

DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

Evaluado y acreditado por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU). *Resolución N° 1178/11. Calificación "B".*

**Estudio de las condiciones para la
recurrencia del dengue en el Noroeste
Argentino**

Trabajo de tesis para optar por el título de Doctor en Ciencia y Tecnología de la Universidad
Nacional de General Sarmiento

Autor: Javier Armando Gutierrez

Director: Juan Pablo Aparicio
Co-Director: Karina Fabiana Laneri

Fecha: 27 de Marzo de 2018

DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

Evaluado y acreditado por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU). Resolución N° 1178/11. Calificación "B".

FORMULARIO "E" TESIS DE POSGRADO

Niveles de acceso al documento autorizados por el autor

El autor de la tesis puede elegir entre las siguientes posibilidades para autorizar a la UNGS a difundir el contenido de la tesis: c

- a) *Liberar el contenido de la tesis para acceso público.*
- b) *Liberar el contenido de la tesis solamente a la comunidad universitaria de la UNGS:*
- c) *Retener el contenido de la tesis por motivos de patentes, publicación y/o derechos de autor por un lapso de cinco años.*

- a. Título completo del trabajo de Tesis: **Estudio de las condiciones para la recurrencia del dengue en el Noroeste Argentino.**
- b. Presentado por: **Gutierrez, Javier Armando**
- c. E-mail del autor: **g.javier.ar@gmail.com**
- d. Estudiante del Posgrado: **Doctorado en Ciencias y Tecnología**
- e. Institución o Instituciones que dictaron el Posgrado: **Instituto de Ciencias, Universidad Nacional de General Sarmiento**
- f. Para recibir el título de:
 - a) Grado académico que se obtiene: **Doctor**
 - b) Nombre del grado académico: **Doctor en Ciencias y Tecnología**
- g. Fecha de la defensa: **27 / 03 / 2018**
- h. Director de la Tesis: **Aparicio, Juan Pablo & Laneri, Karina Fabiana**
- i. Tutor de la Tesis: **Romanelli, Lilia**
- j. Colaboradores con el trabajo de Tesis: **-**
- k. Descripción física del trabajo de Tesis (cantidad total de páginas, imágenes, planos, videos, archivos digitales, etc.): **139 páginas (incluidos el formulario E), 57 imágenes, 10 tablas y un archivo digital (códigos de programación) en el servidor github. <https://github.com/javoxa/tesis>**
- l. Alcance geográfico y/o temporal de la Tesis: **El alcance geográfico de la presente tesis es internacional mientras se investigue la aplicación del modelo S.I.R en distintas enfermedades.**

DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

Evaluado y acreditado por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU). *Resolución N° 1178/11. Calificación "B"*.

- m. Temas tratados en la Tesis: Modelo S.I.R determinista y estocástico, transmisión periódica, ajuste de parámetros, metapoblaciones, mapa logístico.
- n. Resumen en español: Diversas enfermedades no endémicas transmitidas por vectores como es el caso del dengue en el Noroeste Argentino, presentan gran variabilidad interanual en el tamaño de sus epidemias. Tomando como referencia la serie temporal de casos de dengue para el departamento de Orán Provincia de Salta entre los años 2009-2016, se estudiaron los distintos ingredientes que se deben incluir en un modelo matemático para poder reproducir el patrón observado de casos. En una primera etapa se estudió el efecto de la inclusión de la estacionalidad en el término de transmisión y el agregado de casos importados en un modelo determinístico tipo Susceptible-Infectado-Recuperado (S.I.R). Para una temporada se vio que ambos factores son necesarios para reproducir parcialmente el patrón de casos de dengue observado en Orán. Extendiendo la formulación de campo medio con integrales de Volterra, se calculó el número reproductivo efectivo R^* , un parámetro que permite monitorear probabilidad de producirse una epidemia en el tiempo. Dado el bajo número de casos observado, el enfoque determinístico no resultó adecuado para reproducir la variabilidad interanual de las epidemias. Luego, mediante un enfoque estocástico y la inclusión de la estacionalidad y el flujo de casos importados en la transmisión, se logró reproducir cualitativamente la variabilidad interanual observada en los casos de dengue. Sin embargo la primer epidemia siempre resulto mayor que las subsiguientes, patrón que se rompe con la inclusión de la espacialidad. Se estudió un modelo metapoblacional que permitió reproducir mejor aún la variabilidad de las epidemias de dengue observadas en Orán. Introduciendo una nueva definición para el cálculo del número reproductivo efectivo a tasa de transmisión constante, se obtuvo un valor de parámetro que es capaz de explicar la probabilidad de ocurrencia de las epidemias en sistemas espacialmente explícitos. Finalmente mediante un ejemplo sencillo se estudió el efecto de sincronización que se produciría teniendo en cuenta la movilidad de agentes entre parches de la metapoblación.
- o. Resumen en portugués: Várias doenças não endêmicas transmitidas por vetores, como a dengue no noroeste argentino, apresentam grande variabilidade interanual no tamanho de suas epidemias. Tomando como referência a série temporal de casos de dengue para o departamento da Província Oran de Salta entre os anos 2009-2016, os diferentes ingredientes que deveriam ser incluídos em um modelo matemático foram estudados para reproduzir o padrão de casos observado. Em uma primeira etapa, estudou-se o efeito da inclusão da sazonalidade no termo da transmissão e a adição de casos importados em um modelo determinista de infecção susceptível-infectada-Recuperada (S.I.R.). Por uma temporada, verificou-se que ambos os fatores são necessários para reproduzir parcialmente o padrão de casos de dengue observados em Oran. Extendendo a formulação de campo médio com integrais de Volterra, o número reprodutivo efetivo R^* foi calculado, um parâmetro que permite monitorar a probabilidade de ocorrência de uma epidemia ao longo do tempo. Dado o baixo número de casos observados, a abordagem determinista não foi adequada para reproduzir a variabilidade interanual das epidemias. Então, através de uma abordagem estocástica e da inclusão da sazonalidade e do fluxo de casos importados na transmissão, a variabilidade interanual observada em casos de dengue foi reproduzida qualitativamente. No entanto, a primeira epidemia é sempre maior do que a subsequente, um padrão que rompe com a inclusão da espacialidade. Estudamos um modelo de metapopulação que nos permitiu reproduzir melhor a variabilidade das epidemias de dengue observadas em Oran. Apresentando uma nova definição para o cálculo do número reprodutivo efetivo a taxa de transmissão constante, obteve-se um valor de parâmetro capaz de explicar a probabilidade de ocorrência de epidemias em sistemas espacialmente explícitos. Finalmente, por meio de um exemplo simples, o efeito de sincronização que ocorreria levando em consideração a mobilidade de agentes entre remendos de metapopulação foi estudado.

DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

Evaluado y acreditado por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU). *Resolución N° 1178/11. Calificación "B"*.

p. Summary: Several non-endemic vector borne diseases, such as dengue in Northwest Argentina, show high interannual variability in epidemic size. Inspired on the time series of dengue cases for Oran Department in Salta Province between 2009-2016, we studied different ingredients that should be included in a mathematical model to reproduce the observed pattern of cases.

We included in first the seasonality in the transmission as well as in imported cases in a Susceptible-Infected-Recovered deterministic model (S.I.R.). For a given season we found that both factors are necessary to partially reproduce the pattern of dengue cases observed in Orán. Extending the mean field formulation with Volterra integrals, we determined the effective reproductive number R^* , a parameter that allows to monitor the probability of an epidemic occurring over time. Given the low number of observed cases, the deterministic approach was not appropriate to reproduce the interannual epidemic variability. Therefore, with a stochastic approach and the inclusion of seasonality as well as the flow of imported cases in transmission, the interannual variability observed in cases of dengue was qualitatively reproduced. However, the first epidemic was always greater than the following one, a pattern that can be broken if space is considered into the model. For instance a metapopulation model was built to better reproduce dengue epidemics variability. Introducing a new definition for the effective reproductive number at constant transmission rate, we were able to explain the probability of occurrence of epidemics in our spatially explicit model. Finally, by means of a simple example, we studied the synchronization effect that would occur if we take into account the agents mobility between metapopulation patches.

q. Aprobado por:
Dr. Fernando Momo
Dr. Leonardo Saravia
Dr. Hernán Solari

Firma y aclaración de la firma del Presidente del Jurado:

Firma del autor de la tesis:

DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

Evaluado y acreditado por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU). Resolución N° 1178/11. Calificación "B".

Estudio de las condiciones para la recurrencia del dengue en el Noroeste Argentino

Publicaciones:

Gutierrez, J. A. & Aparicio, J. P. *Quasi-deterministic population dynamics in stochastic coupled maps*. Journal of Biological System 2015 23:supp01, S151-S162.

Gutierrez, J. A & Morales-Butler, E. J. The effect of rain seasonality and migration on the emergence of dengue in the Northwestern Argentina. Technical Reports 2016. MTBI-13-10M. <https://mtbi.asu.edu/tech-report-2016>

Aportes Originales:

En el Capítulo 2 se desarrolla un ajuste de parámetros a un modelo de incidencia para dengue en la ciudad de Orán y alrededores. Mediante el cálculo del Select Score, un parámetro que permite comparar diversos modelos ajustados a una misma serie temporal, se concluye la importancia de la introducción de los casos importados a los modelos propuestos. A partir de las series de tiempo de casos reportados de dengue para la ciudad de Orán, se observa una gran diferencia en los tamaños de epidemia que ocurren en los diferentes años, donde las epidemias del 2009 y 2016 reportan hasta 10 veces más de casos que en los años intermedios (2010-2012).

En el Capítulo 3 haciendo uso del número reproductivo efectivo en un modelo S.I.R, se encuentran las diferentes condiciones que deben existir para explicar la existencia de las variabilidad en los casos reportados. La estacionalidad permite que la población de susceptibles no se extinga rápidamente, y el flujo de casos importados permite la recurrencia de los diferentes brotes epidémicos.

Finalmente en el Capítulo 4 se demuestra que la introducción de la estructura espacial como una metapoblación permite una mayor variabilidad en los tamaños de epidemias similar al patrón observado. Para obtener una variabilidad de tamaños de epidemias como las observadas en los casos de dengue, es necesario considerar la estacionalidad, el flujo de casos importados y la estructura espacial. El marco desarrollado prevé una comprensión de los mecanismos básicos que determinan la dinámica del dengue en situaciones no endémicas como las observadas en el norte de la provincia de Salta y por lo tanto permitirían desarrollar mejores medidas de prevención.

Agradecimientos



Y a todos aquellos que también me ayudaron y no los nombro en la imagen, y no, no está al revés. ¿ Por qué el norte es arriba y el sur abajo? Si nunca me cuestionara las cosas, creo que nunca hubiese estudiado Ciencias.

Índice

1	El modelo S.I.R	3
1.1	Introducción al modelo S.I.R	3
1.1.1	Transmisión	4
1.2	Modelo S.I.R con demografía	6
1.2.1	Oscilaciones en el modelo S.I.R	7
1.2.2	Oscilaciones autosostenidas en el modelo S.I.R por efectos de perturbaciones periódicas	11
1.3	Modelo S.I.R tipo Volterra	16
1.3.1	El modelo S.I.R en forma integral	16
1.3.2	Reconstrucción del S.I.R tipo E.D.O	20
1.4	El número reproductivo básico en el modelo S.I.R tipo Volterra	22
1.4.1	Tamaño final de la epidemia	25
1.5	Conclusiones del Capítulo	27
2	Un modelo de incidencia de dengue para el Noroeste Argentino	29
2.1	El dengue en la ciudad de Orán y alrededores	30
2.2	Realización de un modelo de para el dengue en Orán	36
2.2.1	Modelado de la Incidencia	39
2.2.2	Modelado de los casos importados	41
2.3	Ajuste de parámetros por cuadrados mínimos	42
2.3.1	Análisis de los ajustes	46
2.4	Conclusiones del Capítulo	47
3	Las epidemias en un modelo S.I.R y los casos importados	49
3.1	Introducción a la estocasticidad en el modelo S.I.R	49
3.1.1	El modelo S.I.R como un proceso de Poisson	50
3.1.2	Oscilaciones autosostenidas en el modelo S.I.R por efecto de la estocasticidad	53
3.2	La definición de epidemia	55
3.3	Epidemias en un modelo S.I.R determinista	57

3.4	Epidemias en un modelo S.I.R estocástico	60
3.4.1	S.I.R estocástico con casos importados	66
3.5	Epidemias en un modelo S.I.R estocástico con estacionalidad	71
3.5.1	Estacionalidad tipo sinusoidal	78
3.6	Conclusiones del Capítulo	81
4	El modelo S.I.R estocástico y las metapoblaciones	83
4.1	El modelo de metapoblación	83
4.2	El modelo S.I.R en una metapoblación	85
4.2.1	Metapoblación con agentes distribuidos homogéneamente	87
4.2.2	Metapoblación con agentes distribuidos en forma aleatoria	91
4.2.3	Análisis de los modelos espaciales sin movilidad	93
4.3	Modelo con movilidad: Dispersión de agentes en una metapoblación	95
4.3.1	Modelo de mapa acoplados	96
4.3.2	Demografía y dispersión estocástica	97
4.3.3	Simulaciones de los modelos de demografía y dispersión	98
4.3.4	Análisis de los mapas acoplados	101
	Referencias	106
A		113
A.1	Linealización de sistemas no autónomos	113
A.1.1	Teorema de Floquet	114
A.2	Definiciones y cálculos en el modelo S.I.R tipo Volterra	114
A.2.1	Función acumulada y de supervivencia	114
A.2.2	Tasa de fallo	115
A.2.3	Puntos de equilibrio en S.I.R tipo Volterra	116
A.3	Teoremas Utilizados	119
A.3.1	Teorema 1	119
A.3.2	Teorema fundamental del cálculo	120

Lista de Figuras

1.1	Esquema de un modelo S.I.R. Las flechas indican las transiciones de una población de N agentes entre los diferentes estados: Susceptible (S), Infectado (I) y Recuperado (R). Las transiciones se realizan a tasa β y γ .	3
1.2	Transición de una población de N agentes entre los diferentes estados: Susceptible (S), Infectado (I) y Recuperado (R), cuando se considera la demografía en el sistema. La tasa de transmisión es β , γ es la tasa de remoción de los infectados, Λ y μ son las tasas de nacimientos y muerte respectivamente.	7
1.3	En la región de negro, no existen oscilaciones amortiguadas. En la barra de la derecha, se aprecia la escala de grises para los valores R_0	10
1.4	Acotando los valores de x e y , con una resolución de 16 bits para la escala de grises, pueden apreciarse mejor los cambios de valores de R_0	10
1.5	Modelo S.I.R con demografía. Una oscilación amortiguada (línea a trazos) para parámetros $\beta = 520$ infectados/año, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/70$ años, $N = 1$. En el caso de $\beta(t) = 520(1 + \cos(\frac{2\pi t}{52\gamma}))$ infectados/año (línea solida), manteniendo $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/70$ años y $N = 1$, la incidencia al principio decrece en forma monótona hasta llegar a 0, posteriormente vuelve a tomar valores distintos de cero.	14
1.6	Utilizando los mismos valores de parámetros que en la Figura 1.5, en una escala mas adecuada para apreciar que la oscilación amortiguada llega a un valor distinto de cero (línea punteada). La línea sólida para estacionalidad tiende a ser cero, pero no llega exactamente a ese valor, por tal motivo la población de infectados no se extingue.	15
1.7	Modelo S.I.R con demografía. Una oscilación amortiguada (línea a trazos) para parámetros $\beta = 2.2$ infectados/semana epidemiológica, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/10$ semana epidemiológica, $N = 1000$. En el caso de $\beta(t) = 2.2(1 + \cos(\frac{2\pi t}{52\gamma}))$ (línea solida), manteniendo $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/10$ semana epidemiológica, $N = 1000$. Para este conjunto de parámetros se obtienen oscilaciones autosostenidas.	15

