce una pequeña cantidad de individuos infecciosos podemos suponer que  $S_0 \approx N$  e  $I_0 \approx 0$ , entonces  $R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$ . Usando el hecho de que  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ , y denotemos  $S_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$ , tenemos que  $p(S, I) = p(S_\infty, 0)$ , es decir,

$$N - \frac{\gamma}{\beta} \ln S_0 = S_\infty - \frac{\gamma}{\beta} \ln S_\infty,$$

así tenemos que

$$\frac{\beta}{\gamma} = \frac{\ln \frac{S_0}{S_\infty}}{N - S_\infty}. \quad (3.15)$$

De aquí obtenemos para la ecuación 3.15 que  $0 < S_\infty < N$ , lo cual nos dice que parte de la población escapa a la infección por tanto quedan

aún individuos susceptibles a la enfermedad, es decir, la enfermedad desaparece por falta de infecciosos y no por falta de susceptibles. Las cantidades  $S_0$  y  $S_\infty$  pueden ser estimadas por estudios serológicos; es decir, haciendo un análisis de respuesta inmunológica en muestras de sangre de individuos de una población, antes y después de una epidemia.

Con base a la ecuación 3.15 obtenemos el *número de contactos* requeridos para infectar a un individuo, el cual denotaremos por  $\sigma$ , así para el modelo clásico de Kermack McKendrick obtenemos que  $\sigma = \frac{\beta}{\gamma}$  y el *número de reemplazos*  $R$  en el tiempo inicial  $t = 0$  es el producto de el número de contactos por el número de individuos susceptibles en el tiempo inicial, es decir,  $S_0$  así tenemos que  $R = \sigma S_0$ . En este caso en el tiempo inicial  $t = 0$  el *número reproductivo básico* es igual al *número de reemplazos* pues  $R = \sigma S_0 = \frac{\beta}{\gamma} S_0 = R_0$  como ya vimos anteriormente.

En general el número de reemplazos se puede calcular en cualquier instante de tiempo, entonces tenemos que  $R = \sigma S(t)$ , en el siguiente capítulo se hablará de estas cantidades umbrales.

Ahora en caso de que existiera una epidemia, nos interesaría saber que tan severa es, por tanto se calculará el número máximo de infecciosos al cual denotaremos como  $I_{max}$ .

El número máximo de individuos infecciosos en cualquier instante de tiempo, es el número de infecciosos cuando  $I' = 0$  e  $I \neq 0$ . De la ecuación (2) del sistema de ecuaciones 3.12 tenemos que  $I' = (S - \frac{\gamma}{\beta})I\beta = 0$  si  $S = \frac{\gamma}{\beta}$ , pues  $I > 0$ . Sustituyendo el valor de  $S$  en la ecuación 3.14 tenemos que

$$I_{max} = S_0 + I_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln S_0 - \frac{\gamma}{\beta} + \frac{\gamma}{\beta} \ln \frac{\gamma}{\beta}, \quad (3.16)$$

el cual se reduce a

$$I_{max} = N + \frac{\gamma}{\beta} \ln \left( \frac{\frac{\gamma}{\beta}}{S_0} \right) - \frac{\gamma}{\beta}, \quad (3.17)$$

puesto que inicialmente consideramos que  $N = S_0 + I_0$ .

Ahora realizaremos un análisis de las ecuaciones (1) y (3) del sistema 3.12. Para  $S \neq 0$  e  $I \neq 0$ , tenemos que

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{\beta SI}{\gamma I} = -\frac{\beta S}{\gamma}, \quad (3.18)$$

resolviendo esta ecuación por el método de separación de variables, se tiene que

$\ln S = -\frac{\beta}{\gamma}R + cte$ , se sigue que,  $S = S(0)e^{-\frac{\beta R}{\gamma}}$ , es decir,

$$S = S_0 e^{-\frac{\beta R}{\gamma}} \quad (3.19)$$

Como  $\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0$ , denotándolo como  $I(\infty)$ , y como se mencionó anteriormente podemos calcular a  $R(t)$  de la siguiente manera  $R(t) = N - I(t) - S(t)$ . Así  $R(\infty) = N - I(\infty) - S(\infty)$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , se sigue que  $R(\infty) = N - S(\infty)$ . Entonces tenemos que  $S(\infty)$  es igual a

$$S(\infty) = S_0 e^{-\frac{\beta R(\infty)}{\gamma}} = S_0 e^{-\frac{\beta(N-S(\infty))}{\gamma}},$$

$$S(\infty) = S_0 e^{-\frac{\beta(N-S(\infty))}{\gamma}}. \quad (3.20)$$

Así obtenemos que el número total de personas susceptibles que contraen la infección es

$$I_{total} = I_0 + S_0 - S(\infty), \quad (3.21)$$

donde  $S(\infty)$  es la solución de la ecuación 3.20.

Para conocer el número de personas recuperadas  $R$  por unidad de tiempo, es decir,  $\frac{dR}{dt}$  se puede obtener a partir de: la ecuación (3) del sistema de ecuaciones 3.12, de la ecuación 3.19 y del hecho de que  $N = I(t) + S(t) + R(t)$ , así

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I = \gamma(N - S(t) - R(t)) = \gamma(N - R(t) - S_0 e^{\frac{-\beta R}{\gamma}}),$$

por tanto,

$$\frac{dR}{dt} = \gamma(N - R(t) - S_0 e^{\frac{-\beta R}{\gamma}}), \quad R(0) = 0. \quad (3.22)$$

Así mediante la solución de esta ecuación podemos obtener el número de personas de la clase  $R$ .

### 3.4. Modelo SIRS

En esta sección se hará un análisis de un modelo epidemiológico más general conocido como modelo del tipo SIRS. Al igual que en la sección anterior se clasificará a la población en tres clases Susceptibles, Infecciosos y Recuperados. Este tipo de modelos permite introducir una pérdida de la inmunidad que hace que los individuos recuperados pasen a ser susceptibles nuevamente.

### 3.4.1. *Hipótesis del modelo*

El modelo que se presenta a continuación hace las siguientes suposiciones que en su mayoría son las mismas hipótesis del modelo SIR [7].

- El tamaño de la población que se considerará en este modelo es contante y de tamaño igual a  $N$ .
- La población se considera cerrada, es decir, no se toman en cuenta las inmigraciones y emigraciones.
- El proceso de transmisión de la enfermedad está regido por la *ley de acción de masas* el cual se mencionó en la sección 2.5.
- Los individuos infecciosos abandonarán su clase a una tasa constante  $\gamma$ , para pasar a pertenecer a la clase  $R$ .
- Los individuos recuperados pueden pasar a pertenecer a la clase  $S$ , de individuos susceptible con una tasa de proporcionalidad  $\alpha$ .

### 3.4.2. *Ecuaciones diferenciales ordinarias del modelo*

Teniendo en cuenta las suposiciones anteriores y en base a la *figura 3.13* que representa la transición entre las tres clases de individuos, se construyen las ecuaciones diferenciales que modelan a una epidemia SIRS, de la manera siguiente:

En la sección 2.5 se hablo sobre *la ley de acción de masas* la cual menciona que el número de personas susceptibles que pasan a ser infecciosas es proporcional al producto del número de individuos susceptibles por infecciosos, es decir,  $\beta SI$ , y los individuos recuperados que pasan a ser susceptibles nuevamente se expresan mediante  $\alpha R$ , por tanto tenemos que la ecuación que representa a la clase de susceptibles es

$$S'(t) = -\beta SI + \alpha R,$$

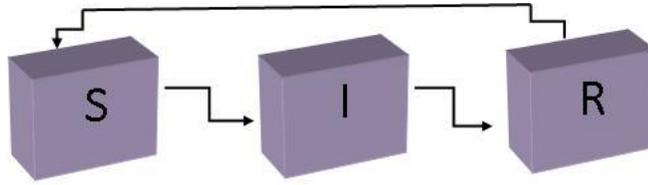


Figura 3.13: Esquema de un modelo SIRS.

el signo menos representa la pérdida de individuos susceptibles y el signo + representa la ganancia a partir de los recuperados.

La ecuación diferencial para la clase de los infecciosos es

$$I'(t) = \beta SI - \gamma I,$$

pues  $\beta SI$  indica la ganancia de individuos infecciosos y  $\gamma I$  indica la salida de la clase infecciosa. Y la ecuación que representa a los individuos recuperados es

$$R'(t) = \gamma I - \alpha R,$$

donde  $\gamma$  representa la tasa de ganancias de individuos recuperados y  $\alpha R$  representa la salida de la clase recuperada.

Así obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones para el modelo tipo SIRS con inmunidad temporal:

$$\begin{cases} S'(t) = -\beta SI + \alpha R, & S(0) = S_0, \\ I'(t) = \beta SI - \gamma I, & I(0) = I_0, \\ R'(t) = \gamma I - \alpha R, & R(0) = R_0, \end{cases} \quad (3.23)$$

donde  $I_0 > 0$ ,  $S_0 > 0$  y  $R_0 > 0$  son las condiciones iniciales, y obtenemos que la población total está dada por  $N = S + I + R$ .

Si suponemos que  $R_0 = 0$ , entonces al inicio del proceso de difusión de la enfermedad solo hay individuos susceptibles e infecciosos, es decir,  $N = S_0 + I_0$ . Si suponemos que  $\alpha = 0$  estamos en el caso que se analizó en la sección anterior; el modelo clásico de Kermack y McKendrick.

A continuación en la siguiente sección se hará un análisis cualitativo del modelo teniendo en cuenta la no linealidad del sistema de ecuaciones.