1.8	Balance de $S(t)$. Destacando que $S(0)\bar{F}_N + I(0)\bar{F}_N + R(0)\bar{F}_N = N\bar{F}_N$.	17
1.9	Balance de $I(t)$	18
1.10	Balance de $R(t)$	19
1.11	Tamaño final de epidemia vs $\frac{S_\infty}{N}$. Línea punteada corresponde a un valor de $R_0 = 0.25$, la línea a trozos es para $R_0 = 10$. Las líneas solidas, de arriba para abajo, se corresponden a valores de $R_0 = \{0.5, 1, 2, 5\}$	26
1.12	La línea inferior (punto-rama) corresponde a $R_0 = 0.25$. La línea a trozos es para $R_0 = 4$ y los susceptibles se extinguen rápidamente. Las líneas sólidas, se corresponden a valores de $R_0 = \{3, 2, 1, 0.5\}$	27
2.1	El nivel de riesgo esta representado por los puntos de color rojo (alto), naranja (medio alto), amarillo (medio bajo) y verde (bajo). Mapa de Riesgo de Dengue 2017 extraído de [18].	32
2.2	Ubicación geográfica de la ciudad de Orán, en la provincia de Salta. La ciudad de Orán esta conectada a través de la Ruta Nacional 50 con el paso fronterizo de Aguas Blancas y está ubicada a una distancia de 46 Km de dicho paso. Orán es la ciudad mas poblada de la zona con 82413 habitantes (censo 2010). Mapa extraído de iOS Map 2017 [31].	33
2.3	A la izquierda (a) casos reportados (confirmados + sospechosos) para el departamento de Orán desde el año 2010 hasta la semana epidemiológica 156 (año 2013). Los datos incluyen las localidades de Pichanal, Hipolito Yrigoyen, Ingenio Tabacal, Colonia Santa Rosa y Aguas Blancas. Datos provistos por el Ministerio de Salud de la Nación . A la derecha (b) casos reportados (confirmados + sospechosos) para las epidemias de 2009 (línea sólida) y de 2015-2016 (línea a trazos) para la provincia de Salta. La series correspondiente a la ciudad de Orán empieza a partir de la semana epidemiológica 1, cuando ese empezó a contabilizar los casos.	34
2.4	Datos climatológicos de la ciudad de Orán, a la izquierda están los niveles promedio de precipitación mensual de los últimos 20 años. A la derecha la línea sólida es la temperatura media, los valores promedios máximos y mínimos son los de líneas a trazos. Datos del Servicio Metereológico Nacional	35
2.5	Casos de dengue reportados para el año 2012.	35
2.6	Ajuste del modelo al caso 1. Rojo punteado: Incidencia del 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado línea de pizca es la banda de confianza.	43
2.7	Ajuste del modelo al caso 2. Rojo punteado: Incidencia del año 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado con la línea es el intervalo de confianza.	44

2.8	Ajuste del modelo al caso 3. Rojo punteado: Incidencia del año 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado con la línea es el intervalo de confianza.	45
2.9	Ajuste del modelo al caso 4. Rojo punteado: Incidencia del año 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado con la línea es el intervalo de confianza.	46
3.1	S.I.R determinista (línea a trazos) y estocástico (línea sólida). Utilizando los parámetros $1/\gamma = 15$ días, $1/\mu = 80$ años, $R_0 = 15$, $N_{eq} = 2000000$.	54
3.2	Comportamiento luego de los transientes del modelo S.I.R determinista (línea a trazos) y estocástico (línea sólida). Iguales parámetros a la Figura anterior.	55
3.3	Existen dos crecimientos abruptos en la cantidad de casos reportados, y ambos cumplen con la segunda definición de una epidemia. Haciendo uso de la primer definición de epidemia, el comienzo de la epidemia sería en Octubre.	56
3.4	Simulaciones estocásticas realizadas con el modelo (3.32-3.35) . Si bien se ven algunas diferencias cuantitativas en los valores de incidencia, en forma cualitativa no hay diferencias entre las corridas con los mismos parámetros. Los valores de parámetros son: $R_0 \approx 4.4$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica , $1/\mu = 60$ años. Utilizando las condiciones iniciales $N(0) = 90000$, $I(0) = 10$, $R(0) = N(0) - S(0) - I(0)$ Para $S(0) = 0.8N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.6N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.4N(0)$ línea a trazos.	62
3.5	Simulaciones representativas del modelo S.I.R estocástico. Se utilizan los parámetros $R_0 \approx 4.4$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica , $1/\mu = 60$ años. Utilizando las condiciones iniciales $N(0) = 90000$, $I(0) = 10$, $R(0) = N(0) - S(0) - I(0)$ Para $S(0) = 0.8N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.6N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.4N(0)$ línea a trazos.	62
3.6	a) Fracción de casos acumulados. b) Fracción de susceptibles sobrevivientes a la epidemia (cota inferior). Fracción para casos acumulados vs tiempo, para $S(0) = 0.8N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.6N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.4N(0)$ línea a trazos. Cada curva puede ser caracterizada con una pendiente hasta que llega al valor de equilibrio, y mientras mayor es la pendiente, mas grande será la epidemia. Esto último está acorde con la segunda definición de epidemia. . .	63

- 3.7 En la gráfica se utilizan los parámetros $R^* = \frac{S(0)}{N(0)} * 4.4$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años. Utilizando las condiciones iniciales $N(0) = 90000$, $I(0) = 10$, $R(0) = N(0) - S(0) - I(0)$. Para $S(0) = 0.2N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.15N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.1N(0)$ línea a trazos. Los casos reportados se extinguen rápidamente para estas últimas condiciones. Simulaciones representativas de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas. 64
- 3.8 Casos acumulados para $S(0) = 0.2N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.15N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.1N(0)$ línea a trazos. El resto de los parámetros corresponden a los de la Figura 3.7. 65
- 3.9 Simulación estocástica del modelo S.I.R con casos importados. Un brote epidémico al principio de la serie y posteriormente se produce una epidemia de gran tamaño alrededor de la semana 300. Se utilizaron los parámetros $R^*(0) = 1.1$, $N(0) = 90000$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica y $1/\mu = 60$ años. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas. 68
- 3.10 Haciendo uso del mismo conjunto de parámetros del la Figura 3.9, el valor del número reproductivo efectivo crece en forma sostenida hasta llegar a un valor aproximado de 1.2, en el cual se produce el pico máximo de casos reportados. 68
- 3.11 Haciendo uso del mismo conjunto de parámetros del la Figura 3.9, el valor del número reproductivo efectivo fluctúa en valores cercanos a 1. Cada vez que $R^* > 1$ por efecto de la estocasticidad puede o no ocurrir una epidemia, pero la epidemia siempre ocurre cada vez que se cumple dicha condición. Simulaciones representativas de diferentes corridas, entre las cuales no se observan diferencias significativas. 69
- 3.12 Se realiza la simulación haciendo uso del mismo conjunto de parámetros del la Figura 3.5, para $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas. 70
- 3.13 a) Número reproductivo efectivo. b) Incidencia acumulada. Se realiza la simulación haciendo uso del mismo conjunto de parámetros del la Figura 3.5, para $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$ 70
- 3.14 Se realiza la simulación haciendo uso del mismo conjunto de parámetros de la Figura 3.12, para $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$. Se aprecia que la primer epidemia tiene un tamaño menor a 3.12. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas. 73

3.15 El número reproductivo efectivo disminuye en forma abrupta durante la primer epidemia, posteriormente desciende hasta mantenerse en forma sostenida en un valor aproximado de 2.77. Siendo $R_0 = 4.4$, la obtención de $\frac{S(t)}{N(t)}$ es directa por definición de R^* viéndose que la población de susceptibles no se extinguen en el tiempo. 74

3.16 La cantidad de casos acumulados crece en forma abrupta durante la primer epidemia, los siguientes incrementos son menores y aproximadamente del mismo orden. Se tiene un valor de $\frac{S(\infty)}{N(\infty)} \approx 0.63$ 75

3.17 Los casos reportados que son de valor igual a diez corresponden a los casos por flujo externo. Por efecto de la estocasticidad no ocurre transmisión en la población de susceptibles en algunos períodos de tiempo, y solo se observan los casos reportados por flujo externo. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas. 76

3.18 El número reproductivo efectivo (a) y la incidencia acumulada (b) para el conjunto de valores de parámetros $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.2$, $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años y $N(0) = 90000$. Si bien es una sola simulación, en diferentes corridas no existen cambios significativos. 76

3.19 $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.2$, $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $N(0) = 90000$ y $T = 12$ semanas epidemiológicas. Simulación representativa de diferentes corridas, entre las cuales no se observan diferencias significativas. 77

3.20 El número reproductivo efectivo (a) y la incidencia acumulada (b) para el conjunto de valores de parámetros $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.2$, $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años y $N(0) = 90000$. Si bien es una sola simulación, en diferentes corridas no existen cambios significativos. 78

3.21 Transmisión sinusoidal. $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $\phi = -\frac{\pi}{2}$ y $T = 52$ semanas epidemiológicas. 79

3.22 $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T] y $T = 52$ semanas epidemiológicas. Línea sólida $\phi = -\frac{\pi}{2}$, línea a trazos $\phi = -\frac{\pi}{2}$. Simulaciones representativas de diferentes corridas, entre las cuales no se observan diferencias significativas. . 80

3.23 a) Gráfica de $R^*(t)$ para una estacionalidad $\cos(\frac{2\pi}{T}t)$ con parámetros $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T] y $T = 52$ semanas epidemiológicas. Línea sólida $\phi = \frac{\pi}{2}$ y línea a trazos $\phi = -\frac{\pi}{2}$. El panel b) se gráfica $R^*(t)$ con estacionalidad $\cos(\frac{2\pi}{T}t)$, usando los parámetros $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 52$, y $\phi = -\frac{\pi}{2}$ en línea sólida. La línea a trazos es el valor medio cuadrático de $R^*(t)$, se observa que luego de tomar un valor mayor a uno, decae hasta 0.4 y no vuelve a tomar valores mayores a uno. 81

- 4.1 Esquema de modelo metapoblacional. La sub-población $n_{(i,j)}$ está conectada únicamente con sus vecinos cercanos, las conexiones en diagonal no se consideran. 84
- 4.2 En la izquierda (a) incidencia total para un modelo de campo medio utilizando las ecuaciones (3.42 - 3.45). En la derecha (b) la incidencia para el total de parches utilizando las ecuaciones (4.2-4.5). Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas corridas estocásticas entre las cuales no se observan grandes diferencias. 87
- 4.3 En la izquierda (a) el número reproductivo efectivo para el modelo de campo medio (ecuaciones 3.42 - 3.45). En la derecha (b) número reproductivo efectivo para el total de parches. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Inf/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas simulaciones estocásticas entre las cuales no se observan diferencias apreciables. 88
- 4.4 Número reproductivo efectivo global para la Figura 4.2 (b) calculado con la ecuación 4.9 (puntos azul) y calculado con la ecuación 4.7. Para poder visualizar mejor los valores, se hizo la gráfica con puntos. 89
- 4.5 A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global en línea a trazos, la línea sólida es para el valor $\frac{S(t)}{N(t)} \frac{\beta_0}{\gamma + \mu}$. Donde $S(t)$ y $N(t)$ son las poblaciones de susceptibles y de agentes del total de parches. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas corridas estocásticas entre los que se ven diferencias cualitativas. 90
- 4.6 En la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. En la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.25$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas corridas estocásticas entre las que no se ven diferencias cualitativas. 91
- 4.7 A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. 92

4.8 A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.25$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. 93

4.9 A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Simulación para un modelo en donde a cada parche se lo conecta con los vecinos cercanos y con uno al azar. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. 95

4.10 Dinámica local y global en un anillo de 100 parches para alta dispersión ($D = 0.5$). La población total (puntos negros) presenta algunas oscilaciones intermitentes. La población local (puntos blancos) de un parche al azar muestra las grandes fluctuaciones en el rango $(0, K)$. Las líneas sólidas son los valores que tendrían las oscilaciones en el límite determinista (los parches totalmente sincronizados). 99

4.11 Población de un parche al azar (puntos blanco) y del total de los parches (puntos negros) en una arreglo bidimensional de 10×10 parches. Para valores de dispersión altos ($D = 0.5$) la población total muestra un comportamiento de período dos. Valores utilizados $r = 3.2$, $K=250$. . . 100

4.12 A la izquierda (a) la transición de población total (mod 2) en un arreglo bidimensional de 10×10 parches. A la derecha (b) en una escala más adecuada se aprecia que la transición de población total (mod 2) ocurre en un valor de tiempo alrededor de $t \sim 6900$. Los valores utilizados son $r = 3.2$, $K=250$, $D = 0.4$ 100

4.13 Transición hacia una dinámica cuasi-determinista en un arreglo bidimensional de 10×10 parches. Para cada cada valor de D se computó la proporción de pares consecutivos (P) que se alejan de la zona de difusión. Se realizaron 10 replicas y se calculó el promedio de P para realizar la gráfica. 101

Lista de Tablas

2.1	Parámetros usados en el modelo mosquito-humano	37
2.2	Diferentes formas para modelar $(g(t, \omega_p))$, que es la aparición de los casos importados en el sistema. Para el Caso 1 la función es igual a cero, por lo que no se incorpora casos importados al sistema. En el Caso 2 la función $g(t, \omega_p)$ es igual a uno para cada semana epidemiológica. Se introduce un caso importado en semana epidemiológica de por medio en el Caso 3. En el Caso 4 se utiliza una función sinusoidal, la cual permite una variación de casos importados entre 0 y 2, con un valor de frecuencia que se ajustará.	41
2.3	Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 1.	42
2.4	Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 2.	43
2.5	Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 3.	44
2.6	Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 4.	45
2.7	<i>Selection Score</i>	47
3.1	Tasas de transmisión para el modelo estocástico S.I.R con demografía. .	52
3.2	Los valores de $S(0)$, $Inc(\infty)$ y S_∞ están dados en función de $N(0)$, si bien la población no se mantiene constante por fluctuaciones estocásticas, estas últimas tienen valores similares a $N(0)$. Al solo tomar un tiempo máximo de 24 semanas epidemiológicas, se considera ese valor como $t = \infty$	63
3.3	Los valores de $S(0)$ y S_∞ están dados en función de $N(0)$. $Inc(\infty)$ al ser un valor muy bajo, no esta normalizado con la población. Al solo tomar un tiempo máximo de 40 semanas epidemiológicas, se considera este valor como $t = \infty$	66

Introducción

Esta tesis está orientada a desarrollar las herramientas necesarias para modelar matemáticamente los recurrentes brotes de dengue en el Norte Argentino y entender los mecanismos básicos que permiten explicar la dinámica observada de la enfermedad.

Las series temporales epidemiológicas presentan habitualmente oscilaciones autosostenidas. El sarampión por ejemplo, rebrotaba cada dos años, antes de la introducción de la vacuna hacia finales de los '60. Los registros de casos de varicela mostraban picos bien pronunciados y definidos que se correlacionaban con el calendario escolar infantil. Para enfermedades no endémicas en una determinada zona, como por ejemplo el dengue en el Noroeste Argentino, los casos no se presentan durante todo el año. La variabilidad en las poblaciones del mosquito presumiblemente producidas por factores climáticos tales como la temperatura, la humedad o las lluvias dan lugar a una transmisión estacional de la enfermedad. Además los datos muestran que en la mayoría de los años se observan pequeños brotes que alcanzan a unas decenas de casos mientras que cada un período variable de entre 4 y 8 años se producen epidemias importantes alcanzando los miles de casos.

La ciudad de San Ramón de la Nueva Orán es una ciudad de alrededor de 100000 habitantes y constituye una de las principales puertas de ingreso del dengue a la Argentina y su posterior diseminación al resto del país. El estudio y comprensión de la dinámica del dengue, en esta ciudad es de relevancia, para el control de esta enfermedad que tanto en el 2009 como en el 2016 presentó serios problemas de salud pública en gran parte del territorio nacional. Por el momento el dengue no es endémico en Argentina, sin embargo todos los años se registran casos de dengue en la ciudad de Orán.

Para intentar reproducir estos patrones temporales, en primer lugar se realizará un repaso y análisis del modelo Susceptible - Infectado - Recuperado (S.I.R) propuesto por W. O. Kermack and A. G. McKendrick en 1927 y 1928. Haciendo uso del modelo S.I.R, con un modelo de transmisión de enfermedad por acción de masa podemos explicar distintos escenarios epidemiológicos. La estacionalidad en el término de transmisión permite simular la variabilidad de las poblaciones del vector en un modelo S.I.R. Pero al tener una enfermedad no endémica es necesaria la aparición de casos importados para exista una recurrencia de brotes de la enfermedad. La importancia de estos casos importados para una enfermedad no endémica, y su interacción con la estacionalidad será fundamental para poder explicar la variabilidad de los máximos en la transmisión dentro de una misma temporada. La introducción de la estacionalidad en la tasa de contagio (en diversos modelos) puede producir oscilaciones autosostenidas. Sin embargo, el modelo S.I.R con término de transmisión periódico no permite mantener una variación en la amplitud de la oscilación, y que ésta sea sostenida en el tiempo.

Usualmente no todos los años se tiene la misma intensidad de un brote de epidémico, si

se desea observar dicha variación interanual, es necesario tener en cuenta los efectos de la estocasticidad propia del sistema. La estocasticidad demográfica juega un rol fundamental a bajas densidades de población, ya que para grandes poblaciones los efectos deterministas resultan mas importantes que los debidos a la estocasticidad.

La inclusión de un modelo de metapoblación permite simular en forma más realista la estructura de una ciudad de pocos habitantes, el uso de esta espacialidad permite mejorar aún mas la variabilidad de los picos máximos de transmisión de la enfermedad. En esta tesis se mostrará que la estocasticidad, estacionalidad y espacialidad son ingredientes fundamentales y necesarios para modelar la dinámica temporal de dengue en Orán.

Capítulo 1

El modelo S.I.R

1.1 Introducción al modelo S.I.R

Desde los trabajos seminales de W. O. Kermack y A. G. McKendrick en 1927 [36–38], la epidemiología matemática ha dado grandes progresos para poder explicar algunos brotes epidémicos de enfermedades tales como sarampión, varicela, y otras [2].

En un modelo S.I.R se divide la población de agentes en tres estados: Susceptibles (S), Infectados (I) y Recuperados (R). La transmisión de una enfermedad está dada como la probabilidad de que un agente susceptible contraiga la enfermedad debido a un contacto con un agente infectado, esto es conocido como modelo de acción de masaⁱ, es decir que la probabilidad de contagio es denso-dependiente.

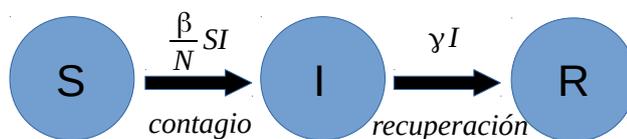


Figura 1.1: Esquema de un modelo S.I.R. Las flechas indican las transiciones de una población de N agentes entre los diferentes estados: Susceptible (S), Infectado (I) y Recuperado (R). Las transiciones se realizan a tasa β y γ .

ⁱLa ley de acción de masas es mas restrictiva: el término de transmisión es bilineal, pero la probabilidad de que un susceptible se infecte podría tener otra dependencia.

1.1.1 Transmisión

Se comienza por definir la fuerza de la infección, λ , como la tasa per capita a la cual los individuos susceptibles contraen la infección. Por lo tanto, la tasa a la que se producen nuevas infecciones es λX , donde X es el número de individuos en el estado S. Esta fuerza de infección es intuitivamente proporcional al número de individuos infecciosos. Para los patógenos transmitidos directamente, donde la transmisión requiere de contacto entre los infectados y los susceptibles, existen dos posibilidades generales dependiendo de como esperamos que la estructura de contacto cambie con el tamaño de la población: $\lambda = \beta Y/N$ y $\lambda = \beta Y$ (Y es el número de individuos infecciosos, N es el tamaño total de la población y β es el producto de la tasa de contacto y la probabilidad de transmisión). La primera de estas formulaciones se denominará transmisión dependiente de la frecuencia (o acción de masa) y la segunda, transmisión dependiente de la densidad (ó pseudo acción de masa). Sin embargo, Hammer [26] se refiere a $\lambda = \beta Y$ como acción de masas, esta dualidad de nomenclatura algunas veces genera confusión. La transmisión dependiente de la frecuencia refleja la situación en la que el número de contactos es independiente del tamaño de la población. Al menos en lo que se refiere a las enfermedades de transmisión directa, esto es más acorde a la intuición natural sobre las poblaciones humanas. No es de esperar que alguien que vive en Capital Federal (3 millones de habitantes) o Córdoba (1.5 millones de habitantes), transmita una enfermedad infecciosa 50 veces más que alguien que vive en Salta Capital (600.000 habitantes) o en San Ramón de la Nueva Orán (80.000 habitantes). El número de contactos cercanos que probablemente darán lugar a la transmisión de la enfermedad se determinará por las limitaciones sociales, dando lugar a patrones de transmisión similares en cualquier ciudad. De hecho, las estimaciones de las tasas de transmisión del sarampión en Inglaterra y Gales no muestran relación con el tamaño de la población [11]. Por el contrario, la transmisión dependiente de la densidad asume que a medida que aumenta el tamaño de la población (o más exactamente, según aumenta la densidad de individuos), también aumenta la tasa de contacto. La razón es que si más individuos se aglomeran en un área dada (y los individuos se mueven efectivamente al azar), entonces la tasa de contacto aumentará. Como regla general, la transmisión dependiente de la frecuencia (acción de masa) se considera apropiada para patógenos transmitidos por vectores, y para aquellos con estructura heterogénea de contacto. Sin embargo, se considera generalmente que la transmisión dependiente de la densidad (pseudo acción masa) es más aplicable a las enfermedades de las plantas y de los animales, aunque debe tenerse cuidado en la distinción entre número y densidad de organismos [10]. La distinción entre estos dos mecanismos de transmisión se hace pronunciada cuando el tamaño de la población varía en el tiempo, de lo contrario el término $1/N$ puede ser absorbido en la parametrización de β en el término de acción

de masas. En esta notación, nuestra suposición de acción de masas se convierte en $(\beta/N)SI$. La transmisión dependiente de la frecuencia o acción de masas (de ahora en más será nombrada así) también se denomina mezcla proporcional [2], y se utiliza comúnmente en los modelos epidemiológicos. Supone una mezcla homogénea de la población, lo que significa que todos los individuos interactúan con igual probabilidad con todos los demás y se descartan las posibles heterogeneidades derivadas de la edad y el espacio. Se considera un individuo susceptible con un promedio de contactos κ por unidad de tiempo. De éstos, una fracción $Y = I/N$ son los contactos con individuos infectados (donde I es el número de infecciosos y N es el tamaño total de la población). Así, durante un pequeño intervalo de tiempo (de t a $t + \delta t$), el número de contactos con infectados es $\kappa Y \times \delta t$. Si definimos c como la probabilidad de éxito de la transmisión de la enfermedad después de un contacto, entonces $(1 - c)$ es la probabilidad de que la transmisión no tenga lugar. Entonces, por la independencia de los contactos, la probabilidad (designada por $1 - \delta q$) de que un individuo susceptible se escape de la infección después de $\kappa Y \times \delta t$ contactos es:

$$1 - \delta q = (1 - c)^{\kappa Y \delta t} \quad (1.1)$$

Por lo tanto, la probabilidad de que el individuo se infecte después de cualquiera de estos contactos es simplemente δq . Ahora se define la tasa de transmisión $\beta = -\kappa \log(1 - c)$ ⁱⁱ sustituyendo a $1 - c$ en la ecuación 1.1, permite reescribir la probabilidad de transmisión en un pequeño intervalo de tiempo δt como:

$$\delta q = 1 - e^{-\beta Y \delta t} \quad (1.2)$$

Para re-escribir esta probabilidad como la velocidad a la que se produce la transmisión, se expande $e^{-\beta Y \delta t}$ en un desarrollo de serie de Taylor ($e^x \simeq 1 + x + \frac{x^2}{2} + \dots$) y dividiendo ambos términos por δt y tomando el límite de $(\delta q / \delta t)$ cuando $\delta t \rightarrow 0$ queda:

$$\frac{dq}{dt} = \beta Y \quad (1.3)$$

Que es la tasa de transmisión por individuo susceptible. Entonces, por extensión, la tasa total de transmisión a toda la población susceptible está dada por:

$$\frac{dX}{dt} = -\lambda X = -\beta Y X \quad (1.4)$$

Donde X se define como el número de susceptibles en la población. Si se cambia la escala de las variables (sustituyendo $X = S/N$ e $Y = I/N$) puede escribirse (1.4), en

ⁱⁱÉsto es lo mismo que definir la probabilidad de no contagio $(1 - c) = e^{-\beta/\kappa}$.

términos de la población total como:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N}SI \quad (1.5)$$

A partir de la ecuación 1.5 es posible deducir el sistema S.I.R [12, 27]. Uno de los principales resultados del modelo S.I.R, es que si no se tiene en cuenta la demografía (nacimiento y muerte de los agentes), el modelo no admite soluciones oscilatorias [15, 35]. Al ser el objetivo principal de este capítulo discutir los modelos epidemiológicos con soluciones oscilatorias, se procede a trabajar con el modelo S.I.R con demografía (también conocido como modelo S.I.R con dinámica vital).

En este punto es conveniente definir una cantidad mensurable, es decir una variable que permita representar la cantidad de agentes infectados que hay en el sistema. Por ello se define la **Incidencia** como la cantidad de nuevos casos reportados de infección que hay en una unidad de tiempo, en capítulos siguientes se desarrollará mejor este concepto.

1.2 Modelo S.I.R con demografía

El agregado de los términos correspondientes en el modelo SIR, por efecto de la demografía, se realizó de diferentes maneras [12, 13]. En la deducción vista en el apartado anterior, se realizó sin considerar una variación en la población al momento en que ocurre la transmisión. Esta deducción sigue siendo válida aún si se considera agregar demografía al modelo, debido a que la transmisión ocurre en un período mucho más corto que el tiempo medio de vida de un agente del sistema. Esto es aplicable a diferentes tipos de enfermedades (e.g gripe), pero no así a enfermedades donde la transmisión ocurre en un período más prolongado (e.g tuberculosis). Al considerar que los nacimientos y las muertes de los agentes del sistema ocurren a tasa constante (en el tiempo) se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\dot{S}(t) = \Lambda(t) - \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \mu S(t) \quad (1.6)$$

$$\dot{I}(t) = \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - (\gamma + \mu)I(t) \quad (1.7)$$

$$\dot{R}(t) = \gamma I(t) - \mu R(t) \quad (1.8)$$

Con β la tasa de transmisión, γ la tasa de remoción de infectados y μ la tasa de mortalidad de los agentes, todas las tasas son constantes.

Usualmente en lugar de las tasas, se utiliza la inversa de los períodos medios:

$$\frac{1}{\mu} = \tau_N$$

$$\frac{1}{\gamma} = \tau_I$$

Siendo τ_N el período medio vital (expectativa de vida del agente en el sistema) y τ_I el período medio infeccioso. En el caso de población constante, la tasa de reclutamiento de nuevos agentes $\Lambda(t)$ resulta:

$$\Lambda = \frac{1}{\tau_N} N = cte. \quad (1.9)$$

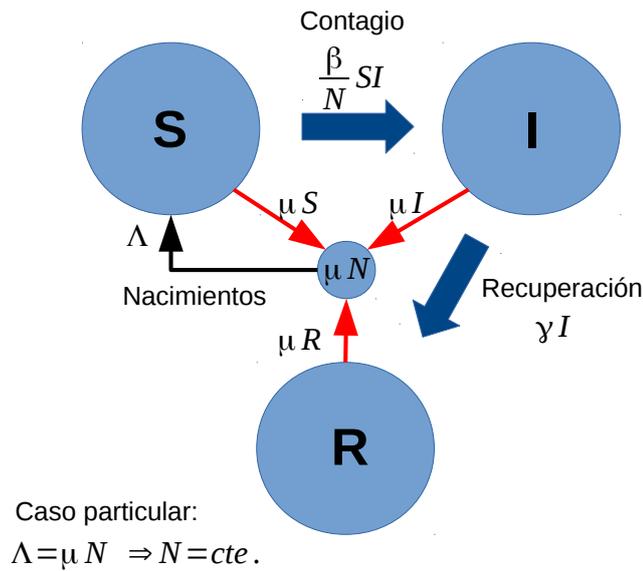


Figura 1.2: Transición de una población de N agentes entre los diferentes estados: Susceptible (S), Infectado (I) y Recuperado (R), cuando se considera la demografía en el sistema. La tasa de transmisión es β , γ es la tasa de remoción de los infectados, Λ y μ son las tasas de nacimientos y muerte respectivamente.

1.2.1 Oscilaciones en el modelo S.I.R

Bajo ciertos valores de parámetros (β, μ, γ) , el sistema formado por las ecuaciones (1.6,1.7,1.8) admite soluciones oscilatorias. Para determinar estos valores primero se

procede a calcular los puntos fijosⁱⁱⁱ del sistema:

$$0 = \Lambda - \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - \mu S(t) \quad (1.10)$$

$$0 = \frac{\beta}{N}S(t)I(t) - (\gamma + \mu)I(t) \quad (1.11)$$

$$0 = \gamma I(t) - \mu R(t) \quad (1.12)$$

De la igualdad (1.11) se obtiene el valor del punto fijo, equilibrio endémico, para S :

$$S^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta}N \quad (1.13)$$

El número reproductivo básico, R_0 ^{iv} se define como "El número esperado de nuevos casos producidos por un infectado típico en una población enteramente susceptible" y puede calcularse como:

$$R_0 = \beta\tau \quad (1.14)$$

donde τ es el período medio que dura la infección. En el caso de un modelo S.I.R con dinámica vital, se obtiene la siguiente expresión $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$, por lo tanto $S^* = \frac{N}{R_0}$. Introduciendo el valor del punto fijo para S^* a la igualdad (1.10) resulta:

$$I^* = \frac{\mu N}{\beta} (R_0 - 1) \quad (1.15)$$

Finalmente $R^* = \frac{\gamma N}{\beta} (R_0 - 1)$ ^v.

Para encontrar las condiciones que deben cumplir los parámetros β, γ y μ , se debe realizar una aproximación lineal de las ecuaciones (1.6,1.7). Si se considera que $\dot{S} = f(S, I)$ y $\dot{I} = g(S, I)$ y se define:

$$\begin{aligned} s &= S - S^* \\ i &= I - I^* \end{aligned}$$

Se obtienen las ecuaciones:

$$\frac{ds}{dt} = \left[\frac{\partial f(S, I)}{\partial S} \right]_{(S^*, I^*)} s + \left[\frac{\partial f(S, I)}{\partial I} \right]_{(S^*, I^*)} i \quad (1.16)$$

$$\frac{di}{dt} = \left[\frac{\partial g(S, I)}{\partial S} \right]_{(S^*, I^*)} s + \left[\frac{\partial g(S, I)}{\partial I} \right]_{(S^*, I^*)} i \quad (1.17)$$

ⁱⁱⁱEs posible demostrar mediante el Lema de Morse, que este punto fijo es un punto no degenerado, de tal manera el análisis lineal del sistema es congruente con la dinámica no lineal del sistema.

^{iv}Posteriormente se hará una mayor discusión sobre la definición de este parámetro.

^vPara $R_0 > 1$ el equilibrio endémico existe, mientras que para $R_0 < 1$ no es así (pues dan resultados negativos).