### 3.4.3. *Análisis cualitativo del modelo SIRS*

Es obvio que podemos calcular a la clase  $R$  en cualquier intervalo de tiempo, si se conocen  $I(t)$  y  $S(t)$  ya que:

$$R(t) = N - I(t) - S(t). \quad (3.24)$$

Comenzaremos el análisis calculando los *puntos críticos* del sistema 3.23, iniciaremos con la ecuación (2).

$$I'(t) = \beta SI - \gamma I = (S - \frac{\gamma}{\beta})\beta I = 0, \text{ así}$$

$$\boxed{S = \frac{\gamma}{\beta} \text{ ó } I = 0.}$$

De la ecuación (1) obtenemos

$$S'(t) = -\beta SI + \alpha R = 0, \text{ se sigue que,}$$

$$\alpha R = \beta SI,$$

sustituimos 3.24 en la ecuación anterior y obtenemos que

$$\alpha(N - S - I) = \beta SI, \text{ entonces}$$

$$(\beta S + \alpha)I = \alpha(N - S), \quad (*)$$

$$\text{así} \quad I = \frac{\alpha(N-S)}{\beta S + \alpha},$$

sustituyendo el valor encontrado de  $S = \frac{\gamma}{\beta}$  tenemos que

$$\boxed{I = \frac{\alpha(N - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \alpha}},$$

sustituyendo el valor encontrado de  $I = 0$  en (\*) tenemos que

$$\alpha(N - S) = 0, \text{ así}$$

$$\boxed{S = N}.$$

Por último de la ecuación (3) obtenemos que

$$R'(t) = \gamma I - \alpha R = 0, \text{ entonces}$$

$$\gamma I = \alpha R, \text{ se sigue que}$$

$$R = \frac{\gamma I}{\alpha},$$

puesto que obtuvimos que  $I = 0$  e  $I = \frac{\alpha(N - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \alpha}$ , sustituyendo en esta última ecuación obtenemos que

$$\boxed{R = 0, \text{ y } R = \frac{\gamma(N - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \alpha}}.$$

De lo anterior obtenemos que los puntos críticos del sistema 3.23 son

$$\begin{aligned} S_1 = N, \quad I_1 = 0, \quad R_1 = 0, \\ S_2 = \frac{\gamma}{\beta}, \quad I_2 = \frac{\alpha(N - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \alpha}, \quad R_2 = \frac{\gamma(N - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \alpha}. \end{aligned} \tag{3.25}$$

El primer punto crítico  $(N, 0, 0)$  nos indica que no hay enfermedad en la población y que todos los individuos son susceptibles. Como las componentes del segundo punto crítico  $(S_2, I_2, R_2)$  deben ser constantes mayores que cero concluimos que debe ser  $\frac{\beta N}{\gamma} > 1$ .

Por tanto existirá una epidemia en dicha población si el total de la población excede a  $\frac{\gamma}{\beta}$ .

Del hecho que se puede expresar  $R = N - S - I$ , el sistema de ecuaciones 3.23 se reduce a un sistema con dos ecuaciones como se muestra a continuación

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta SI + \alpha(N - S - I), \\ I'(t) &= \beta SI - \gamma I. \end{aligned} \tag{3.26}$$

Donde obtenemos al hacer un análisis como se hizo anteriormente que sus puntos de equilibrio son

$$(N, 0) \text{ y } \left(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha(N - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \alpha}\right).$$

A continuación se calculará la matriz Jacobiana, para analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio.

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial S} & \frac{\partial f}{\partial I} \\ \frac{\partial g}{\partial S} & \frac{\partial g}{\partial I} \end{pmatrix},$$

donde  $f(S, I)$  y  $g(S, I)$  representan los terminos de la derecha en el sistema (3.26).

Así obtenemos que

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\beta I - \alpha & -\beta S - \alpha \\ \beta I & \beta S - \gamma \end{pmatrix}.$$

Al evaluar la matriz en el punto  $\left(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha(N-\frac{\gamma}{\beta})}{\gamma+\alpha}\right)$  obtenemos que

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\frac{\beta\alpha N - \gamma\alpha}{\gamma+\alpha} - \alpha & -\gamma - \alpha \\ \frac{\beta\alpha N - \gamma\alpha}{\gamma+\alpha} & 0 \end{pmatrix},$$

la cual corresponde al sistema (3.26) linealizado en el correspondiente punto de equilibrio.

Es conocido que se puede estudiar la estabilidad del punto de equilibrio conociendo el signo de los valores propios de esta matriz.

Para calcular los valores propios debemos resolver la ecuación algebraica  $\det(A - \lambda\mathbb{I}) = 0$  que nos conduce a  $\lambda^2 + \left(\frac{\beta\alpha N + \alpha^2}{\gamma+\alpha}\right)\lambda + (\beta\alpha N - \alpha\gamma) = 0$ , donde  $\left(\frac{\beta\alpha N - \gamma\alpha}{\gamma+\alpha} + \alpha\right) > 0$  y  $(\beta\alpha N - \alpha\gamma) > 0$  son positivos, pues cada uno de los parámetros que componen sus expresiones son positivos y además  $\beta N > \gamma$ , donde N es la población total.

**Teorema 3.5.** *Sea  $\mathbf{A}$  la matriz Jacobiana del sistema (3.26) calculada en el punto de equilibrio  $\left(\frac{\gamma}{\beta}, \frac{\alpha(N-\frac{\gamma}{\beta})}{\gamma+\alpha}\right)$  y denotemos  $\delta = \det A$  y  $\tau = \text{Traza} A$*

- *Si  $\delta < 0$ , entonces el punto de equilibrio del sistema 3.26 es un punto silla.*

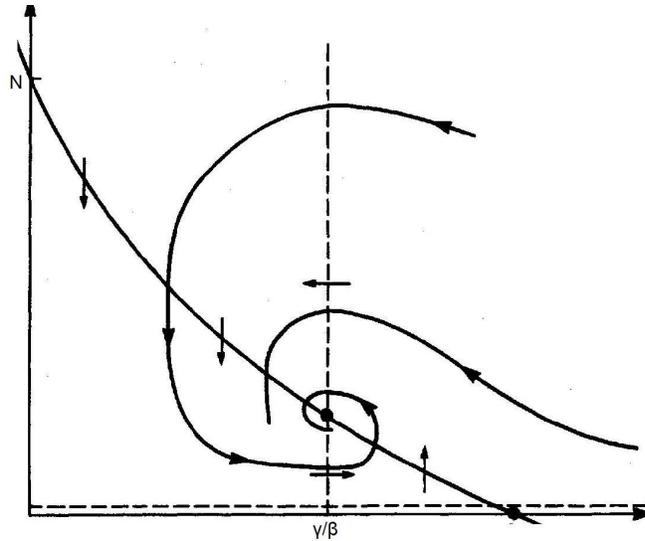


Figura 3.14: Trayectorias para el modelo SIRS [7].

- Si  $\delta > 0$  y  $\tau^2 - 4\delta \geq 0$  entonces el punto de equilibrio del sistema 3.26 es un nodo; el cual es estable si  $\tau < 0$  y es inestables si  $\tau > 0$ .
- Si  $\delta > 0$  y  $\tau^2 - 4\delta > 0$  y  $\tau \neq 0$ , entonces el punto de equilibrio del sistema 3.26 es un foco; el cual es estable si  $\tau < 0$  y es inestables si  $\tau > 0$ .
- Si  $\delta > 0$  y  $\tau = 0$  entonces el sistema linealizado tiene un centro en el origen, aunque no podemos decir lo mismo para el punto de equilibrio del sistema 3.26, [22].

Ahora calcularemos el *determinante* y la *traza* de  $\mathbf{A}$ , así obtenemos que

$$\det A = (\beta\alpha N - \gamma\alpha) \quad \text{y} \quad \text{traza} A = -\left(\frac{\beta\alpha N - \gamma\alpha}{\gamma + \alpha} + \alpha\right).$$

Entonces tenemos que  $\delta > 0$  y la  $\tau < 0$ , y por ello, en base al *Teorema 3.5* obtenemos que el sistema linealizado tiene puntos de equilibrio

*estables* (focos o espirales), como se observa en la *figura 3.14*.

Como la ecuación que describe a la clase infectada es la misma que en el modelo clásico de Kermack y McKendrick se obtienen también los siguientes resultados.

El **número reproductivo básico** de la infección es  $R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$ , el cual representa el número promedio de infecciones secundarias causadas por la introducción de un individuo infectado a una población de personas susceptibles  $N$  y  $\frac{1}{\gamma}$  es el periodo de infectividad.

El número reproductivo básico es el mismo en el modelo clásico de Kermack McKendrick y el modelo tipo SIRS, el número de contactos es  $\sigma = \frac{\beta}{\gamma}$  y el número de reemplazos es  $R = \sigma S(t)$  para el modelo tipo SIR.

Con esto hemos concluido con el análisis cualitativo de modelos SIR y SIRS, que son modelos epidemiológicos simples. Como se mencionó estos modelos no contemplan factores como la inmigración y emigración, la distribución espacial, estructura de edades, efectos de retardo en la clase infecciosa que si son contemplados en modelos epidemiológicos más avanzados. Aunque en este capítulo solo se habló de modelos epidemiológicos del tipo SIR y SIRS es oportuno mencionar los trabajos y estudios realizados en modelos tipo SIS (Susceptibles, Infecciosos y Susceptibles) realizados por Hethcote [14], donde una vez que el individuo se a recuperado de la infección inmediatamente vuelve a ser susceptibles, este tipo de modelos con retraso en el periodo de infección y muerte por la enfermedad provoca que el tamaño de la población sea variable.

En el siguiente capítulo se definirán las tres cantidades umbrales importantes  $R_0$ ,  $\sigma$  y  $R$ , aunque en este capítulo se habló brevemente de ellas en el siguiente capítulo se profundizará más al hablar sobre su importancia en los modelos de epidemiología.