Operando en cada uno de los términos de éstas últimas ecuaciones se obtiene el sistema linealizado en función de los parámetros previamente definidos

$$\frac{ds}{dt} = -(\mu R_0)s - (\mu + \gamma) i \quad (1.18)$$

$$\frac{di}{dt} = \mu (R_0 - 1) s \quad (1.19)$$

Derivando (1.18) con respecto al tiempo:

$$\frac{d^2s}{dt^2} = -(\mu R_0) \frac{ds}{dt} - (\mu + \gamma) \frac{di}{dt} \quad (1.20)$$

reemplazando $\frac{di}{dt}$ con la ecuación (1.19), se obtiene:

$$\frac{d^2s}{dt^2} = -\mu R_0 \frac{ds}{dt} - \mu \frac{\beta}{R_0} (R_0 - 1) s \quad (1.21)$$

Que es una ecuación de segundo orden, idéntica a la ecuación de un oscilador amortiguado^{vi}. Por lo tanto en la siguiente analogía se definen los siguientes parámetros:

$$2b = \mu R_0 ; \quad \omega^2 = \mu \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) = \mu(\beta - \gamma - \mu) \quad (1.22)$$

Para que los autovalores sean imaginarios conjugados, es necesario que se cumpla la siguiente desigualdad:

$$b^2 - \omega^2 < 0 \Rightarrow \frac{\mu^2 R_0^2}{4} - \mu \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) < 0 \quad (1.23)$$

Escrito de otra forma:

$$R_0^2 < \frac{4\beta}{\mu} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \quad (1.24)$$

Definiendo a $x = \frac{\beta}{\mu}$ y $y = \gamma/\mu$. Por definición $R_0 > 0$, ya que los parámetros β y μ también son positivos, queda la ecuación

$$\frac{x^2}{(y+1)^2} < 4x \left(1 - \frac{y+1}{x}\right) \quad (1.25)$$

^{vi} $\ddot{x} + 2b\dot{x} + \omega^2 x = 0$

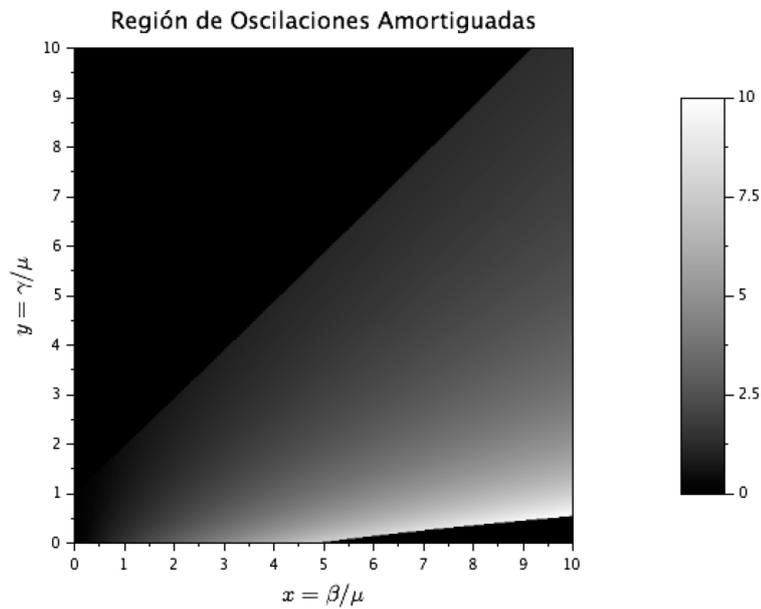


Figura 1.3: En la región de negro, no existen oscilaciones amortiguadas. En la barra de la derecha, se aprecia la escala de grises para los valores R_0 .

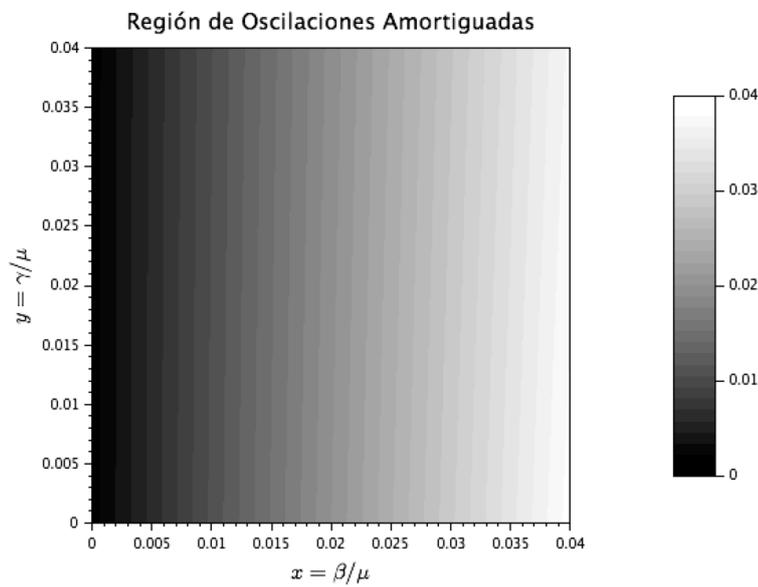


Figura 1.4: Acotando los valores de x e y , con una resolución de 16 bits para la escala de grises, pueden apreciarse mejor los cambios de valores de R_0 .

La desigualdad (1.25) determina la región de oscilaciones amortiguadas. En la Figura (1.3) el gradiente de grises nos da la información del valor de R_0 , las zonas de

color negro en la parte superior e inferior son las zonas en las cuales no hay oscilaciones amortiguadas. En la Figura (1.4), se realiza un gráfico para las regiones $(x, y) \in [0, 0.04] \times [0, 0.04]$, de tal manera de apreciar mejor la frontera entre las regiones con oscilaciones amortiguadas y sin oscilaciones.

1.2.2 Oscilaciones autosostenidas en el modelo S.I.R por efectos de perturbaciones periódicas

El sistema descrito por las ecuaciones (1.6 - 1.7 - 1.8) es aplicable a diferentes tipos de enfermedades [2]. Existen diversos inconvenientes en la aplicación de este modelo ya que generalmente la transmisión no se da a tasa constante, entre otras limitaciones ^{vii}. Existen diferentes enfermedades que presentan estacionalidad en los casos reportados, tales como sarampión y tos convulsa [35] antes de la introducción de la vacuna [2]. En casos como la gripe, la estacionalidad se debe al cambio de cepa en forma anual o bi-anual [15]. A su vez, si se considera el caso de la gripe, la transmisión se da mayormente en los meses de invierno [2]. En trabajos pioneros como el de Kuznetsov [39] se introduce la noción de la variación de la tasa de transmisión (β) como una variación estacional (periódica). Para algunos autores como Verhulst [55] las ecuaciones en las cuales los coeficientes varían en forma periódica son conocidas como ecuaciones no autónomas con coeficientes periódicos.

Transmisión periódica

Como bien se mencionó, para algunas enfermedades como la gripe, es necesario modelar la transmisión como dependiente del tiempo, debido a que la máxima transmisión se da en los meses de invierno. Por lo tanto se propone un término de transmisión (en el modelo S.I.R) de la siguiente forma:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta(t)}{N}S(t)I(t) \quad (1.26)$$

Donde $\beta(t)$ puede tener cualquier tipo de relación con el tiempo. En el caso de transmisión periódica, es decir que $\beta(t) = \beta(t + T)$, donde T es el período característico de la estacionalidad de la transmisión; se toma a T como el tiempo entre los máximos de transmisión. Una forma simple y muy utilizada para el coeficiente de transmisión periódica es [13, 24]:

$$\beta(t) = \beta_0 (1 + \cos(\omega_0 t)) \quad (1.27)$$

^{vii}Por ejemplo el hecho que la tasa de remoción de infectados es constante, implica una distribución de tiempo de infección exponencial. A su vez el modelo S.I.R no tiene incorporada la estructura de edades entre otras cuestiones que mas adelante se discutirán.

Al ser la tasa de transmisión un coeficiente periódico, convierte al modelo S.I.R en un sistema no autónomo con coeficientes variables. Para hacer un análisis de tales sistemas es necesario utilizar diferentes tipos de herramientas [55].

Modelo S.I.R con transmisión periódica

En principio, la primer pregunta a realizar es: ¿Cuál es el efecto de la transmisión periódica en un modelo S.I.R con demografía?. Para poder dar una respuesta cualitativa a este interrogante, se procede a definir con una tasa de transmisión variable, el siguiente modelo S.I.R:

$$\dot{S}(t) = \Lambda(t) - \frac{\beta_0}{N} f(t, \epsilon_0) S(t) I(t) - \mu S(t) \quad (1.28)$$

$$\dot{I}(t) = \frac{\beta_0}{N} f(t, \epsilon_0) S(t) I(t) - (\gamma + \mu) I(t) \quad (1.29)$$

$$\dot{R}(t) = \gamma I(t) - \mu R(t) \quad (1.30)$$

El sistema (1.28,1.29,1.30) puede escribirse en forma matricial ^{viii}: $\dot{\bar{X}} = A(t, \bar{X})$. Las técnicas usuales para el análisis lineal [54] no son válidas para este sistema dado que no es un sistema autónomo, y por lo tanto es necesario utilizar las teorías de linealización [55].

Como primer paso es necesario verificar que $A(t, \bar{X})$ sea continua en t y \bar{X} , y Lipschitz continua en \bar{X} . Asumiendo que $\bar{X} = 0$ es un punto crítico ^{ix} de la función vectorial $A(t, \bar{X})$, entonces $A(t, 0) = 0$, $t \in \mathbb{R}$. Se considera la ecuación $\dot{\bar{X}} = A(t, \bar{X})$ y un vecindario $D \subset \mathbb{R}^n$ de $x = 0$. La solución que comienza en $t = t_0$, $x = x_0 \in D$ está indicada por $x(t; t_0, x_0)$. La solución $x = 0$ se llama estable en el sentido de Lyapunov (o Lyapunov estable) si para cada $\epsilon > 0$ y t_0 , se puede encontrar $\delta(\epsilon, t_0)$ tal que $\|x_0\| \leq \delta$ produce $\|x(t; t_0, x_0)\| \leq \epsilon$ para $t \geq t_0$. Como ejemplo se puede mencionar el péndulo no lineal. El punto $\bar{x} = (0, 0)$ es Liapunov estable, y por lo tanto también lo es para el oscilador armónico.

Para el sistema en el cual $\beta(t) = \beta_0 f(t, \epsilon_0) = \beta_0 (1 + \epsilon_0 \sin(\omega_0 t))$ ^x, las ecuaciones para \dot{S} y \dot{I} linealizadas son de la siguiente forma:

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{\beta(t)}{N} I^* s - \mu s - \frac{\beta(t)}{N} S^* i \quad (1.31)$$

$$\frac{di}{dt} = \frac{\beta(t)}{N} I^* s + \frac{\beta(t)}{N} S^* i - (\gamma + \mu) i \quad (1.32)$$

^{viii}También puede ser escrita como: $\dot{\bar{X}} = A(\bar{X})\bar{X} + B + \epsilon_0 \bar{F}(\bar{X}, t)$, pero esta forma es de utilidad para un análisis de desarrollo perturbativo.

^{ix}Elegir 0 como punto crítico no es restrictivo, ya que puede ser cualquier valor distinto del vector nulo, y simplemente se desplazan los ejes a ese punto.

^xSea $\epsilon_0 < 1$ y para todo $t > 0$ entonces $f(t, \epsilon_0) > 0$.

Para $t = 0$ los puntos críticos S^* e I^* , son los mismos para el caso anterior, con β_0 en lugar de β . Por lo tanto en el sistema linealizado, se remplazan los valores de equilibrio y simplificando se obtiene:

$$\frac{ds}{dt} = -[\mu(R_0 - 1)(1 + \epsilon_0 \sin(\omega_0 t)) + \mu]s - (\mu + \gamma)(1 + \epsilon_0 \sin(\omega_0 t))i \quad (1.33)$$

$$\frac{di}{dt} = [\mu(R_0 - 1)(1 + \epsilon_0 \sin(\omega_0 t))]s + \epsilon_0 \sin(\omega_0 t)i \quad (1.34)$$

Este sistema escrito en forma matricial es:

$$\begin{pmatrix} \dot{s} \\ \dot{i} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\mu(R_0 - 1)f(t, \epsilon_0) - \mu & -(\mu + \gamma)f(t, \epsilon_0) \\ \mu(R_0 - 1)f(t, \epsilon_0) & f(t, \epsilon_0) - 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s \\ i \end{pmatrix} \quad (1.35)$$

Siendo \mathbf{A} una matriz de coeficientes periódicos, continua en t y acotada, por lo tanto es posible aplicar el teorema de Floquet (ver Apéndice A.1.1). De esta forma podemos afirmar que la matriz fundamental es de la forma $\Phi(t) = \mathbf{P}(t)e^{\mathbf{B}t}$, siendo $\mathbf{P}(t)$ una matriz T-periódica y \mathbf{B} una matriz de coeficientes constantes de 2×2 .

Sabiendo que para la matriz fundamental periódica se cumple $\Phi(t + T) = \Phi(t)C$, siendo C la matriz de monodrimia tal que $C = e^{\mathbf{B}T}$, los autovalores ρ de C son llamados multiplicadores característicos. Cada número complejo λ tal que $\rho_i = e^{\lambda_i T}$, es llamado exponente característico. Se pueden elegir λ_i tales que, estos coincidan con los autovalores de la matriz B . Cabe resaltar que la relación entre los multiplicadores característicos y la traza de la matriz $A(t)$ es:

$$\rho_1 \rho_2 \dots \rho_n = e^{\int_0^T \text{Tr} A(\epsilon_0, t) dt} \quad (1.36)$$

La existencia de soluciones periódicas en un sistema de ecuaciones con coeficientes periódicos está garantizada para un sistema autónomo tal que $\dot{X}(t) = \mathbf{A}(\epsilon_0, t)X(t)$, que cumple con las hipótesis del teorema de Floquet.

Ahora bien, si existen soluciones periódicas para un sistema bidimensional, sus autovalores son conjugados complejos^{xi}, por lo que la ecuación (1.36), escrita en términos del exponente característico (recordar que se puede elegir de tal forma que sean los autovalores de la matriz C) da como resultado:

$$e^{\frac{2\pi k}{nT} iT} = e^{\int_0^T \text{Tr} A(\epsilon_0, t) dt} \quad (1.37)$$

Es suficiente con demostrar que $\frac{n}{2\pi} \int_0^T \text{Tr} A(\epsilon_0, t) dt$ es un número entero.

Realizar una demostración mas rigurosa escapa el objetivo que se plantea, existen diversos trabajos [6, 30] que hacen frente al inconveniente de la demostración. Inclusive al

^{xi}Bajo la hipótesis de que se tiene $\text{Tr}(A) = \lambda_1 + \lambda_2$, donde $\lambda_1 = \overline{\lambda_2}$. Por lo tanto uno de los exponentes característicos es igual a 0.

ser un tema totalmente abierto, en ciertas ocasiones es conveniente hacer un abordaje numérico [5].

Aunque no se realice un desarrollo analítico mas riguroso, es posible hacer algunos estudios cualitativos mediante un análisis numérico en dos casos particulares. En el primer caso, utilizando los parámetros propuestos por Keeling [35] para observar oscilaciones amortiguadas en el modelo S.I.R, al agregar una estacionalidad en el término de transmisión se observan oscilaciones autosostenidas (ver Figura 1.5) a pesar de que el comienzo de la serie no muestra esa tendencia. En otro ejemplo (ver Figura 1.7), manteniendo en forma cualitativa la estacionalidad, pero cambiando los parámetros (μ, γ, N) , puede observarse la tendencia de las oscilaciones autosostenidas desde el principio de la serie.

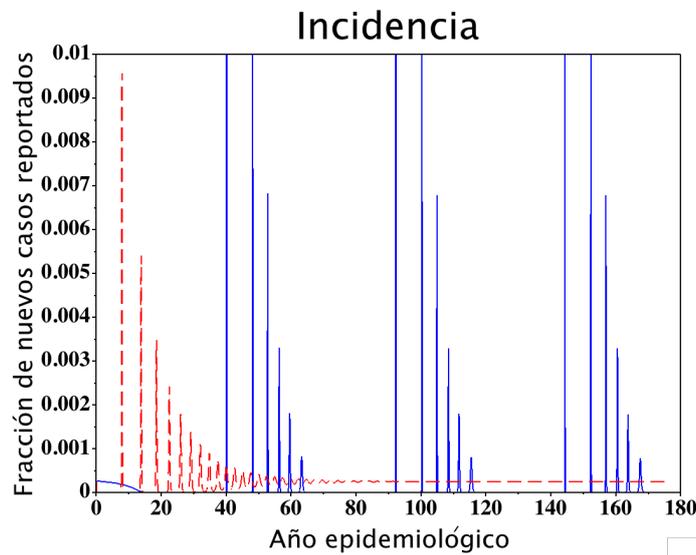


Figura 1.5: Modelo S.I.R con demografía. Una oscilación amortiguada (línea a trazos) para parámetros $\beta = 520$ infectados/año, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/70$ años, $N = 1$. En el caso de $\beta(t) = 520(1 + \cos(\frac{2\pi t}{52\gamma}))$ infectados/año (línea solida), manteniendo $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/70$ años y $N = 1$, la incidencia al principio decrece en forma monótona hasta llegar a 0, posteriormente vuelve a tomar valores distintos de cero.

La estacionalidad en el termino de transmisión, genera cambios cualitativos en el tipo de soluciones que admite el modelo S.I.R. Esto último da la versatilidad de poder utilizar un modelo sencillo que con el agregado de un simple mecanismo (transmisión periódica) es mas realista a la hora de modelar una enfermedad.

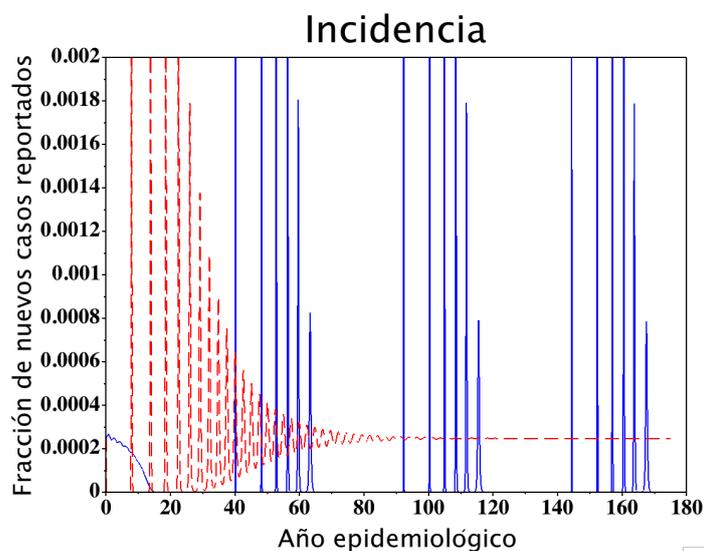


Figura 1.6: Utilizando los mismos valores de parámetros que en la Figura 1.5, en una escala mas adecuada para apreciar que la oscilación amortiguada llega a un valor distinto de cero (línea punteada). La línea sólida para estacionalidad tiende a ser cero, pero no llega exactamente a ese valor, por tal motivo la población de infectados no se extingue.

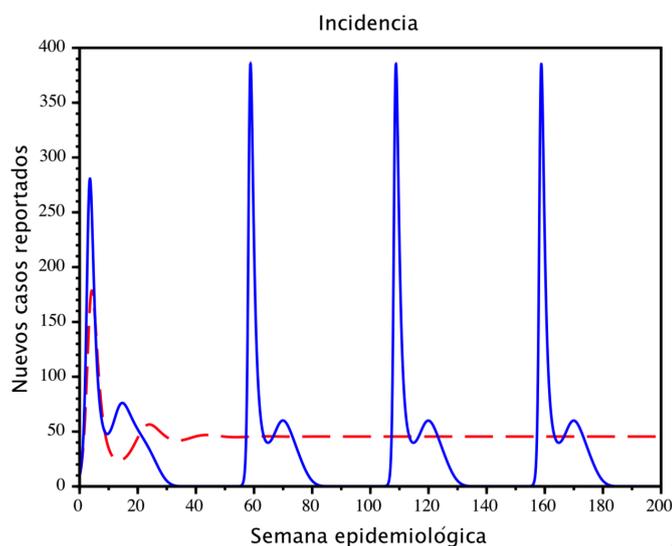


Figura 1.7: Modelo S.I.R con demografía. Una oscilación amortiguada (línea a trazos) para parámetros $\beta = 2.2$ infectados/semana epidemiológica, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/10$ semana epidemiológica, $N = 1000$. En el caso de $\beta(t) = 2.2(1 + \cos(\frac{2\pi t}{52\gamma}))$ (línea sólida), manteniendo $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $\mu = 1/10$ semana epidemiológica, $N = 1000$. Para este conjunto de parámetros se obtienen oscilaciones autosostenidas.

1.3 Modelo S.I.R tipo Volterra

El número reproductivo básico depende de varios factores, como la distribución de probabilidad del período infeccioso, la estructura de contactos, entre otros. Como en general la distribución del período infeccioso no es exponencial [2, 52], utilizar un modelo S.I.R en el cual aparezca en forma explícita la distribución del período infeccioso, permite analizar cual es la importancia de este último en el cálculo de R_0 . La formulación de un modelo integral ó tipo Volterra, permitirá hacerlo. Antes de trabajar con el modelo integral, es necesario conocer algunas definiciones útiles que se muestran en el Apéndice A.2.

1.3.1 El modelo S.I.R en forma integral

El modelo S.I.R descrito anteriormente por las ecuaciones (1.6,1.7,1.8), es válido bajo el supuesto de una distribución exponencial para el período infeccioso y para el tiempo de vida, es decir el tiempo en el que esta dentro del ciclo $S - I - R$. Ahora se presentan las ecuaciones del modelo S.I.R tipo Volterra, el cual presenta como una de sus mayores ventajas la posibilidad de elegir arbitrariamente las distribuciones para la tasas involucradas en el modelo (por ejemplo la tasa de remoción de infectados). A partir de éstas, se pueden calcular las funciones de supervivencia y acumulada. Utilizando el modelo de acción de masa (1.5), se define la variable $H(t) = \frac{\beta}{N}S(t)I(t)$. A su vez considerando que no existe estructura de edad en el modelo, es decir que el período de vida media de un agente tiene distribución exponencial, se plantea el siguiente conjunto de ecuaciones integrales:

$$S(t) = S(0)\bar{F}_N(t) + \int_0^t Nf(t-s)ds - \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)ds \quad (1.38)$$

$$I(t) = I(0)\bar{F}_N(t)\bar{F}_I(t) + \int_0^t H(s)\bar{F}_I(t-s)\bar{F}_N(t-s)ds \quad (1.39)$$

$$R(t) = R(0)\bar{F}_N(t) + \int_0^t \{I(0)F_I(s)\bar{F}_N(s) + \int_0^s H(\tau)F_I(s-\tau)\bar{F}_N(s-\tau)d\tau\}\bar{F}_N(t-s)ds \quad (1.40)$$

Donde $F_N(t) = e^{-\mu t}$ y $\bar{F}_N(t) = 1 - e^{-\mu t}$ son la función acumulada y de supervivencia correspondiente a la demografía^{xii}, y F_I y \bar{F}_I son las correspondientes al período infeccioso.

Sin pérdida de generalidad se estudia el caso particular de población constante ($S(t) + I(t) + R(t) = N = cte$), de esta forma $\int_0^t Nf(t-s)ds = NF(t)$, y se la sustituye en la ecuación (1.38).

Gráficamente se analizará, paso por paso, cada ecuación y sus correspondientes términos.

^{xii}Para una función de supervivencia general el modelo no esta bien definido.

Dedución para $S(t)$

Se dispuso hacer un balance del tipo integral (ver Figura 1.8) que usualmente se aplica en balances macroscópicos en la mecánica de fluidos [57]. Las entradas y salidas a lo largo del eje vertical de $S(t)$, están referidas a los balances de la demografía, y a lo largo del eje horizontal están los balances de la dinámica de la enfermedad.

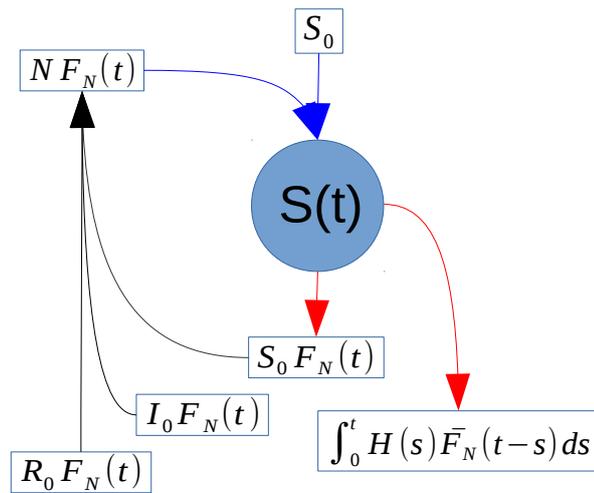


Figure 1.8: Balance de $S(t)$. Destacando que $S(0)\bar{F}_N + I(0)\bar{F}_N + R(0)\bar{F}_N = N\bar{F}_N$

La primer cantidad que entra al estado $S(t)$ son los susceptibles que tienen como condición inicial $S(0)$. Al integrar $S(0)f_N(t-s)$ entre 0 y t se obtiene la cantidad de susceptibles iniciales que fueron removidos por efectos de la demografía. Al ser $S(0)$ un valor constante, simplemente nos queda la función acumulada en el tiempo t , por lo tanto $S(0)F_N(t)$ es la cantidad de susceptibles iniciales que murió desde tiempo $t_i = 0$ a $t_f = t$. Las muertes también ocurren en los estados $I(t)$ y $R(t)$. Se contabiliza el total de muertes, y se re-ingresa al estado $S(t)$ la cantidad $NF_N(t)$ para mantener la población total constante.

Al usarse una transmisión del tipo 1.5, donde la proporción de susceptibles que abandona el estado $S(t)$ es proporcional al producto de $S(t)I(t)$, es necesario tener en cuenta la supervivencia de los que abandonan el estado $S(t)$. Pero es necesario contabilizar la cantidad de susceptibles que se infectan en el tiempo s , por ende la cantidad $H(s)ds$ debe ser pesada por la supervivencia, pero recorriendo todos los valores de s hasta llegar a t . Por lo tanto se obtiene que la cantidad que abandona el estado $S(t)$ es

$$\int_0^t H(s) \bar{F}_N(t-s) ds.$$

Al realizar el balance de las cantidades que entran (positivo) y las que salen (negativo) del estado $S(t)$ se obtiene:

$$\begin{aligned} S(t) &= S(0) - S(0)F_N(t) + NF_N(t) - \int_0^t H(s) \bar{F}_N(t-s) ds \\ &= S(0) \bar{F}_N(t) + NF_N(t) - \int_0^t H(s) \bar{F}_N(t-s) ds \end{aligned} \quad (1.41)$$

Deducción para $I(t)$

Del mismo modo en el que se planteó el balance para el estado $S(t)$ se realizan pasos similares para el estado $I(t)$.

La cantidad $I(0)$ entra al estado $I(t)$, y la cantidad $I(0)F_N(t)$ son los infectados que mueren antes de recuperarse. Luego la cantidad de sobrevivientes $I(0)\bar{F}_N(t)$ abandona el estado $I(t)$ a medida que se van recuperando, es decir que la cantidad $I(0)\bar{F}_N(t)F_I(t)$ está referida a la fracción de infectados que sobreviven y se recuperan.

Por otro lado, hay que tener en cuenta una nueva cantidad de infectados que entra a $I(t)$ y son los que salieron de $S(t)$. Finalmente esta misma cantidad pesada con $F_I(t)$ abandona el estado $I(t)$.

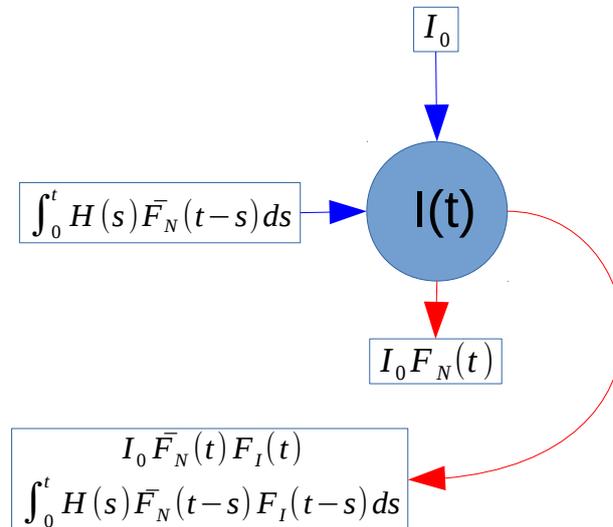


Figure 1.9: Balance de $I(t)$

Realizando el balance se obtiene:

$$I(t) = I(0) - I(0)F_N(t) - I(0)\bar{F}_N(t)F_I(t) + \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)ds - \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)F_I(t-s)ds \quad (1.42)$$

Agrupando el primer y segundo término

$$I(0)(1 - F_N(t)) = I(0)\bar{F}_N(t),$$

el cual puede agruparse de idéntica forma con el tercer término

$$I(0)\bar{F}_N(t) - I(0)\bar{F}_N(t)F_I(t) = I(0)\bar{F}_N(t)(1 - F_I(t)) = I(0)\bar{F}_N(t)\bar{F}_I(t)$$

Haciendo lo mismo para los términos integrales finalmente obtenemos:

$$I(t) = I(0)\bar{F}_N(t)\bar{F}_I(t) + \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)\bar{F}_I(t-s)ds \quad (1.43)$$

Deducción para R(t)

De igual forma que en los dos casos anteriores, se tiene como entrada el valor inicial $R(0)$, y a su vez los valores de salida del estado $I(t)$. Como el estado $R(t)$ es un estado acumulativo, en él solo se conserva la supervivencia de los valores de entrada. Por lo tanto como valores de salida se tienen los decesos que ocurren en el estado $R(t)$.

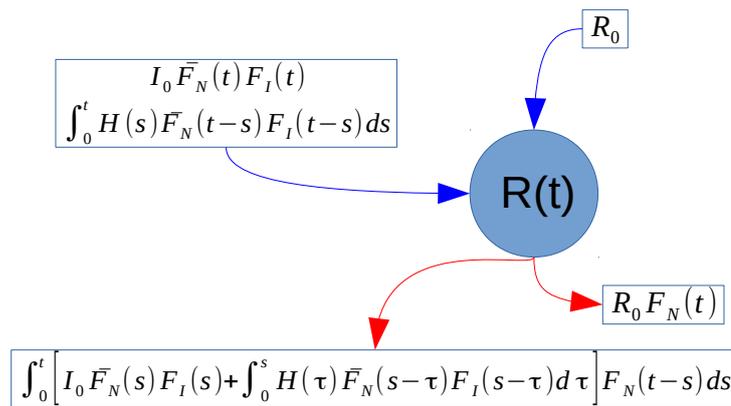


Figure 1.10: Balance de $R(t)$

Escribiendo el balance, y realizando las cuentas correspondientes como en los dos casos anteriores, se obtiene:

$$\begin{aligned} R(t) &= R(0) + I(0)\bar{F}_N(t)F_I(t) + \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)F_I(t-s)ds - R(0)F_N(t) \\ &\quad - \int_0^t \left[I(0)\bar{F}_N(s)F_I(s) + \int_0^s H(\tau)\bar{F}_N(s-\tau)F_I(s-\tau)d\tau \right] \bar{F}_N(t-s)ds. \end{aligned}$$

Re-ordenando los términos de la ecuación

$$\begin{aligned} R(t) &= R(0)\bar{F}_N(t) \\ &\quad + \int_0^t \left[I(0)F_I(s)\bar{F}_N(s) + \int_0^s H(\tau)F_I(s-\tau)\bar{F}_N(s-\tau)d\tau \right] \bar{F}_N(t-s)ds \quad (1.44) \end{aligned}$$

1.3.2 Reconstrucción del S.I.R tipo E.D.O

Cuando el período medio infeccioso tiene distribución exponencial, el sistema de ecuaciones integrales (1.38, 1.39, 1.40) es equivalente al sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (E.D.O) (1.6, 1.7, 1.8) como se muestra a continuación.