# Capítulo 4

---

---

## *Las tres cantidades umbrales $R_0$ , $\sigma$ y $R$*

---

### 4.1. *Introducción*

En este capítulo se hablará de las tres cantidades umbrales; *número reproductivo básico* denotado comúnmente por  $R_0$ , *número de contactos* denotado por  $\sigma$  y *número de reemplazos* que es denotado por  $R$ , donde se explicará que son estas cantidades y su importancia. También se calcularán estas cantidades en modelos simples epidemiológicos y endémicos.

La importancia de estas cantidades umbrales es que en base al conocimiento que tengamos de cada una de ellas se puede tener un control en una epidemia o alguna enfermedad.

Entenderemos por *umbrales* a los valores críticos de estas cantidades; *número reproductivo básico*, *número de contactos* y *el número de reemplazos*, los cuales deben de ser rebasados para que ocurra un brote epidémico o una enfermedad.

## 4.2. Número reproductivo básico $R_0$

**Definición 4.2.1.** El **número reproductivo básico** o tasa reproductiva básica de la infección es el número promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo durante su período infeccioso en una población totalmente susceptible.

En el capítulo anterior se definió a  $R_0$  para modelos SIR y SIRS como

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma},$$

así el valor de  $R_0$  dependerá de las características epidemiológicas de la enfermedad reflejada en los parámetros  $\beta$ ,  $\gamma$  y de la población total  $N$ . Por tanto entonces  $R_0$  toma un valor constante.

La importancia de este parámetro radica en que en base a él podemos decir si existirá un brote epidémico como se vio en el capítulo anterior al hacer un análisis cualitativo de modelos SIR y SIRS, observamos que si

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma} > 1,$$

habrá un brote epidémico, y si

$$R_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma} < 1,$$

no habrá un brote epidémico. En la práctica el número reproductivo básico se calcula en base a las estadísticas, es decir, en base a los datos arrojados durante el desarrollo de una epidemia y no mediante el desarrollo analítico de una ecuación diferencial.

### 4.3. Número de contactos $\sigma$

**Definición 4.3.1.** El **número de contactos** denotado por  $\sigma$  se define como el número promedio de contactos adecuados de una infección típica durante el período infeccioso.

Entenderemos por contacto adecuado a aquel contacto que es suficiente para la transmisión entre un individuo infeccioso y un individuo susceptible.

Como vimos en el capítulo anterior el *número de contactos* para el modelo clásico de Kermack McKendrick es  $\sigma = \frac{\beta}{\gamma}$ .

Por tanto, en base a la ecuación 3.15, tenemos que

$$\sigma = \frac{\beta}{\gamma} = \frac{\ln\left(\frac{S_0}{S_\infty}\right)}{N - S_\infty}.$$

### 4.4. Número de reemplazos $R$

**Definición 4.4.1.** El **número de reemplazos** denotado por  $R$  se define como el número promedio de casos secundarios producidos por un individuo infeccioso durante todo el período de contagiosidad o período infeccioso.

Podemos obtener el número de reemplazos en una epidemia mediante el producto del número de contactos por el número de individuos susceptibles en el instante de tiempo  $t$ , es decir,  $R = \sigma S(t)$ .

En el instante de tiempo  $t = 0$ , como se mencionó en el capítulo anterior el número reproductivo básico es igual al número de reemplazos pues

$$R = \frac{\beta}{\gamma} S_0 = R_0,$$

donde  $S_0$  es el número de individuos susceptibles en el instante inicial.

## 4.5. Aspectos generales

Cabe destacar que al inicio de la propagación de la enfermedad estás tres *cantidades umbrales*  $R_0$ ,  $\sigma$  y  $R$  son iguales, ya que toda la población son individuos susceptibles. El *número reproductivo básico* se calcula al inicio de la propagación de la enfermedad y el *número de contactos* y el *número de reemplazos* se pueden determinar en cualquier instante de tiempo.

El número de reemplazos  $R$  es el número real de casos secundarios de un infección típica, de modo que después que la enfermedad ha invadido la población y toda la población deja de ser susceptible,  $R$  es siempre menor que el número de reproducción básico  $R_0$ . Después de la propagación de la enfermedad la fracción de individuos susceptibles es menor que 1, por lo que no todos los contactos adecuados resultan ser un nuevo caso. Así, el número de reemplazos  $R$  es siempre menor que el número de contacto después de la propagación. Con todo lo anterior tenemos que

$$R_0 \geq \sigma \geq R,$$

donde  $\sigma > R$ , después de la propagación de la enfermedad y  $R_0 = \sigma$ .

## 4.6. *Cantidades umbrales en modelos endémicos*

En esta sección calcularemos las cantidades umbrales de un modelo endémico. Las ecuaciones diferenciales que modelan enfermedades endémicas con dinámica poblacional, es decir, que contempla los nacimientos y defunciones de dicha población viene dada por.

$$\begin{cases} S' = -\beta SI + \mu N - \mu S, & S_0 = S(0), \\ I' = \beta SI - \gamma I - \mu I, & I_0 = I(0), \\ R' = \gamma I - \mu R, & R_0 = R(0), \end{cases} \quad (4.1)$$

donde  $\beta SI$  es la tasa de perdida y ganancia de individuos susceptibles,  $\mu N$  es la tasa de nacimientos los cuales pertenecen a la clase de susceptibles,  $\mu S$  es la tasa de mortalidad de los individuos susceptibles,  $\gamma I$  es la tasa de recuperación o abandono de la clase infecciosa,  $\mu I$  es la tasa de mortalidad de individuos infecciosos y  $\mu R$  es la tasa de mortalidad de los individuos recuperados. Al igual que en los modelos anteriores la población total esta dada por  $N = S(t) + I(t) + R(t)$ .

Como podemos obtener la clase de los recuperados en cualquier intervalo de tiempo mediante la ecuación  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ , entonces el sistema de ecuaciones 4.1 se reduce a dos ecuaciones diferenciales las cuales dividimos por la contante  $N$  que es el total de la población, así obtenemos el nuevo sistema

$$\begin{cases} s' = -\beta si + \mu - \mu s, & s(0) = s_0, \\ i' = \beta si - (\gamma - \mu)i, & i(0) = i_0. \end{cases} \quad (4.2)$$

Al igual que en el modelo SIR para obtener el número reproductivo básico se analizará la ecuación que representa a la clase de individuos infecciosos.

- Si  $i' > 0$  en el instante de tiempo  $t = 0$ , entonces  $i'(0) = (\beta s_0 - \gamma - \mu)i_0 > 0$ , si  $s_0 > \frac{\gamma + \mu}{\beta}$  puesto que  $i_0 > 0$ .
- Si  $i' < 0$  en el instante de tiempo  $t = 0$ , entonces  $i'(0) = (\beta s_0 - \gamma - \mu)i_0 < 0$ , si  $s_0 < \frac{\gamma + \mu}{\beta}$  puesto que  $i_0 > 0$ .

De lo anterior podemos concluir que:

- $\frac{\beta}{\gamma + \mu}s_0 > 1$ , indica que habrá un brote epidémico.
- $\frac{\beta}{\gamma + \mu}s_0 < 1$ , indica que no habrá un brote epidémico.

Pero puesto que no ocurre una nueva clase de susceptibles e infecciosos después de la propagación de la enfermedad, entonces podemos omitir a  $s_0$  y el *número de contactos* es igual al *número reproductivo básico*, así

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

El *número de reemplazos* es  $R = \sigma S(t)$ .

## 4.7. *La gran plaga en Eyam*

En esta sección se calcularán las cantidades umbrales de la peste bubónica que afectó a la población de Eyam en Inglaterra durante el período de 1665 - 1666.

El inicio de la peste bubónica en la población de Eyam fue debido a la ropa que estaba infestada de pulgas, las cuales son portadoras de la enfermedad. La población de Eyam al comienzo de la plaga era de 350 personas de los cuales solo sobrevivieron 83 personas. En un acto

de nobleza y sacrificio la población de Eyam convencidos por las autoridades eclesiásticas del pueblo decidieron poner a toda la población en cuarentena sellando la población para que la epidemia no se propagara a los pueblos vecinos, una consecuencia de esta decisión es que al cerrar la población de Eyam fue que la tasa de infección se incrementó debido a que la población de humanos, ratas y pulgas se encontraban en un entorno cerrado donde unos y otros interactuaban [2].

Raggett(1982) arrojó los siguientes resultados para la población de susceptibles e infecciosos en la plaga de Eyam.

La población de susceptibles es de  $S_0 = 254$ , los individuos infectados son  $I_0 = 7$  y  $S_\infty = 83$  pues este último es el número de personas que sobrevivieron a la epidemia.

En base a estos datos calcularemos las cantidades umbrales.

Iniciaremos calculando el *número reproductivo básico*, el cual como mencionamos anteriormente es  $R_0 = \frac{\beta}{\gamma} S_0$ , comenzaremos calculando  $\frac{\beta}{\gamma}$  utilizando la ecuación 3.15, así obtenemos que

$$\frac{\beta}{\gamma} = \frac{\ln\left(\frac{254}{83}\right)}{254-83} = 6 \cdot 54 \times 10^{-3}.$$

Por tanto obtenemos que

$$R_0 = 6 \cdot 54 \times 10^{-3} \times 254 = 1 \cdot 66$$

y de lo anterior obtenemos que el *número de contactos* es

$$\sigma = 6 \cdot 54 \times 10^{-3}.$$

Ahora en base a la ecuación 3.17 calcularemos el número máximo de infecciosos, para ello obtenemos que  $\frac{\gamma}{\beta} \approx 153$ . Entonces

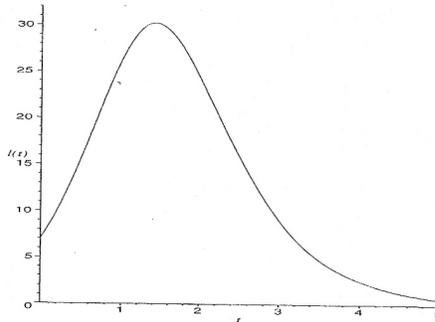


Figura 4.1: Gráfica de los individuos infecciosos.

$$I_{max} = (254 + 7) + 153 \ln \left( \frac{153}{254} \right) - 153 \approx 30 \cdot 44.$$

Puesto que el período infeccioso fue de aproximadamente 11 días. Entonces obtenemos que  $\gamma \approx 2 \cdot 73$  y  $\beta \approx 0 \cdot 0178$ .

Los datos de la plaga en Eyam no permiten hacer predicciones para el modelo clásico pues una desventaja es que nuestro modelo considera la transmisión de la enfermedad de forma directa, es decir, de persona a persona pero en el caso de la plaga en Eyam la transmisión de la enfermedad es por vectores, es decir, la enfermedad la transmite la pulga de rata, por ello los resultados arrojados no necesariamente son reales.

En la *figura 4.1* podemos observar que el número máximo de individuos infecciosos se alcanza en aproximadamente 30, la *figura 4.2* es la gráfica de los individuos susceptibles y en la *figura 4.3* se muestra el plano fase (S,I).

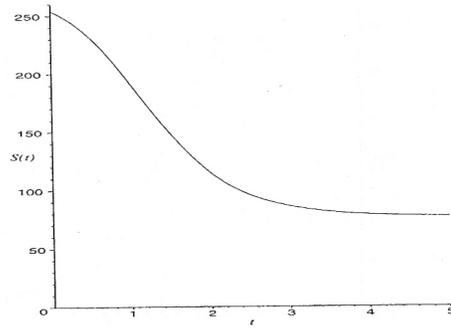


Figura 4.2: Gráfica de los individuos susceptibles.

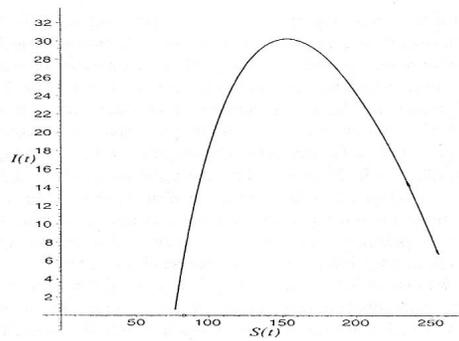


Figura 4.3: Plano fase de susceptibles e infecciosos.



# Capítulo 5

---

---

## *Modelos de influenza*

---

### 5.1. *Introducción*

La *influenza* o gripe es una enfermedad infecciosa de aves y mamíferos causada por un tipo de virus ARN de la familia de los *Orthomyxoviridae*. En los seres humanos afecta a las vías respiratorias y algunos de los síntomas son: fiebre, dolor de garganta, dolor de cabeza, debilidad, tos, etc. La *influenza* se transmite de un individuo infectado a otro individuo susceptible a través de la saliva, secreciones nasales y bronquiales. Se sabe que el virus de influenza es más resistente en un medio ambiente seco y frío, pues conserva su capacidad infectiva por más días.

El virus de la gripe comprende cinco géneros:

- Influenza virus A: aves, humanos, caninos, equinos, porcinos, focas, ballenas.
- Influenza virus B: humanos.

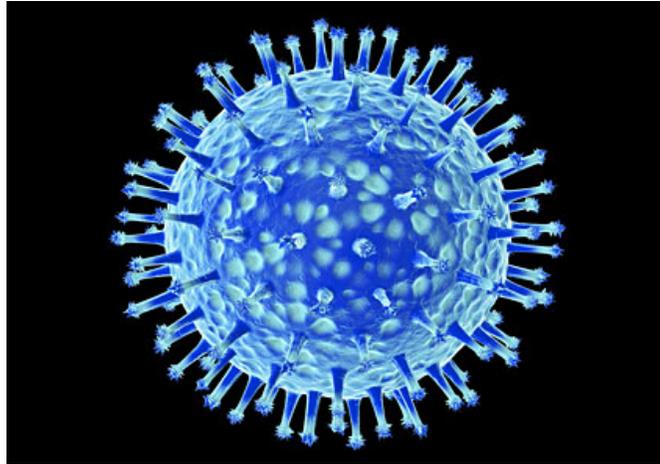


Figura 5.1: Virus de influenza.

- Influenza virus C: humanos y porcinos.
- Isavirus.
- Thogotovirus.

De estos solo los tres primeros son los causantes de la influenza, los cuales se clasifican según el tipo del virus gripal, lugar de origen, número de cepas, año de aislamiento y subtipo según su estructura H/N que son las proteínas que se encuentran en la superficie del virus *Hemagglutinina* (H) y *Neuraminidasa* (N). Todos los virus de influenza contienen hemagglutinina y neuraminidasa, pero la estructura de las proteínas difiere de cepa a cepa debido a una rápida mutación genética en el genoma viral. Las cepas del virus de influenza tipo A tienen asignadas una nomenclatura basada en la estructura *H-Número* y *N-Número* según que variantes de estas dos proteínas contienen (*figura 5.2*). Entenderemos por **cepa** al conjunto de microorganismos ya sean bacterias o virus, que se desarrollan a partir de una colonia inicial que comparten ciertas características fisiológicas, bioquímicas, genéticas, patológicas que los diferencian de otras cepas.

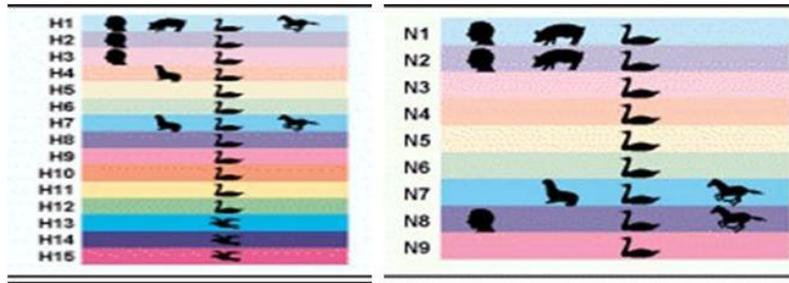


Figura 5.2: Subtipos de la influenza tipo A.

Los virus del tipo A son los patógenos más agresivos, aunque este tipo de virus es exclusivo de las aves, estos pueden provocar nuevas cepas que pueden ser transmitidas de humano a humano, la cual provocaría una epidemia o pandemia, pues debido a que el tipo de virus es ARN este tiene una alta tasa de mutación además de los rearrreglos genéticos que se hacen. En la influenza del tipo A existen 13 subtipos de aves, 3 humanos, 2 porcinos y 2 equinos como se observa en la *figura 5.2*

Los hospederos naturales de la influenza son las aves acuáticas, pues las aves acuáticas son el reservorio natural de todos los subtipos del virus de influenza pero algunos subtipos se han establecido en otras especies; H1 y H3 en cerdos, H3 y H7 en caballos y recientemente el subtipo equino H3 se ha establecido en perros en Norte América. Cada año 5 mil millones de aves silvestres migran desde Norteamérica a América central y del sur y un número similar de aves viajan de Europa oriental a África. Existen modelos de propagación de influenza que se encargan de estudiar los patrones de migración de las aves a pesar de lo complejo que esto es, pues la migración de las aves depende de cada especie. En este tipo de modelos se divide a la población de aves en residentes y migratorias y estas a su vez en aves susceptibles e infecciosas [23].

Durante el siglo XX se produjeron tres pandemias de influenza [3].

- Gripe española (1918-1919) AH1N1 la cual provocó aproximadamente 40 millones de muertes.

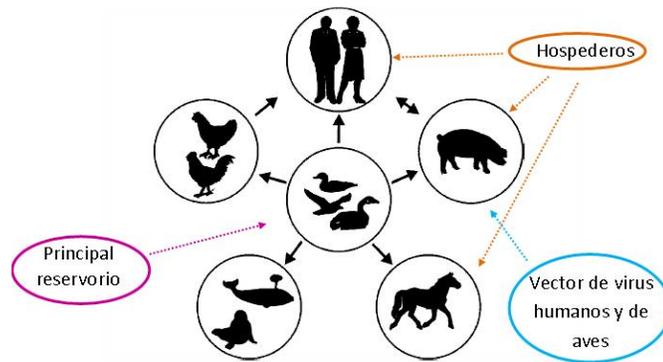


Figura 5.3: Hospederos naturales de la influenza.

- Gripe asiática (1957-1958) AH2N2 que provocó 2 millones de muertes.
- Gripe de Hong Kong (1968-1969) AH3N3 que provocó 1 millón de muertes.

La primer pandemia de influenza del siglo XXI tuvo sus orígenes en América del Norte, un trabajo interesante de esta pandemia podemos encontrarlo en los trabajos de Castillo Chávez [12], donde se trata de explicar las tres olas o brotes que hubo en México mediante modelos que incorporen aspectos como el transporte, medidas de salud pública y la vacunación donde se tomó en cuenta las limitaciones en el número total de vacunas. Un modelo de influenza donde se proponen estrategias de vacunación cuando la oferta es limitada, es decir, cuando existe un impacto en la difusión de la enfermedad por el acceso limitado a las dosis del medicamento es presentado por Sunmi Lee [16].

La gripe es la causante de más muertes que otras enfermedades respiratorias, las epidemias estacionales causan 500 mil muertes anuales en todo el planeta aun cuando existen vacunas para la gripe estacional [3]; la muerte puede ser causada por la infección viral primaria donde esta puede ser suficientemente virulenta para ser fatal, o la muerte puede resultar de una infección bacteriana secundaria.