Ecuación integro-diferencial para los susceptibles

Se analiza la ecuación para los susceptibles. Derivando con respecto al tiempo a 1.38 se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}S(t) &= \frac{d}{dt} \left[S(0)\bar{F}_N(t) + NF_N(t) - \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)ds \right] \\ \dot{S}(t) &= S(0)\dot{\bar{F}}_N(t) + N\dot{F}_N(t) - \frac{d}{dt} \left[\int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)ds \right] \quad (1.45) \\ &= S(0)\dot{\bar{F}}_N(t) + N\dot{F}_N(t) - H(t)\bar{F}_N(0) - \int_0^t H(s)\dot{\bar{F}}_N(t-s)ds \end{aligned}$$

Utilizando la equivalencia $\dot{F}(t) = \lambda(t)(1 - F(t))$ se escribe la ecuación:

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= \lambda_N(t)N - H(t)\bar{F}_N(0) - \lambda_N(t) \left[S(0)\bar{F}_N(t) + NF_N(t) \right] \\ &\quad + \int_0^t H(s)\lambda_N(t-s)\bar{F}_N(t-s)ds \quad (1.46) \end{aligned}$$

De aquí se desprende el siguiente razonamiento. Si la tasa de fallo (ver Apéndice A.2.2) es constante, lo cual implica que si o si tiene que venir de una distribución exponencial, entonces:

$$\dot{S}(t) = \lambda_N N - H(t)\bar{F}_N(0) - \lambda_N \left[S(0)\bar{F}_N(t) + NF_N(t) - \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)ds \right] \quad (1.47)$$

El término entre corchetes es la definición de $S(t)$, por lo que finalmente (al ser $\bar{F}_N(0) = 1$ por definición) y reemplazando $H(t)$ se reconstruye la ecuación diferencial:

$$\dot{S}(t) = \lambda_N N - \frac{\beta}{N} S(t) I(t) - \lambda_N S(t) \quad (1.48)$$

Finalmente se observa que $\lambda_N = \mu$, y reemplazando en la ecuación anterior, se llega a la ecuación (1.6).

Ecuación integro-diferencial para los infectados

En la ecuación tipo Volterra para los infectados, se introduce el cambio de variable $G(t-s) = \bar{F}_N(t-s)\bar{F}_I(t-s)$, por lo tanto

$$I(t) = I(0)G(t) + \int_0^t H(s)G(t-s)ds \quad (1.49)$$

Derivando

$$\dot{I}(t) = I(0)\dot{G}(t) + H(t)G(0) + \int_0^t H(s)\dot{G}(t-s)ds \quad (1.50)$$

donde

$$\dot{G}(t) = \dot{\bar{F}}_N(t)\bar{F}_I(t) + \bar{F}_N(t)\dot{\bar{F}}_I(t) \quad (1.51)$$

Escribiendo en término de la tasa de fallo, se obtiene

$$\dot{G}(t) = -\lambda_N(t)\bar{F}_N(t)\bar{F}_I(t) - \lambda_I(t)\bar{F}_N(t)\bar{F}_I(t) \quad (1.52)$$

Escrito de otra forma $\dot{G}(t) = -(\lambda_N(t) + \lambda_I(t))G(t)$, por lo que se re-escribe la derivada de la ecuación para los infectados como

$$\begin{aligned} \dot{I}(t) = & - I(0) (\lambda_N(t) + \lambda_I(t)) G(t) + H(t)G(0) \\ & - \int_0^t H(s)\lambda_N(t-s)G(t-s)ds - \int_0^t H(s)\lambda_I(t-s)G(t-s)ds \end{aligned} \quad (1.53)$$

Utilizando las mismas consideraciones que las usadas para deducir la ecuación de $\dot{S}(t)$, se demuestra que a partir de (1.39) se obtiene la ecuación diferencial para $I(t)$.

Con la hipótesis de que la distribución para el período infeccioso τ_I , es exponencial,

entonces $\lambda_I = cte$, al igual que λ_N , ordenando los términos obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{I}(t) = H(t)G(0) & - \lambda_I \left(I(0)G(t) + \int_0^t H(s)G(t-s)ds \right) \\ & - \lambda_N \left(I(0)G(t) - \int_0^t H(s)G(t-s)ds \right) \end{aligned} \quad (1.54)$$

El término entre paréntesis es la definición de $I(t)$. Se puede demostrar que $G(0) = 1$ por ser las distribuciones exponenciales, por lo que se puede re-escribir:

$$\dot{I}(t) = H(t) - \lambda_I I(t) - \lambda_N I(t) \quad (1.55)$$

Donde se mencionó anteriormente que $\lambda_N = \mu$, por lo tanto $\lambda_I = \gamma$.

La deducción de $\dot{R}(t)$ es análoga las hechas para $\dot{S}(t)$ y $\dot{I}(t)$, de esta forma queda demostrado que el modelo S.I.R tipo E.D.O, es un caso particular del modelo S.I.R tipo Volterra, cuando las distribuciones del período infeccioso y de mortalidad son exponenciales.

1.4 El número reproductivo básico en el modelo S.I.R tipo Volterra

Anteriormente se mencionó que el número reproductivo básico (R_0) se define como:

El número esperado de casos secundarios producidos por un infectado típico en una población completamente susceptible.

Si β es el parámetro de transmisión, entonces podemos estimar el número reproductivo básico como $R_0 = \beta\tau$, donde τ es el período infeccioso medio.

Mediante el uso del modelo S.I.R tipo Volterra se deduce una forma de calcular R_0 (ver Apéndice A.2.3), en el caso particular en cual no se considera demografía se obtiene:

$$R_0 = \beta\tau_I = \beta \int_0^\infty s f_I(s) ds = \beta \int_0^\infty \bar{F}_I(s) ds \quad (1.56)$$

Esta forma de calcular R_0 , es igual a la usada anteriormente (ecuación 1.14) en el sistema de ecuaciones diferenciales. Definir el cálculo de R_0 mediante el uso de la tasa de contagio es muy conveniente, ya que anteriormente (ver capítulo 1.1.1) se definió β como el producto de la tasa de contactos por la probabilidad de contagio. De tal manera que al multiplicar por el período medio infeccioso, da como resultado un cálculo aproximado del promedio de nuevos infectados que se originan a partir de un infectado, durante su período infeccioso.

El concepto de R_0 es fundamental en epidemiología, ya que por su propia definición, la existencia de epidemias está condicionada a que $R_0 > 1$. Sin embargo el cálculo de R_0

no suele estar ausente de controversia, dado que puede realizarse de diferentes maneras, por ejemplo usando matriz de próxima generación [13] ó mediante su propia definición (en forma numérica) [42].

En este punto es conveniente introducir una nueva definición, haciendo uso del número reproductivo básico, y es el "número reproductivo efectivo" [48].

$$R^*(t) = \frac{S(t)}{N(t)} R_0 = \frac{S(t)}{N(t)} \beta \tau = \frac{S(t)}{N(t)} \beta \int_0^t s f(s) ds \quad (1.57)$$

Si $t = 0$ se obtiene $R^*(0) = \frac{S(0)}{N} R_0$, en el caso de que la población sea enteramente susceptible (ó en forma aproximada $\frac{S(0)}{N} \approx 1$) el número reproductivo efectivo es igual al número reproductivo básico.

Es conveniente el uso de esta definición, en los casos en que la población no cumple con la condición de que la población inicial sea enteramente susceptible.

Al considerar población constante y en el equilibrio endémico ($t \rightarrow \infty$) se obtiene:

$$R^*(\infty) = \frac{S_\infty}{N} R_0 \quad (1.58)$$

Donde $S_\infty = N/R_0$ (ver Apéndice A.2.3), por lo tanto $R^*(\infty) = 1$. Esto quiere decir que en el equilibrio endémico, la población de infectados (I_∞) se mantiene constante. Para poder lograr una comparación con el modelo S.I.R en forma de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, se trabaja con distribuciones exponenciales para obtener un resultado comparable a lo visto en los apartados anteriores. Utilizando la ecuación (1.39), se analiza el límite de $I(t)$ cuando $t \rightarrow \infty$ por lo tanto

$$I_\infty = I(0) \lim_{t \rightarrow \infty} \bar{F}_I(t) \bar{F}_N(t) + \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t H(s) \bar{F}_I(t-s) \bar{F}_N(t-s) ds \quad (1.59)$$

La supervivencia, tanto para el período infeccioso como para la demografía, es igual a cero cuando $t \rightarrow \infty$, de esta forma el primer término es cero. Para el segundo término es necesario realizar un cambio de variable $u = t - s$ entonces, $du = -ds$ y $s = t - u$, entonces

$$I_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \left(- \int_0^{s+u} H(t-u) \bar{F}_I(u) \bar{F}_N(u) du \right) \quad (1.60)$$

Cuando se evalúa el límite de $H(t-u)$ (término de acción de masa), éste tiende a $\beta S_\infty I_\infty / N$. Solo queda por evaluar la integral $\int_0^\infty \bar{F}_I(u) \bar{F}_N(u) du$. En el caso particular, para el cual el período infeccioso tiene una distribución gamma^{xiii}, y con la distribución

^{xiii}Si bien es un caso particular, la distribución gamma permite ajustar en forma mas realista las distribuciones observadas.

exponencial para la demografía

$$I_\infty = -\beta \frac{S_\infty I_\infty}{N} \int_0^\infty \bar{F}_I(u) e^{-\mu u} du \quad (1.61)$$

Integrando por partes se demuestra que

$$I_\infty = \beta \frac{S_\infty I_\infty}{N} \frac{1}{\mu} \left(1 - \left[\frac{k}{\mu/\gamma + k} \right]^k \right) \quad (1.62)$$

Donde k es el parámetro forma de la distribución gamma. En el Apéndice A.2.3 se encuentra la deducción de que $R_0 = N/S_\infty$, por lo tanto se define el número reproductivo básico

$$R_{0,k} = \beta \frac{1}{\mu} \left(1 - \left[\frac{k}{\mu/\gamma + k} \right]^k \right) \quad (1.63)$$

Para el caso $k = 1$, la ecuación anterior es reducible al resultado encontrado para el modelo de ecuaciones diferenciales

$$R_0 = \beta \frac{1}{\mu} \left(1 - \left[\frac{\gamma}{\mu + \gamma} \right] \right) = \beta \frac{1}{\mu} \left(\frac{\mu}{\mu + \gamma} \right) = \frac{\beta}{\mu + \gamma} \quad (1.64)$$

En el siguiente caso $k \rightarrow \infty$ (período fijo), el cálculo del número reproductivo básico, se reduce a resolver un límite notable $\lim_{k \rightarrow \infty} \left[\frac{k}{\mu/\gamma + k} \right]^k = e^{-\gamma/\mu}$

$$R_{0,\infty} = \frac{\beta}{\mu} \left(1 - e^{-\mu/\gamma} \right) \quad (1.65)$$

Teniendo en cuenta que usualmente $\mu/\gamma \ll 1$, ya que una enfermedad suele tener un período $(1/\gamma)$ mucho menor^{xiv} que la expectativa de vida $(1/\mu)$ resulta:

$$R_0 \approx \frac{\beta}{\mu} \left(1 - 1 + \frac{\mu}{\gamma} + o(\mu/\gamma)^2 \right) \quad (1.66)$$

En el caso de período fijo y bajo las condiciones mencionadas anteriormente, se tiene un número reproductivo básico idénticamente igual al de un modelo S.I.R sin demografía. Inclusive para el S.I.R con demografía, y en la aproximación $\mu/\gamma \ll 1$, el cálculo de R_0 es el mismo:

$$R_0 = \beta \frac{1}{\gamma} \quad (1.67)$$

De esta forma, podemos inferir que el cálculo del número reproductivo básico propuesto en la ecuación 1.56, da resultados que son consistentes con la definición de R_0 . Por otro

^{xiv}Esto es cierto en la mayoría de enfermedades humanas, en el caso de zoonosis no ha de cumplirse siempre.

lado, la robustez de la definición del número reproductivo efectivo, permite analizar qué es lo que sucede en el equilibrio endémico.

1.4.1 Tamaño final de la epidemia

Muchas veces es de interés poder comparar en forma cualitativa distintas epidemias, y descubrir que parámetros resultan de mas relevancia para poder realizar esa comparación. A continuación se expondrá un simple análisis que permite calcular el tamaño final de la epidemia del modelo S.I.R, cantidad que resultará de utilidad para los siguientes capítulos.

El tamaño final de la epidemia, es la fracción de la población de N agentes que fue afectada durante una epidemia. Es decir, es la población de recuperados, una vez que la epidemia se extinguió.^{xv}

Por lo tanto, en un modelo S.I.R

$$R(\infty) = N - S(\infty) \quad (1.68)$$

Es de mayor utilidad aún, lograr introducir en 1.68 el valor de $S(0)$ (prevalencia cero). La prevalencia cero es una variable clínica, y puede ser determinada mediante un estudio estadístico.

A continuación se deducirá la relación del tamaño final de la epidemia, para el modelo S.I.R. Haciendo uso de la ecuación (1.5), reemplazando $I(t)$ por la ecuación (1.39). Eliminando la demografía ^{xvi} de (1.39), por lo tanto $\bar{F}_N(t) \equiv 1$, ya que se elige hacer $\mu \rightarrow 0$, entonces:

$$-\frac{\dot{S}(t)}{S(t)} = \frac{\beta}{N} \left(I(0)\bar{F}_I(t) + \int_0^t \frac{\beta}{N} S(s)I(s)\bar{F}_I(t-s)ds \right) = -\frac{d}{dt} \ln S(t) \quad (1.69)$$

La ecuación a resolver es una diferencial del tipo $d(\ln x) = f(t, x)dt$, que debería resolverse en forma iterativa, pero en este caso es de interés solo conocer la relación entre los tamaños finales e iniciales de los susceptibles, por lo tanto se realiza una integración entre el tiempo inicial $t = 0$ y para $t \rightarrow \infty$

$$\begin{aligned} -\int_0^\infty d(\ln S(t)) &= \int_0^\infty \frac{\beta}{N} \left(I(0)\bar{F}_I(t) + \int_0^t \frac{\beta}{N} S(s)I(s)\bar{F}_I(t-s)ds \right) \\ \ln \left(\frac{S(0)}{S_\infty} \right) &= \frac{I(0)}{N} \left(\beta \int_0^\infty \bar{F}_I(t)dt \right) + \frac{\beta}{N} \int_0^\infty \int_0^t \frac{\beta}{N} S(t-s)I(t-s)\bar{F}_I(s)ds \end{aligned} \quad (1.70)$$

^{xv}Esta definición es válida en un modelo S.I.R. En un modelo S.I.R.S al haber perdida de inmunidad, un agente susceptible en el final de la epidemia anteriormente pudo haber sido un infectado.

^{xvi}A pesar de tomar $N(t) = cte$, no necesariamente son los mismos agentes en dos tiempos diferentes (debido al recambio por demografía).

Donde podemos identificar el número reproductivo básico (primer término) y la definición (1.5) por lo tanto:

$$\ln\left(\frac{S(0)}{S_\infty}\right) = \frac{I(0)}{N}R_0 + \int_0^\infty \frac{\beta}{N} \int_0^t [-\dot{S}(t-s)]\bar{F}_I(s)dsdt \quad (1.71)$$

$$= \frac{I(0)}{N}R_0 + \beta \left(\int_0^\infty \bar{F}_I(s)\right) \left(\frac{1}{N} \int_s^\infty [-\dot{S}(t-s)]dt\right) ds \quad (1.72)$$

Resolviendo las integrales, y ordenando los términos se obtiene la siguiente relación de tamaño final de la epidemia

$$\ln\left(\frac{S(0)}{S_\infty}\right) = R_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{N}\right) \quad (1.73)$$

En la ecuación 1.73, el término $1 - \frac{S_\infty}{N}$ es la fracción de recuperados del sistema. Por una cuestión de comodidad a la hora de analizar los gráficos, se trabajará con el complemento de la fracción de recuperados del sistema, es decir con $\frac{S_\infty}{N}$ (ver Figura 1.11).

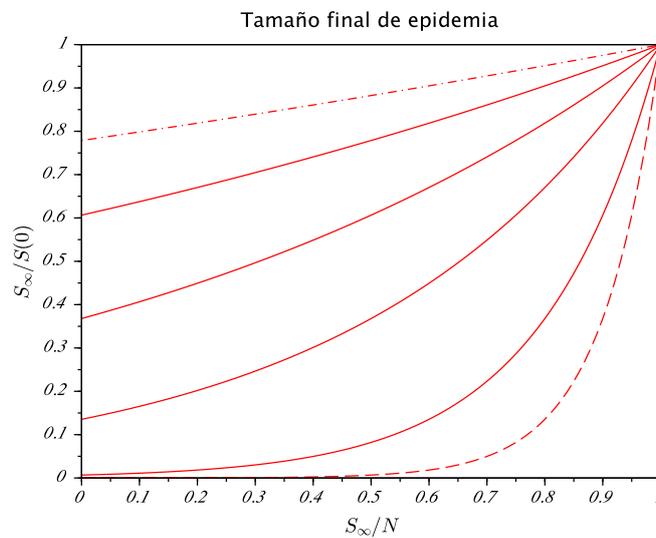


Figura 1.11: Tamaño final de epidemia vs $\frac{S_\infty}{N}$. Línea punteada corresponde a un valor de $R_0 = 0.25$, la línea a trozos es para $R_0 = 10$. Las líneas sólidas, de arriba para abajo, se corresponden a valores de $R_0 = \{0.5, 1, 2, 5\}$.