En las siguientes secciones se hablará de modelos epidemiológicos de influenza: modelos básicos y modelos básicos endémicos. Se hablará de la inmunidad, inmunidad cruzada, los períodos de cuarentena y la estructura de edades como defensa en los brotes de epidemias de influenza. Los modelos que se presentarán a continuación son modelos de una sola cepa, aunque cabe destacar que existen trabajos donde se construyen modelos de influenza con dos cepas que incorporan la inmunidad cruzada y la vacunación [20], [21]. Nosotros solo nos limitaremos al estudio de los modelos de influenza con una sola cepa.

## 5.2. *Modelo básico de influenza*

Como las epidemias de influenza permanecen por un período corto, en el siguiente modelo no se contemplarán los nacimientos y muertes naturales. Se utilizará como base los modelos tipo SIR los cuales se analizaron en el *capítulo 3* pero se añadirán individuos latentes y asintomáticos. En esta enfermedad hay un período de incubación entre la infección y la aparición de síntomas, así también puede existir un período asintomático en el cual los individuos infectados no presentan aún síntoma alguno, es decir, en el modelo se contempla individuos Susceptibles (S), Latentes (L), Infecciosos (I), Asintomáticos (A) e individuos Recuperados (R).

### 5.2.1. *Hipótesis del modelo*

El modelo de influenza supone lo siguiente [3].

- Existe una pequeña cantidad de individuos infecciosos al cual denotaremos como  $I_0$ .

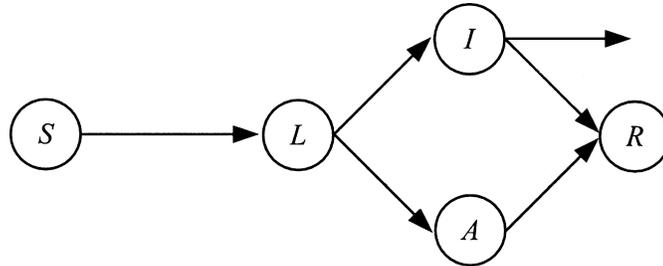


Figura 5.4: Diagrama del modelo de influenza [3].

- El número de contactos por unidad de tiempo es una constante  $\beta$ .
- Los individuos latentes no son infecciosos.
- Un número de los individuos latentes  $\rho$  pasa a la clase de infectados con una tasa  $\kappa$  y el resto van a la clase de asintomáticos con la misma tasa  $\kappa$ .
- Los individuos infecciosos abandonan la clase de infecciosos a una tasa  $\alpha$  con un número  $\gamma$  de individuos recuperados que pertenecen a la clase de recuperación y el resto muere por la infección.
- Los individuos asintomáticos tienen una infecciosidad reducida a una tasa  $\delta$  y van a la clase de recuperación con una tasa  $\eta$ .

### 5.2.2. Ecuaciones diferenciales del modelo

En base a lo anterior y utilizando el *diagrama 5.4* del modelo de influenza obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones para el modelo básico de influenza.

$$\begin{cases} S' = -S\beta(I + \delta A), & S(0) = S_0, \\ L' = S\beta(I + \delta A) - \kappa L, & L(0) = 0, \\ I' = \rho\kappa L - \alpha I, & I(0) = I_0, \end{cases} \quad (5.1)$$

$$\begin{cases} A' = \kappa L(1 - \rho) - \eta A, & A(0) = 0, \\ R' = \gamma\alpha I + \eta A, & R(0) = 0, \\ N' = -(1 - \gamma)\alpha I, & N(0) = S_0 + I_0. \end{cases}$$

Al igual que en los otros modelos podemos calcular a la clase de recuperación utilizando el hecho de que  $N = S + L + I + A + R$ .

Ahora calcularemos el *número reproductivo básico* analizando las ecuaciones diferenciales de la clase latente, infecciosa y asintomática. Así

$$L' = S\beta(I + \delta A) - \kappa L = 0,$$

$$I' = \rho\kappa L - \alpha I = 0,$$

$$A' = \kappa L(1 - \rho) - \eta A = 0.$$

Entonces

$$\kappa L = S\beta(I + \delta A) \dots(1),$$

$$I = \frac{\rho\kappa L}{\alpha} \dots(2),$$

$$A = \frac{\kappa L(1-\rho)}{\eta} \dots(3).$$

Sustituyendo (2) y (3) en (1) obtenemos que

$$\kappa L = S\beta \left( \frac{\rho \kappa L}{\alpha} + \frac{\delta \kappa L(1-\rho)}{\eta} \right).$$

Eliminado  $\kappa L$ , y utilizando la condición inicial  $S(0) = S_0$  obtenemos que el número reproductivo básico  $R_0$  es

$$R_0 = S_0 \beta \left( \frac{\rho}{\alpha} + \frac{\delta(1-\rho)}{\eta} \right). \quad (5.2)$$

Si el número reproductivo básico  $R_0 > 1$  el número de infecciosos aumenta y si  $R_0 < 1$  el número de infecciosos disminuirá.

Otro método para calcular  $R_0$  es el siguiente:

En el *capítulo 4* se definió al número reproductivo básico como el número promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo durante su período infeccioso. En modelo por compartimentos podemos calcular el número reproductivo básico con el siguiente resultado  $K = FV^{-1}$ , donde  $F$  y  $V$  son matrices de  $n \times n$ , donde  $F = \frac{\partial \mathfrak{F}_i}{\partial x_j}$  y  $V = \frac{\partial \mathfrak{V}_i}{\partial x_j}$ .

Donde  $\mathfrak{F}_i$  denota la tasa de infecciones secundarias en el  $i$ -ésimo compartimento y  $\mathfrak{V}_i$  denota la tasa de progresión de la enfermedad, muerte y recuperación de el  $i$ -ésimo compartimento.

Así podemos escribir de la siguiente manera a los modelos por compartimentos.

$$x'_i = \mathfrak{F}_i - \mathfrak{V}_i, \quad i = \overline{\{1, n\}}, \quad (5.3)$$

donde  $i$  representa el número de compartimentos de la enfermedad. Donde la entrada  $(i, j)$  de la matriz  $K$  es el número esperado de infecciones secundarias en el  $i$ -ésimo compartimento producidas por un individuo infectado en el  $j$ -ésimo compartimento en un medio ambiente homogéneo [3], es por esto que en base a estos cálculos podemos encontrar el número reproductivo básico.

Con lo anterior obtenemos que

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \beta S(I + \delta A) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad y \quad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} \kappa L \\ -\rho \kappa L + \alpha I \\ -(1 - \rho)\kappa L + \eta A \end{pmatrix}.$$

Utilizando las condiciones iniciales del sistema de ecuaciones 5.1 tenemos que

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta S_0 & \beta \delta S_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad y \quad V = \begin{pmatrix} \kappa & 0 & 0 \\ -\rho \kappa & \alpha & 0 \\ -(1 - \rho)\kappa & 0 & \eta \end{pmatrix}$$

y, por lo tanto,  $V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\kappa} & 0 & 0 \\ \frac{\rho}{\alpha} & \frac{1}{\alpha} & 0 \\ \frac{(1-\rho)}{\eta} & 0 & \frac{1}{\eta} \end{pmatrix}.$

De todo lo anterior obtenemos que

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \beta S_0 & \beta \delta S_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\kappa} & 0 & 0 \\ \frac{\rho}{\alpha} & \frac{1}{\alpha} & 0 \\ \frac{(1-\rho)}{\eta} & 0 & \frac{1}{\eta} \end{pmatrix}.$$

Por tanto tenemos que

$$K = \begin{pmatrix} \beta S_0 \left( \frac{\rho}{\alpha} + \frac{\delta(1-\rho)}{\eta} \right) & \frac{\beta S_0}{\alpha} & \frac{\beta S_0 \delta}{\eta} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.4)$$

Así obtenemos que

$$R_0 = \beta S_0 \left( \frac{\rho}{\alpha} + \frac{\delta(1-\rho)}{\eta} \right). \quad (5.5)$$

Una interpretación biológica del número reproductivo básico es que si se introduce un individuo latente a una población de susceptibles  $S_0$  llega a ser infeccioso con una probabilidad  $\rho$  y causa  $\frac{\beta S_0}{\alpha}$  infecciones durante un periodo infeccioso  $\frac{1}{\alpha}$  ó es asintomático con una probabilidad de  $1 - \rho$  y causa  $\frac{\beta S_0 \delta}{\eta}$  infecciones durante un periodo asintomático  $\eta$ .

### 5.3. Modelo básico endémico de influenza

Las enfermedades endémicas son las enfermedades que permanecen todo el tiempo en determinada zona geográfica por ello este tipo de modelos debe de contemplar los nacimientos y muertes naturales en dicha población. En el *capítulo 4* se presentó un modelo endémico del tipo SIR. El siguiente modelo a presentar se le añadirá una nueva clase la Cuarentena (Q), es decir, para este modelo contemplaremos a los individuos Susceptibles (S), Infecciosos (I), los individuos que se encuentran en período de Cuarentena (Q) y los individuos Recuperados (R), por tanto tenemos un modelo SIQR.

#### 5.3.1. Cuarentena

El *período de cuarentena* es el tiempo en que se mantienen aislados los individuos que se encuentran o provienen de un lugar donde existe un brote epidémico.

La introducción de períodos de cuarentena en un modelo epidemiológico, permite considerar o tomar en cuenta a los individuos infectados que pueden ser aislados de la población para tener un control de la enfermedad.

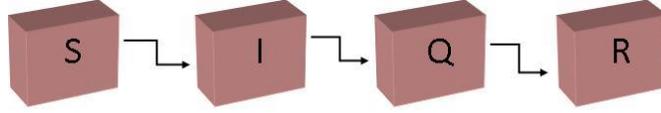


Figura 5.5: Diagrama del modelo de influenza endémico.

### 5.3.2. Ecuaciones diferenciales del modelo

En base al *diagrama 5.5* las ecuaciones diferenciales que modelan a una enfermedad endémica de influenza son

$$\left\{ \begin{array}{ll} S' = -\frac{\beta SI}{N-Q} + \mu N - \mu S, & S(0) = N - I_0, \\ I' = \frac{\beta SI}{N-Q} - \gamma I - \mu I, & I(0) = I_0, \\ Q' = \gamma I - \mu Q - \delta Q, & Q(0) = 0, \\ R' = \delta Q - \mu R, & R(0) = 0, \end{array} \right. \quad (5.6)$$

donde  $\mu N$  indica la tasa de nacimientos,  $\mu S$  la tasa de mortalidad,  $\gamma I$  indica la tasa de recuperación o abandono de la clase infecciosa,  $\delta Q$  indica la tasa de la clase de Cuarentena,  $\beta$  indica la tasa de transmisión,  $\frac{1}{N-Q}$  es la proporción de individuos infecciosos, y la población total esta determinada por  $N = S + I + Q + R$  [3].

## 5.4. Estructura de edades

Como hemos visto en los modelos más sencillos de influenza y en general los modelos tipo SIR y SIRS clasifican a la población dependiendo

de la etapa en la cual se encuentren en una enfermedad. Susceptibles, infecciosos, recuperados, latentes, asintomáticos. Pero existen modelos más avanzados, como los modelos que incorporan un control en los individuos como lo es el tratamiento antiviral, la hospitalización [15]; modelos no espaciales endémicos, modelos espaciales simples y modelos espaciales con retraso [17]; modelos que incluyen la estructura de la población tales como ubicación espacial o la edad. La edad es una de las características más importantes dentro de un modelo de enfermedades infecciosas, pues las personas con edades diferentes pueden tener diferentes capacidades de supervivencia.

Las enfermedades pueden tener distintas tasas de infección y mortalidad en diferentes grupos de edades. Cada grupo de personas que pertenecen a distintas clases de edades tienen comportamientos o actividades diferentes y el clasificarlos de acuerdo a ello es importante para tener una prevención y control de muchas enfermedades infecciosas, pues las personas más jóvenes tienden a ser más activas y tener más interacción con otros miembros de la población que las personas más grandes y esto favorece la transmisión de las enfermedades. Por ejemplo, las enfermedades como el sarampión, rubéola y la varicela se transmiten principalmente por contacto entre los niños con edades similares.

Esto nos indica que en los modelos de transmisión de la enfermedad se debe de considerar la edad de la persona, es decir, tener una estructura de edades es necesaria para permitir que las tasas de contacto entre miembros de la población dependan de las edades de ambos miembros, pues un modelo de este tipo nos permite hacer un estudio de transmisión de la enfermedad dentro de la población a la que realmente afecta.

## 5.5. *Inmunidad e inmunidad cruzada*

El *sistema inmune* es el conjunto de células y moléculas que actúan de manera conjunta y coordinadamente defienden al organismo de las agresiones externas causadas por microorganismos y de las internas causadas por células o moléculas nocivas originadas por el envejecimiento,

degeneración maligna, trauma o procesos metabólicos [24], su función es esencial para la vida y permite que los seres vivos preserven su integridad.

*La inmunidad* describe un estado donde el individuo posee las suficientes defensas para poder enfrentar o evitar infecciones o enfermedades.

Existen dos tipos de respuesta inmune: *Innata* o natural y *Adaptativa* o adquirida. La inmunidad *innata* se ejerce contra todos los microorganismos patógenos desde el primer contacto con ellos. Si no se llega a controlar al agresor el sistema inmune inicia una serie de procesos adicionales conocidos como inmunidad *adaptativa* que requiere un periodo de 7 a 10 días una vez que se da el primer contacto con un agente extraño. La inmunidad adquirida permite una respuesta inmunitaria mayor donde se establece la memoria inmunológica que permite que cada patógeno sea recordado por un antígeno característico y propio de ese patógeno.

La inmunidad adquirida se clasifica en artificial y natural y estas a su vez se dividen en activas y pasivas.

La *inmunidad pasiva natural* es el proceso de defensa que se logra contra determinado agente patógeno mediante el empleo de anticuerpos protectores producidos en un organismo. Este mecanismo explica las defensas que obtiene el recién nacido debido a que recibe los anticuerpos de la madre por la placenta, calostro y la leche materna.

La *inmunidad activa natural* es aquella que se desarrolla en el curso de una enfermedad infecciosa. Este tipo de inmunidad explica la resistencia que se adquiere contra ciertas enfermedades infecciosas, especialmente las producidas por virus, pues una vez que se sufre de alguna enfermedad por virus no se vuelven a presentar en la vida del individuo.

La *inmunidad pasiva artificial* es una inmunización a corto plazo inducida por la transferencia de anticuerpos, por ejemplo, los sueros, plasma, etc.

La *inmunidad activa artificial* puede ser inducida por una vacuna, una sustancia que contiene un antígeno. En la *figura 5.6* podemos observar la

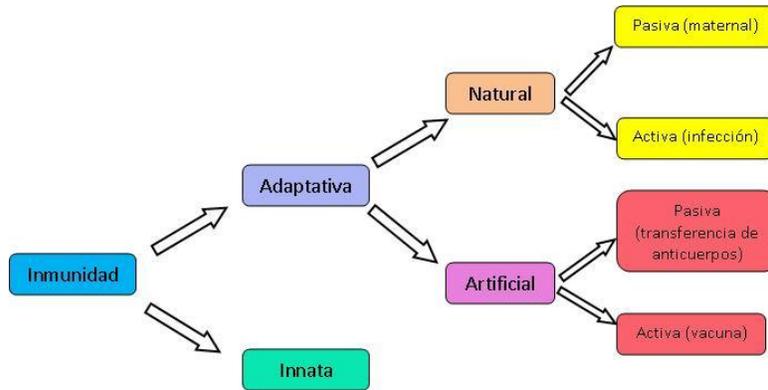


Figura 5.6: Clasificación de la inmunidad.

clasificación que se hizo de la inmunidad.

Como se mencionó en el *capítulo 2* la **inmunidad cruzada** es el efecto secundario que produce una vacuna diseñada para un virus al provocar la producción de anticuerpos contra otros virus muy semejantes a aquellos para los que fue diseñada.

Por todo lo anterior es importante que se puedan introducir en los modelos epidemiológicos la inmunidad que posee un individuo, pues así el modelo será más realista y certero. Por ello en la siguiente sección se presentará un modelo básico de influenza donde se introduce la inmunidad que pueden poseer los miembros de una población como consecuencia de la aplicación de vacunas.

## 5.6. Modelo básico de influenza con vacunación

Para combatir las epidemias anuales de influenza estacional se diseñan campañas de vacunación las cuales se aplican antes de la temporada de

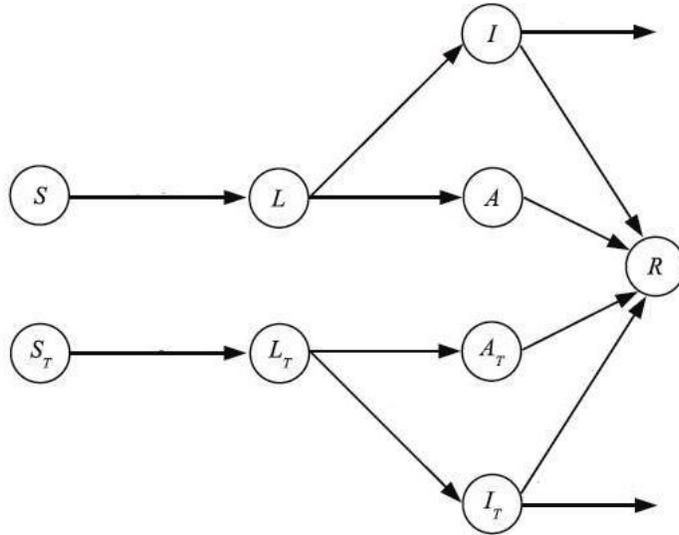


Figura 5.7: Diagrama del modelo de influenza con vacunación [3].

gripe a las personas más susceptibles, para ello se agrega la vacunación al modelo básico de influenza presentado en la *sección 5.2*, con esto debemos de suponer que al vacunar a una población se reduce el riesgo de una epidemia, pues se reduce el número de infecciones en caso de que existiera un contacto con un miembro de la población infectado, además de que los individuos vacunados que lleguen a desarrollar una infección son menos propensos a transmitir la enfermedad y su recuperación sería más rápida que las personas que no se encuentren vacunadas. Es por ello la importancia de tener campañas de vacunación para la población.

### 5.6.1. Hipótesis del modelo

A continuación se presentará un modelo básico de influenza donde se introduce los aspectos de vacunación. Para ello además de las hipótesis que se hicieron en el modelo básico de influenza en la *sección 5.2* se supondrá lo siguiente [3].

- Una fracción  $\mu$  de la población es vacunada antes de un brote de una enfermedad y los miembros de la población vacunados tienen una susceptibilidad a la infección reducida por un factor  $\sigma_S$ .
- Hay un decrecimiento  $\sigma_I$  y  $\sigma_A$  respectivamente en la infectividad  $I_T$  y  $A_T$ , se supone que  $\sigma_I < 1$  y  $\sigma_A < 1$
- La fracción de salida de  $L_T$ ,  $I_T$  y  $A_T$  son  $\kappa_T$ ,  $\alpha_T$  y  $\eta_T$  respectivamente, se supone que  $\kappa \leq \kappa_T$ ,  $\alpha \leq \alpha_T$  y  $\eta \leq \eta_T$ .
- La fracción de miembros recuperados de la enfermedad cuando salen de la clase  $I$  y  $I_T$  son  $\gamma$  y  $\gamma_T$ , y se supone que  $\gamma \leq \gamma_T$ .
- La vacunación disminuye la fracción de los miembros latentes que desarrollarán síntomas por un factor  $\tau$ , con  $0 \leq \tau < 1$ .