La ecuación 1.73 presenta una dificultad para extraer información, en principio podemos saber el valor de la población total, y dependiendo del caso el valor de R_0 y

$S(0)$ (prevalencia cero) o bien de S_∞ .

$$\ln\left(\frac{S(0)}{N}\right) = R_0\left(1 - \frac{S_\infty}{N}\right) + \ln\left(\frac{S_\infty}{N}\right) \quad (1.74)$$

Para realizar la gráfica de 1.74 hay que considerar que $S(0) < N$, por lo tanto los valores de $\ln\left(\frac{S(0)}{N}\right) < 0$, son los únicos que cumplen con tal relación (ver Figura 1.12). Para valores de $R_0 > 4$, se puede apreciar que prácticamente no quedan susceptibles en el sistema (indistintamente del valor de prevalencia inicial), es decir que toda la población se ve afectada por la transmisión de la enfermedad. A su vez esto da el indicio de que en un modelo S.I.R., en una epidemia con $R_0 > 4$, la población de los susceptibles se extingue, si no hay re-flujo de susceptibles. El caso del tamaño final de epidemia considerando demografía (con reflujo de susceptibles) se estudiará mas adelante, debido a que es necesario introducir nuevas definiciones.

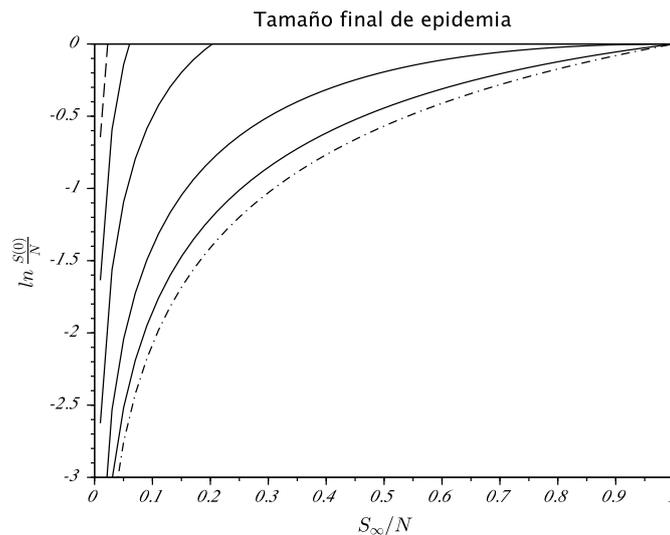


Figura 1.12: La línea inferior (punto-rama) corresponde a $R_0 = 0.25$. La línea a trozos es para $R_0 = 4$ y los susceptibles se extinguen rápidamente. Las líneas sólidas, se corresponden a valores de $R_0 = \{3, 2, 1, 0.5\}$.

1.5 Conclusiones del Capítulo

Hasta ahora se han dejado de lado muchos aspectos de un proceso de contagio real, por ejemplo: períodos latentes, tasas variables de infección y recuperación, inmunidad parcial, cambios de comportamiento, la espacialidad. La inclusión de tales características harían el modelo mas realista, pero complicaría el análisis matemático. La estrategia

para modelar un sistema en particular es considerar primero el modelo matemático-teórico mas simple, aunque algunos de los aspectos que uno desearía incluir estén ausentes. Comparando los resultados del modelo con el sistema real ^{xvii} se puede agregar, una a la vez, características adicionales. La adición de diferentes consideraciones dificulta rápidamente el análisis teórico y en general el modelo se analiza mediante métodos numéricos y de simulación.

A lo largo de este capítulo se vio que el efecto de introducir una transmisión periódica en el modelo S.I.R con demografía, es la obtención de oscilaciones autosostenidas. Cuando el término de transmisión es constante, pero se consideran distribuciones no exponenciales en las tasas, existen distintos trabajos [15, 27] en los que se demuestra la no existencia de oscilaciones autosostenidas.

Las herramientas dadas hasta este punto, nos permitirán afrontar los siguientes capítulos. Todos los códigos utilizados en este capítulo están disponibles [25] para su lectura y uso.

En el siguiente capítulo se desarrollará un modelo sencillo para el estudio de la transmisión del dengue en la ciudad de Orán.

^{xvii}Observaciones clínicas, factores ambientales y/ó socio-económicos, etc.

Capítulo 2

Un modelo de incidencia de dengue para el Noroeste Argentino

El Noroeste de Argentina está afectado por diferentes enfermedades tropicales [20]. En particular la ciudad de San Ramón de la Nueva Orán (conocida como ciudad de Orán), cabecera del departamento de Orán en la Provincia de Salta, es una zona de riesgo para el virus del dengue.

El virus de la fiebre del dengue (DENV) se transmite a los seres humanos por la picadura de la hembra del mosquito *Aedes*. En la última década, en toda la región norte de Argentina aumentó la tasa de incidencia de dengue según reportes recientes del Ministerio de Salud de la Nación, informado a través del Boletín Integrado de Vigilancia en 2016 [19]. En la actualidad el dengue es una enfermedad no endémica en Argentina, y en particular en la ciudad de Orán, los casos de dengue coinciden con la estación de lluvias [20, 21], debido a la ausenciaⁱ mosquito *Aedes* en los meses secos.

La ciudad de Orán tiene una población estimada de 90000 habitantes, y debido a su cercanía al paso fronterizo de Puerto de Aguas Blancas que conecta hacia la ciudad de Bermejo, Bolivia, constituye una de las principales puertas de ingreso del dengue a la Argentina y su posterior diseminación al resto del país. Esto hace que el estudio y comprensión de la dinámica del dengue en esta ciudad sea de relevancia para el control de esta enfermedad que tanto en el 2009 como en el 2016 presentó serios problemas de salud pública en gran parte del territorio nacional.

En este capítulo se trabajará con una serie de datos de casos reportados de dengue para la ciudad de Orán y alrededores. Las diferentes epidemias que se observan en la serie de datos presentan gran variabilidad en su tamaño (cantidad de casos reportados).

ⁱEn la ciudad de Orán el mosquito no desaparece por completo en los meses secos, pero su abundancia es tan escasa que puede aproximarse a una ausencia.

El estudio de la variabilidad en los tamaños de epidemias es uno de los objetivos del presente trabajo, y para ello en éste capítulo se desarrollará un modelo de incidencia para los casos de dengue en la ciudad de Orán y alrededores. En particular, se estudiará la importancia de los casos importados (personas que ingresan al país infectadas desde en zonas endémicas). En este capítulo se mostrará mediante un ajuste de parámetros, la mejora sustancial que se obtiene en el modelo propuesto al incluir los casos importados.

2.1 El dengue en la ciudad de Orán y alrededores

El dengue es una enfermedad viral mantenida dentro de un ciclo que involucra a los humanos y los mosquitos del género *Aedes*. El vector principal en la transmisión del dengue es el *Aedes aegypti*, un mosquito de hábitos domésticos con preferencia por la sangre humana [29].

La transmisión de la enfermedad se da en un ciclo en el cual, un mosquito hembra del *Aedes* (sano) pica a un humano que está infectado con el virus del dengue. Posteriormente el mosquito hembra del *Aedes* pica a otro humano (susceptible), el cual pasa a estar infectado y el ciclo continúa.

Además es importante tener en cuenta que se dejan de lado diferentes detalles, tales como:

- El ciclo de vida del mosquito de *Aedes aegypti* es del orden de los 20 días, y en condiciones de laboratorio puede llegar a los 30 días. Dentro del ciclo de transmisión sólo se considera a la hembra, ya que ésta es la que necesita sangre para poder poner sus huevos, por lo tanto solo mosquitos adultos hembras de *Aedes aegypti* son los de mayor importancia en el ciclo de transmisión. La transmisión del virus del dengue de mosquitos infectados a los huevos que deposita, se realiza con una probabilidad extremadamente baja, por lo que se puede considerar que no hay transmisión vertical del virus en el mosquito.
- Cuando un mosquito hembra pica a un humano infectado, existe un tiempo característico para que el mosquito pueda infectar a otros humanos. Esto se debe a que el virus debe incubarse en el mosquito hasta depositarse en las glándulas salivales lo que lleva entre 3 y 7 días, tiempo que depende fuertemente de la temperatura.
- Lo mismo ocurre para el humano, una vez que es picado por un mosquito infectado, transcurren unos 4 a 7 días hasta que se vuelve infeccioso, y puede infectar a mosquitos sanos.
- Existen cuatro cepas de virus diferentes: DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4. Cuando un humano contrae uno de los virus, al recuperarse logra inmunidad de

por vida a esa cepa que contrajo, pero sigue siendo susceptible al resto de las cepas.

- La actividad del mosquito *Aedes* es totalmente urbana, y a medida que disminuye la densidad de población en las periferias de una ciudad (zona peri-urbana) su presencia y abundancia también disminuye. Tiene un área de actividad definida, ya que su dispersión es de alrededor de los 200 metros.

Los síntomas que presenta una persona infectada de dengue son:

- Fiebre acompañada de dolor detrás de los ojos, de cabeza, muscular y de articulaciones.
- Náuseas y vómitos.
- Cansancio intenso.
- Aparición de manchas en la piel.
- Picazón y sangrado de nariz y encías.

Al ser una enfermedad transmitida por la picadura del mosquito de *Aedes aegypti* infectado, su presencia y abundancia aumenta el riesgo de transmisión. El mapa de Riesgo de Dengue 2017 (ver Figura 2.1) publicado por la Comisión de Actividades Especiales (CO.NA.E) [18], muestra las zonas de mayor riesgo en el Norte de Argentina. Si bien el mosquito del *Aedes aegypti* es el principal vector de la enfermedad, el mosquito *Aedes albopictus* (mosquito tigre) también es vector del dengue, y en las pasadas décadas a sido reportada su presencia en la provincia de Misiones [51].

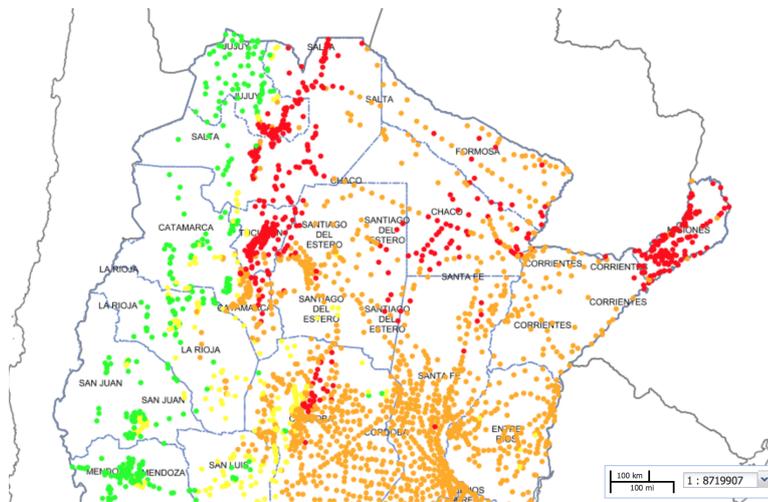


Figura 2.1: El nivel de riesgo esta representado por los puntos de color rojo (alto), naranja (medio alto), amarillo (medio bajo) y verde (bajo). Mapa de Riesgo de Dengue 2017 extraído de [18].

En Argentina, se han registrado casos aislados de dengue entre 1905 y 1911 [22]. Durante la primera mitad del siglo, *Aedes aegypti*, estaba presente en el norte y el centro del país [32]. Alrededor de 1960, el vector fue erradicado de Argentina por la campaña Panamericana en respuesta a la aparición de epidemias urbanas de fiebre amarilla también transmitida por el *Aedes aegypti*. Después de una larga ausencia en la región, se detectaron casos aislados de dengue en 1997 en la provincia de Salta en áreas ubicadas cerca de la frontera Boliviana [50]. Brasil, Bolivia, Paraguay son países vecinos de la región norte de Argentina, donde el dengue es endémico [45]. En la ciudad de Orán, en el año 2016 ocurrió una de las epidemias de dengue mas grandes de las últimas décadas en dicha ciudad.

Según puede apreciarse en los datos brindados por el Ministerio de Salud de Nación [20], usualmente suele circular una sola cepa del virus del dengue (DENV-1 ó DENV-4). Para el caso del Año 2016 estuvo en circulación la cepa DENV-1 y con mucha menor incidencia DENV-4 [19]. Una característica de la Ciudad de Orán es que está en las inmediaciones (46 Km de distancia) del paso fronterizo Puerto de Aguas Blancas, dicho paso conecta la ciudad de Aguas Blancas con la Ciudad de Bermejo (Bolivia). Según datos del INDEC existe un tráfico de entradas y salidas en el paso fronterizo de Aguas Blancas del orden de mil entradas y salidas diarias, con un pico máximo durante los meses de Verano. El tráfico del puesto fronterizo mencionado hace que Orán esté conectada con el sur de Bolivia que es una región endémica [14], lo que podría explicar

la entrada de una cantidad significativa [19] de casos importadosⁱⁱ, que se registran en la provincia de Salta y que es del orden de las decenas de personas por temporada.

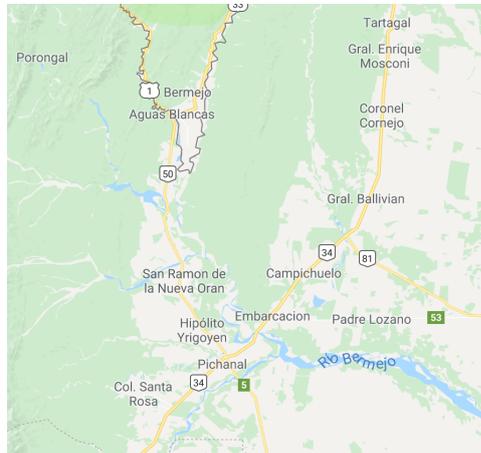


Figura 2.2: Ubicación geográfica de la ciudad de Orán, en la provincia de Salta. La ciudad de Orán está conectada a través de la Ruta Nacional 50 con el paso fronterizo de Aguas Blancas y está ubicada a una distancia de 46 Km de dicho paso. Orán es la ciudad más poblada de la zona con 82413 habitantes (censo 2010). Mapa extraído de iOS Map 2017 [31].

En la Figura 2.3 (a) se presentan los datos de incidencia de los casos reportados de dengue en la ciudad Orán y alrededores, en la Figura 2.3 (b) se muestran los casos reportados correspondientes a la ciudad de Orán en las epidemias de 2009 y 2016. Aunque los casos reportados hayan sido clasificados en confirmados o inciertos, éstos no son necesariamente todos los casos existentes en ese período, ya que no todas las personas que muestran síntomas de dengue van al hospital. Para la Figura 2.3 (a) los datos comienzan en Febrero de 2010 y terminan en Junio de 2013. Todos los datos son presentados por semana epidemiológica, los casos confirmados son por laboratorio, y los sospechosos son aquellos en los cuales los pacientes mostraban síntomas pero no se confirmó el diagnóstico mediante la prueba de sangre.

Al observar ambas Figuras (2.3 (a) y (b)) se puede apreciar la variabilidad en los tamaños de epidemia del 2009 y 2016 (casos reportados del orden de las centenas), con respecto a las epidemias que se observan entre los años 2010 y 2013 (casos reportados del orden de la decena).

ⁱⁱSe consideran casos importados, aquellos casos reportados por una persona infectada que realizó una estadía reciente y/o que proviene de una zona endémica.