### 5.6.2. Ecuaciones diferenciales del modelo

Con todo lo anterior y en base al *diagrama 5.7* obtenemos el siguiente modelo con vacunación.

En lo que sigue  $S_T$  representa la clase de los susceptibles tratados,  $L_T$  la clase de latentes tratados,  $I_T$  infecciosos tratados y  $A_T$  la clase de los asintomáticos tratados. Para simplificación en la notación se introducirá  $M = I + \delta A + \sigma_I I_T + \delta \sigma_A A_T$ .

$$\begin{aligned}
 S' &= -\beta SM, \\
 S'_T &= -\beta \sigma_S S_T M, \\
 L' &= \beta SM - \kappa L, \\
 L'_T &= \beta \sigma_S S_T M - \kappa_T L_T, \\
 I' &= \rho \kappa L - \alpha I,
 \end{aligned} \tag{5.7}$$

$$\begin{aligned}
 I_T' &= \tau\rho\kappa_T L_T - \alpha_T I_T, \\
 A' &= \kappa L(1 - \rho) - \eta A, \\
 A_T' &= \kappa_T L_T(1 - \rho\tau) - \eta_T A_T, \\
 R' &= \gamma\alpha I + \gamma_T\alpha_T I_T + \eta A + \eta_T A_T, \\
 N' &= -(1 - \gamma)\alpha I - (1 - \gamma_T)\alpha_T I_T,
 \end{aligned}$$

con las siguientes condiciones iniciales  $S(0) = (1 - \mu)S_0$ ,  $S_T(0) = \mu S_0$ ,  $I(0) = I_0$ ,  $N(0) = S_0 + I_0$ ,  $L(0) = 0$ ,  $L_T(0) = 0$ ,  $I_T(0) = 0$ ,  $A(0) = 0$ ,  $A_T(0) = 0$ , correspondiente al tratamiento pre-epidemia de una fracción  $\mu$  de la población.

Puesto que parte de la población ha sido vacunada y como la infección ha empezado en una población que no es totalmente susceptible, entonces hablaremos del *número de control de la reproducción* en lugar del número reproductivo básico y lo denotaremos como  $R_c$ , donde

$$R_c = R_u + R_v. \quad (5.8)$$

Denotaremos a  $R_u$  como el número reproductivo de la población sin vacunación y a  $R_v$  como el número reproductivo de la población con vacunación.

Puesto que  $R_u$  corresponde al número reproductivo de la población sin vacunación entonces tenemos que

$$R_u = S(0)\beta\left(\frac{\rho}{\alpha} + \frac{\delta(1 - \rho)}{\eta}\right), \quad (5.9)$$

con base a los cálculos realizados en la sección 5.2, ahora utilizando las condiciones iniciales tenemos que  $S(0) = (1 - \mu)S_0$ , se sigue que

$$R_u = (1 - \mu)S_0\beta\left(\frac{\rho}{\alpha} + \frac{\delta(1 - \rho)}{\eta}\right). \quad (5.10)$$

Al analizar las ecuaciones que representan a la clase de los latentes tratados, los infecciosos tratados y los asintomáticos tratados obtenemos que

$$R_v = \mu\sigma_S S_0 \beta \left( \frac{\rho\tau\sigma_I}{\alpha_T} + \frac{\delta(1-\rho\tau)\sigma_A}{\eta_T} \right), \quad (5.11)$$

donde como ya se menciono  $R_v$  es el número reproductivo básico de la población vacunada.

Pues al hacer un análisis similar al que se hizo en la *sección 5.2* para encontrar el número reproductivo básico vemos que de las ecuaciones

$$\begin{aligned} L'_T &= \beta\sigma_S S_T M - \kappa_T L_T = 0, \\ I'_T &= \tau\rho\kappa_T L_T - \alpha_T I_T = 0, \end{aligned} \quad (5.12)$$

$$A'_T = \kappa_T L_T (1 - \rho\tau) - \eta_T A_T = 0,$$

y utilizando las condiciones iniciales, obtenemos que

$$\kappa_T L_T = S_T(0)\beta\sigma_S M \dots(1),$$

$$I_T = \frac{\tau\rho\kappa_T L_T}{\alpha_T} \dots(2),$$

$$A_T = \frac{\kappa_T L_T (1 - \rho\tau)}{\eta_T} \dots(3),$$

donde  $M = I + \delta A + \sigma_I I_T + \delta\sigma_A A_T$ , pero en este caso nuestro interés esta en  $M = \sigma_I I_T + \delta\sigma_A A_T$  y  $S_T(0) = \mu S_0$ , pues solo se está calculando la población vacunada.

Sustituyendo (2) y (3) en (1) obtenemos que

$$\kappa_T L_T = \mu\sigma_S S_0 \beta \left( \frac{\rho\tau\sigma_I \kappa_T L_T}{\alpha_T} + \frac{\delta(1-\rho\tau)\sigma_A \kappa_T L_T}{\eta_T} \right),$$

Eliminado  $\kappa_T L_T$ , obtenemos que el número reproductivo de la población vacunada es

$$R_v = \mu \sigma_S S_0 \beta \left( \frac{\rho \tau \sigma_I}{\alpha_T} + \frac{\delta(1 - \rho \tau) \sigma_A}{\eta_T} \right). \quad (5.13)$$

Ahora calcularemos el número reproductivo de la población vacunada y el número reproductivo de la población sin vacunación haciendo uso del método alternativo de la *sección 5.2*. Iniciaremos calculando el número reproductivo para la población sin vacunación, para ello obtenemos que

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \beta S(I + \delta A + \sigma_I I_T + \delta \sigma_A A_T) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad y \quad \mathfrak{V} = \begin{pmatrix} \kappa L \\ -\rho \kappa L + \alpha I \\ -(1 - \rho) \kappa L + \eta A \end{pmatrix}.$$

Utilizando las condiciones iniciales del sistema de ecuaciones 5.7, donde  $S(0) = (1 - \mu)S_0$  y  $L(0) = A(0) = L_T(0) = I_T(0) = A_T(0) = 0$  tenemos que

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta(1 - \mu)S_0 & \beta\delta(1 - \mu)S_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad y \quad V = \begin{pmatrix} \kappa & 0 & 0 \\ -\rho \kappa & \alpha & 0 \\ -(1 - \rho) \kappa & 0 & \eta \end{pmatrix}.$$

Calculamos  $V^{-1}$  y obtenemos  $V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\kappa} & 0 & 0 \\ \frac{\rho}{\alpha} & \frac{1}{\alpha} & 0 \\ \frac{(1-\rho)}{\eta} & 0 & \frac{1}{\eta} \end{pmatrix}.$

De todo lo anterior obtenemos que

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \beta(1 - \mu)S_0 & \beta\delta(1 - \mu)S_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\kappa} & 0 & 0 \\ \frac{\rho}{\alpha} & \frac{1}{\alpha} & 0 \\ \frac{(1-\rho)}{\eta} & 0 & \frac{1}{\eta} \end{pmatrix}.$$

Por tanto tenemos que

$$K = \begin{pmatrix} (1-\mu)\beta S_0 \left( \frac{\rho}{\alpha} + \frac{\delta(1-\rho)}{\eta} \right) & \frac{(1-\mu)\beta S_0}{\alpha} & \frac{(1-\mu)\beta S_0 \delta}{\eta} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.14)$$

Así obtenemos que

$$R_u = (1-\mu)\beta S_0 \left( \frac{\rho}{\alpha} + \frac{\delta(1-\rho)}{\eta} \right), \quad (5.15)$$

es el número reproductivo de la población sin vacunación.

A continuación calcularemos el número reproductivo de la población vacunada, para ello obtenemos que

$$\mathfrak{F} = \begin{pmatrix} \beta\sigma_S S_T (I + \delta A + \sigma_I I_T + \delta\sigma_A A_T) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad y$$

$$\mathfrak{V} = \begin{pmatrix} \kappa_T L_T \\ -\tau\rho\kappa_T L_T + \alpha_T I_T \\ -(1-\rho\tau)\kappa_T L_T + \eta_T A_T \end{pmatrix}.$$

Utilizando las condiciones iniciales del sistema de ecuaciones 5.7, donde  $S_T(0) = \mu S_0$  y  $L(0) = A(0) = L_T(0) = I_T(0) = A_T(0) = 0$  tenemos que

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta\sigma_S \mu S_0 \sigma_I & \beta\sigma_S \mu S_0 \delta \sigma_A \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad y$$

$$V = \begin{pmatrix} \kappa_T & 0 & 0 \\ -\tau\rho\kappa_T & \alpha_T & 0 \\ -(1-\rho\tau)\kappa_T & 0 & \eta_T \end{pmatrix}.$$

Calculamos  $V^{-1}$  y obtenemos  $V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\kappa_T} & 0 & 0 \\ \frac{\tau\rho}{\alpha_T} & \frac{1}{\alpha_T} & 0 \\ \frac{(1-\rho\tau)}{\eta_T} & 0 & \frac{1}{\eta_T} \end{pmatrix}$ .

De todo lo anterior obtenemos que

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \beta\sigma_S\mu S_0\sigma_I & \beta\sigma_S\mu S_0\delta\sigma_A \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\kappa_T} & 0 & 0 \\ \frac{\tau\rho}{\alpha_T} & \frac{1}{\alpha_T} & 0 \\ \frac{(1-\rho\tau)}{\eta_T} & 0 & \frac{1}{\eta_T} \end{pmatrix}.$$

Por tanto tenemos que

$$K = \begin{pmatrix} \mu\beta S_0\sigma_S \left( \frac{\sigma_I\tau\rho}{\alpha_T} + \frac{\delta\sigma_A(1-\rho\tau)}{\eta_T} \right) & \frac{\mu\beta S_0\sigma_S\sigma_I}{\alpha_T} & \frac{\mu\beta S_0\delta\sigma_S\sigma_A}{\eta_T} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.16)$$

Así obtenemos que

$$R_v = \mu\beta S_0\sigma_S \left( \frac{\sigma_I\tau\rho}{\alpha_T} + \frac{\delta\sigma_A(1-\rho\tau)}{\eta_T} \right), \quad (5.17)$$

es el número reproductivo para la población vacunada.

Con todo lo anterior concluimos el análisis de los modelos básicos, modelos básicos endémicos y modelos básicos con vacunación de influenza.



## *Capítulo 6*

---

---

### *Conclusiones*

---

Las enfermedades tienen un gran impacto en la demografía de la población humana, pues las enfermedades son las causantes de muchas muertes en todo el planeta, por ello la modelación se ha vuelto una herramienta muy importante en el estudio de la propagación de las infecciones.

La difusión de las enfermedades depende de muchos factores y por ello el hacer un modelo matemático de las enfermedades puede ser un proceso algo complejo, pues se deben de contemplar aspectos sociales, ambientales, y sobre todo aspectos como la inmunidad, períodos de cuarentena, campañas de vacunación, y el dividir a la población en secciones que representan la etapa en la cual se encuentren durante la difusión de una enfermedad, es decir, si se encuentran en la etapa de susceptibilidad, infecciosa o de recuperación y modelos más especializados que contemplan períodos de latencia, etapas donde el individuo se encuentre asintomático a la enfermedad, etc. Por ello el tener y conocer la información adecuada nos permitirá construir un modelo matemático que será utilizado para la detención, prevención, tratamiento y control de las enfermedades infec-

ciosas.

Por ello en esta tesis se estudiaron diversos modelos epidemiológicos de enfermedades virales, pues el objetivo principal de esta tesis es entender como se construyen y se usan los modelos epidemiológicos, y por ello se analizaron a detalle cada uno de los modelos presentados.

Se inició con la construcción de un modelo utilizando como base la interacción entre especies; el modelo Lotka -Volterra, mediante analogías se consideró al hospedero como la presa y al agente causante de la enfermedad como el depredador, y como pudimos darnos cuenta el considerar el modelo presa-depredador como un modelo de epidemias no es un buen esquema de modelación pues este modelo no contempla muchos aspectos que son básicos y esenciales en la dinámica de transmisión de una enfermedad, es decir, este modelo tiene muchas limitaciones (*ver sección 3.2*)

Por ello se tuvo que considerar modelos más complejos como lo son los modelos tipo SIR y SIRS, los cuales son modelos por compartimentos, es decir, el proceso que describen los modelos SIR y SIRS pueden descomponerse en varias etapas y se puede construir un modelo describiendo las interacciones entre las distintas etapas, en este caso la población a estudiar se divide en susceptibles, infecciosos y recuperados, este tipo de modelos resultan ser un mejor esquema de modelación pues al construir las ecuaciones para estos modelos y al hacer el análisis cualitativo correspondiente nos dimos cuenta de que este tipo de modelos están mejor apegados a la dinámica de una enfermedad infecciosa y en el caso de los modelos tipo SIRS son aún un mejor esquema pues este tipo de modelos permite la pérdida de la inmunidad, lo cual sucede en la realidad. Este aspecto es una deficiencia de los modelos tipo SIR pues en ellos no se contempla la pérdida de la inmunidad.

Posteriormente al pasar al estudio de modelos más complejos se tuvieron que contemplar nuevos aspectos como el introducir períodos de cuarentena o el introducir nuevas clases de individuos como lo son los latentes y asintomáticos, los cuales permiten construir y tener un mejor modelo para las enfermedades.

Por todo lo anterior es importante el tener la información adecuada, pues al hacer una mejor clasificación de las etapas de la enfermedad y el considerar la información esencial en la dinámica de difusión de la enfermedad nos permitirá tener un mejor modelo matemático que nos permita hacer buenas predicciones de los procesos de difusión de una enfermedad. Pues los modelos matemáticos son la herramienta práctica más efectiva que nos permite contestar preguntas acerca de qué medidas de control son las más adecuadas. Los modelos matemáticos también tienen sus limitaciones que deben de ser tomadas en cuenta, pues algunos fenómenos no pueden ser expresados del todo bien mediante el uso de las ecuaciones diferenciales por ello el modelador debe de tomar en cuenta todos los aspectos que rodeen su problema.



---

---

## Bibliografía

---

- [1] Borrelli L. Robert y Coleman Courtney S., *Ecuaciones diferenciales: Una perspectiva de modelación*, Oxford University Press 2002.
- [2] Brauer Fred y Castillo Chávez Carlos, *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*, Springer - Verlag 2001.
- [3] Brauer Fred, Van den Driessche Pauline y Wu Jianhong , *Mathematical Epidemiology*, Springer - Verlag 2008.
- [4] Braun Martin, *Differential Equations and Their Applications*, Springer - Verlag 1993, Fourth Edition.
- [5] Daley D. J. y Gani J., *Epidemic Modelling: An Introduction*, Cambridge Studies in Mathematical Biology, Cambridge University Press 1999.
- [6] Diekmann O. y Heesterbeek J.A.P., *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, John Wiley y Sons, Ltd 2000.
- [7] Edelstein Keshet Leah, *Mathematical Models in Biology*, SIAM, Classics in Applied Mathematics 2005.
- [8] Elsgoltz L., *Ecuaciones diferenciales y cálculo variacional*, Editorial MIR MOSCU 1969.
- [9] Fraguera Collar Andrés , *Notas de Seminario de Tesis*, Primavera 2010; FCFM, BUAP.

- 
- [10] Guerrero Sánchez W. Fermín, *Notas de Ecuaciones Diferenciales II*, Primavera 2010; FCFM, BUAP.
- [11] Haberman Richard, *Mathematical Models: Mechanical Vibrations, Population Dynamics and Traffic Flow*, SIAM, Classics in Applied Mathematics 1998.
- [12] Herrera Valdez Marco Arieli, Cruz Aponte Maytee y Castillo Chávez Carlos, *Multiple outbreaks for the same pandemic: Local transportation and social distancing explain the different waves of A-H1N1PDM cases observed in México during 2009*, Mathematical Biosciences and Engineering, vol. 8  $N_0 \cdot 1$  Enero 2011.
- [13] Hethcote Herbert W., *The Mathematics of Infectious Diseases*, SIAM, Society for Industrial and Applied Mathematics; vol.42  $N_0 \cdot 4$  2000.
- [14] Hethcote Herbert W. y Van den Driessche Pauline. *Two SIS epidemiologic models with delays*, Journal of Mathematical Biology, Springer - Verlag 2000.
- [15] Lee Sunmi, Chowell Gerardo y Castillo Chávez Carlos, *Optimal control of influenza pandemics: The role of antiviral treatment and isolation*, Article Noviembre 2009.
- [16] Lee Sunmi, Morales Romarie, y Castillo Chávez Carlos, *A note on the use of influenza vaccination strategies when supply is limited*, Mathematical Biosciences and Engineering, vol. 8  $N_0 \cdot 1$  Enero 2011.
- [17] Li Tong, Li Yi y Hethcote Herbert W., *Periodic traveling waves in SIRS endemic models*, Mathematical and Computer Modelling 2009.
- [18] Murray J. D., *Mathematical Biology I: An Introduction*, Springer - Verlag 1993, Third Edition.
- [19] Murray J. D., *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, Springer - Verlag 1993, Third Edition.
- [20] Nuño M., Chowell G., Wang X. y Castillo Chávez Carlos, *On the role of cross - immunity and vaccines on the survival of less fit flu - strains*, Theoretical Population Biology, Febrero 2006.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [21] Nuño M., Feng Z., Martcheva M. y Castillo Chávez C., *Dynamics of two - strain influenza with isolation and partial cross - immunity*, SIAM, vol.65  $N_0 \cdot 3$  2005.
- [22] Perko Lawrence, *Differential Equations and Dynamical Systems*, Springer - Verlag 2001, Third Edition.
- [23] Ríos Soto Karen R., Song Baojun y Castillo Chávez Carlos, *Epidemic spread of influenza viruses: The impact of transient populations on diseases dynamics*, Mathematical Biosciences and Engineering, vol. 8  $N_0 \cdot 1$  Enero 2011.
- [24] Rojas Montoya William, *Inmunología*, Corporación para investigaciones biológicas CIB, Décima tercera edición 2004 .
- [25] Sánchez Garduño Faustino, *Matemáticas y Química: Una Mirada a la Cinética Química desde la Matemática*, Centro de Investigación en Matemática - Sociedad Matemática Mexicana, 2004.
- [26] Sánchez Garduño Faustino, Miramontes Pedro y Gutiérrez Sánchez José Luis, *Clásicos de la Biología Matemática*, Siglo XXI, Primera edición 2002.
- [27] Xia Yingcun y Ma Stefan, *Mathematical Understanding of Infectious Disease Dynamics*, Lecture Notes Series, Institute for Mathematical Sciences, vol.16 2009.

### Referencias de internet

- [28] <http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Florentinoviruela.JPG>.
- [29] <http://ije.oxfordjournals.org/content/30/4/696.full>.
- [30] <http://www.york.ac.uk/depts/maths/histstat/people/mckendrick.gif>.
- [31] <http://www.epidemiologia.vet.ulpgc.es>.