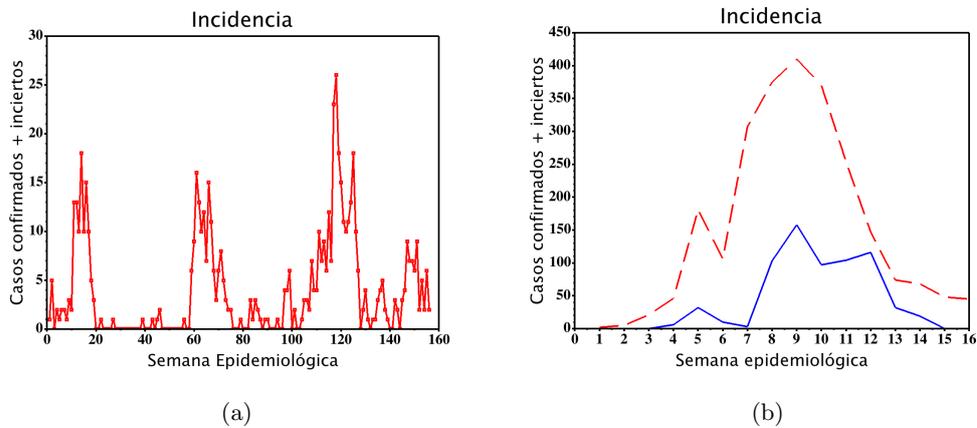


Figura 2.3: A la izquierda (a) casos reportados (confirmados + sospechosos) para el departamento de Orán desde el año 2010 hasta la semana epidemiológica 156 (año 2013). Los datos incluyen las localidades de Pichanal, Hipolito Yrigoyen, Ingenio Tabacal, Colonia Santa Rosa y Aguas Blancas. **Datos provistos por el Ministerio de Salud de la Nación.** A la derecha (b) casos reportados (confirmados + sospechosos) para las epidemias de 2009 (línea sólida) y de 2015-2016 (línea a trazos) para la provincia de Salta. La series correspondiente a la ciudad de Orán empieza a partir de la semana epidemiológica 1, cuando ese empezó a contabilizar los casos.

Los niveles promedio de precipitación mensual (ver Figura 2.4 (a)) muestran que existe una estacionalidad bien definida para la lluvia, entre los meses de Mayo y Octubre ocurre un descenso significativo de los niveles de precipitación. Estos valores mínimos de precipitación, tiene como resultado que no existan las condiciones adecuadas para la presencia del mosquito durante esos meses, debido a la necesidad del mosquito de tener recipientes con agua para depositar sus huevos.

Entre los meses de Mayo y Agosto, la temperatura media de la ciudad de Orán está por debajo de los $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ver Figura 2.4 (b)), lo cual hace que tampoco sean óptimas las condiciones para la presencia de los mosquitos. A pesar de que la temperatura promedio máxima sea todo el año mayor a los $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante los meses secos (sin precipitaciones) no están aseguradas las condiciones óptimasⁱⁱⁱ para la presencia del mosquito de *Aedes aegypti*.

ⁱⁱⁱAl no haber condiciones óptimas para la reproducción del mosquito, la población disminuye.

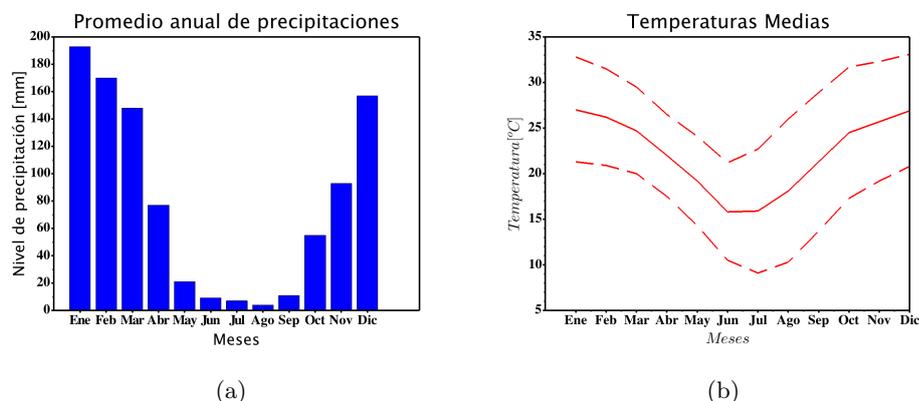


Figura 2.4: Datos climatológicos de la ciudad de Orán, a la izquierda están los niveles promedio de precipitación mensual de los últimos 20 años. A la derecha la línea sólida es la temperatura media, los valores promedios máximos y mínimos son los de líneas a trazos. Datos del Servicio Meteorológico Nacional

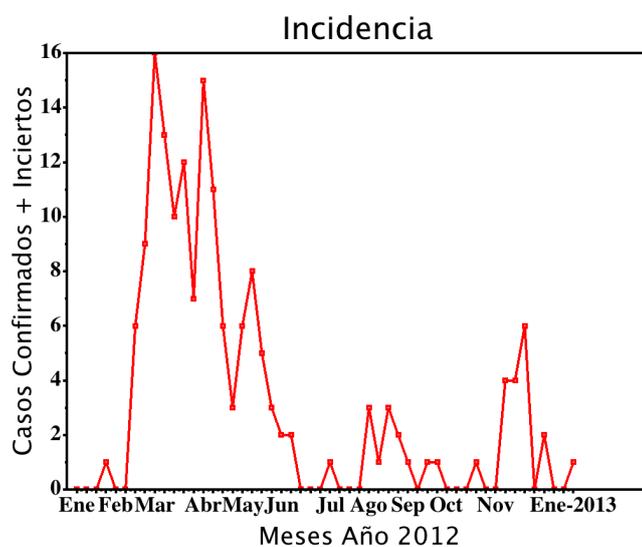


Figura 2.5: Casos de dengue reportados para el año 2012.

Al analizar el año 2012 (ver Figura 2.5) se observan con mayor claridad las fluctuaciones de los casos reportados en los meses de invierno. Estos casos pueden deberse a dos motivos en particular, el primero es que los casos confirmados sean computados en la fecha en la cual son confirmados. Es decir que el caso reportado no se computa la fecha en la cual se tomo la muestra de sangre, sino en la fecha que se confirmo por laboratorio. El segundo caso es que se trate de casos importados, personas que se in-

fectaron en regiones endémicas y posteriormente arribaron a la ciudad de Orán. Esta última hipótesis es mas acorde al planteo de este trabajo, a pesar de que existe una baja confiabilidad en los datos, nos será de utilidad para mostrar algunos resultados importantes.

2.2 Realización de un modelo de para el dengue en Orán

La dinámica del dengue puede modelarse mediante un modelo acoplado de campo medio mosquito-humano [35], usando un modelo S.I. (Susceptible - Infectado) para la población de mosquitos y un modelo S.I.R (Susceptible - Infectado - Recuperado) para la población de humanos.

Cuando se desea considerar el tiempo de infección del mosquito o de las personas, la elección de un modelo S.E.I. (Susceptible - Expuesto - Infectado) para los mosquitos resulta conveniente. La introducción del estado expuesto permite modelar el tiempo en el cual el mosquito se infecta con el virus, pero aún no es capaz de infectar a un humano sano. La vida media del mosquito es menor que su tiempo de recuperación, por lo tanto una vez que un mosquito es infectado muere infectado, de tal manera que es válido no considerar el estado recuperado para los mosquitos.

Al igual que en el modelo de los mosquitos, es posible agregar el estado de expuesto al modelo para los humanos. En este caso el tiempo de recuperación es mucho menor que la expectativa de vida del humano, por lo que es necesario tener en cuenta el estado de recuperado. Al circular una cepa en cada año en la ciudad de Orán [19, 20], se considera que un humano infectado adquiere inmunidad de por vida a esa cepa, por lo tanto bajo estas restricciones la dinámica puede modelarse con un sistema S.E.I.R. (Susceptible - Expuesto - Infectado - Recuperado).

Las ecuaciones del modelo propuesto son:

$$\dot{S}_V = \Lambda_V(t) - \frac{\beta_V}{N_H} S_V I_H - \mu_V S_V \quad (2.1)$$

$$\dot{E}_V = \frac{\beta_V}{N_H} S_V I_H - (\sigma_V + \mu_V) E_V \quad (2.2)$$

$$\dot{I}_V = \sigma_V E_V - \mu_V I_V \quad (2.3)$$

$$\dot{S}_H = \Lambda_H - \frac{\beta_H}{N_H} S_H I_V - \mu_H S_H \quad (2.4)$$

$$\dot{E}_H = \frac{\beta_H}{N_H} S_H I_V - (\sigma_H + \mu_H) E_H \quad (2.5)$$

$$\dot{I}_H = \sigma_H E_H - (\gamma_H + \mu_H) I_H + \epsilon N_H g(t, \omega_p) \quad (2.6)$$

$$\dot{R}_H = \gamma_H I_H - \mu_H R_H \quad (2.7)$$

En este sistema de ecuaciones se utiliza el subíndice V para referirnos a los vectores y H para los humanos. $\Lambda_V(t)$ es la tasa de nacimientos de los mosquitos, que está en función del tiempo para representar la estacionalidad del mosquito en el modelo. El parámetro ϵ es positivo y menor que uno, y representa la proporción de casos importados en términos de población local. La función $g(t, \omega_p)$ permite modelar el flujo de los casos importados, ω_p es la frecuencia del flujo de casos importados. Las constantes β_V y β_H son las tasas a las que un mosquito susceptible se infecta, y la tasa a la que un ser humano susceptible se infecta respectivamente. Los parámetros $1/\sigma_H$, $1/\sigma_V$ son el período medio de exposición al virus de mosquitos y humanos respectivamente. En la Tabla 2.1 se detallan el resto de parámetros del modelo.

Tabla de parámetros	
$\frac{1}{\mu_V}$	vida media de los mosquitos (días)
$\frac{1}{\mu_H}$	vida media de los humanos (años)
$\frac{1}{\sigma_V}$	período de exposición de los mosquitos (días)
$\frac{1}{\sigma_H}$	período de exposición de los humanos (días)
$\frac{1}{\gamma_V}$	período medio infeccioso de los mosquitos (días)
$\frac{1}{\gamma_H}$	período medio infeccioso de los humanos (días)
β_V	tasa de nuevos mosquitos infectados (por mosquito)
β_H	tasa de nuevos humanos infectados (por humano)
Λ_H	tasa de nacimientos de humanos (años)
N_H	población de humanos

Tabla 2.1: Parámetros usados en el modelo mosquito-humano

Es conveniente mencionar dos posibles formas de agregar la aparición de casos importados en el sistema.

Primero se la puede considerar como un término aditivo en la transmisión de 2.2, agregando el flujo de casos importados $\frac{\beta_V}{N_V} S_V (I_H + \epsilon N_H g(t, \omega_p))$. De esta forma los casos importados, contribuyen inmediatamente a la infección de mosquitos.

Otra forma es una combinación de lo descrito anteriormente más la utilizada en el modelo (2.1 - 2.7), pero de esta forma se podría estar sobrevalorando al flujo de casos importados. Por simplicidad se elige trabajar con un flujo de casos importados en forma aditiva a la incidencia. Si se considera $g(t, \omega_p)$ como una función delta, será posible hacer que la aparición de casos importados sea en forma discreta, sin perturbar demasiado el sistema.

Utilizar el sistema (2.1 - 2.7) resulta difícil cuando no se tiene conocimiento respecto los parámetros de los mosquitos, si bien existen diferentes citas bibliográficas, estrictamente no hay información relacionada los mosquitos de la zona de Orán.

Este sistema (2.1 - 2.7) puede reducirse a uno equivalente si se introduce la dinámica de los vectores en el término de transmisión, este recurso es utilizado con frecuencia en enfermedades transmitidas por vectores, por ejemplo la malaria [40]. Utilizando dicho recurso y eliminando el estado de expuesto para simplificar aún más el modelo, se obtiene:

$$\dot{S}_H = \Lambda_H - f_I(t)S_H - \mu_H S_H \quad (2.8)$$

$$\dot{I}_H = f_I(t)S_H - (\gamma_H + \mu_H)I_H + \epsilon N_H g(t, \omega_p) \quad (2.9)$$

$$\dot{R}_H = \gamma_H I_H - \mu_H R_H \quad (2.10)$$

Donde la fuerza de infección o tasa de transmisión en el tiempo t se define [40] como:

$$f_I(t) = ba^2c \int_{t_0}^t \frac{N_V(s)}{N_H(s)} \frac{I_H(s)}{N_H(s)} x(s) p(t-s) ds \quad (2.11)$$

Con $x(s)$, la fracción de mosquitos no infectados en un tiempo anterior s ; $N_V(s)$, número total de mosquitos en el momento s ; $N_H(s)$ es número total de humanos en el momento s ; $I_H(s)/N_H(s)$ es fracción de humanos infectados en el momento s ; Y $p(\cdot)$ es una distribución de retardo que describe la maduración del virus en el mosquito y la supervivencia del vector. Los mosquitos susceptibles se infectan con el virus del dengue con una probabilidad c cuando pican (a una tasa a) un ser humano infectado. Los mosquitos infectados entonces contribuyen a la infección del dengue en los seres humanos cuando vuelven a picar a un ser humano susceptible (a una tasa a) e infectan a los humanos con una probabilidad b . El modelo determinado por las ecuaciones (2.8, 2.9, 2.10) es un modelo S.I.R con demografía (como el discutido en el Capítulo 1), donde el término de transmisión está en función del tiempo. La ecuación (2.9) contiene el término $\epsilon N_H g(t, \omega_p)$ que permitirá hacer el modelado de los casos importados del sistema.

Utilizar un modelo S.I.R para el estudio de enfermedades transmitidas por vectores suele tener buenos resultados [47]. Para el objetivo planteado en este Capítulo (proponer un modelo para la incidencia), es necesario simplificar lo mejor posible el modelo de enfermedades transmitidas por vectores, que habitualmente se utiliza en las diferentes citas bibliográficas [13, 16, 35].

2.2.1 Modelado de la Incidencia

En las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores, la presencia y abundancia de los vectores juega un rol fundamental en la dinámica de la transmisión. Sin la presencia del vector no hay transmisión^{iv}. Anteriormente se discutió sobre la estacionalidad de las lluvias en la ciudad de Orán, que da como resultado una estacionalidad bien definida en la población de mosquitos de la zona.

Tener en cuenta la estacionalidad en el término de transmisión es importante, porque es una forma de introducir la variabilidad de la población del vector en el modelo.

Un posible resultado de integrar la ecuación (2.11) es la siguiente función:

$$f(t) = \frac{\beta_0}{N_H}(1 + \delta \sin(\omega_0 t + \theta))I_H(t) \quad (2.12)$$

El parámetro β_0 es la tasa de transmisión promedio, y en donde se absorbieron todos los parámetros referidos a la población de mosquitos, su tasa de picadura y las diferentes probabilidades (de que se infecte el mosquito o el humano). El período de la estacionalidad es ω_0 . La amplitud de la estacionalidad δ [35] está restringida en el intervalo unitario ($\delta \in [0, 1]$). En el caso particular donde $\delta = 0$ se tiene la definición usual de la fuerza de infección $f(t) = \frac{\beta_0}{N_H}I(t)$. El término $f(t)S(t)$ es la incidencia en el tiempo t . Considerando población constante y como primera aproximación^v $\epsilon N_H g(t, \omega_p) = 0$ se puede re-escribir el sistema (2.8 - 2.9) como:

$$\dot{S}(t) = \mu N - \frac{\beta_0}{N}(1 + \delta \sin(\omega_0 t + \phi))I(t)S(t) - \mu S(t) \quad (2.13)$$

$$\dot{I}(t) = \frac{\beta_0}{N}(1 + \delta \sin(\omega_0 t + \phi))I(t)S(t) - (\gamma + \mu)I(t) \quad (2.14)$$

$$R(t) = N - S(t) - I(t) \quad (2.15)$$

Se define $\bar{\beta} = \beta_0 + \delta \frac{1}{t} \int_0^t \sin(\omega_0 s + \theta) ds$, donde $t \rightarrow \infty \bar{\beta} \rightarrow \beta_0$, que es un resultado habitual de una enfermedad con estacionalidad [7]. De tal manera que el sistema tiene un número reproductivo básico $R_0 = \frac{\bar{\beta}}{\gamma + \mu}$.

Linealizando el sistema (2.13 - 2.15) con $\delta \ll 1$ y usando los cambios de variables $I = I^*(1 + y)$ y $S = S^*(1 + x)$ se obtiene:

$$\frac{d^2 y}{dt^2} + \mu R_0 \frac{dy}{dt} + \mu \beta_0 y = \delta \omega_0 \gamma \cos(\omega_0 t + \theta) \quad (2.16)$$

^{iv}En el caso de enfermedades como el Zika, hay una probabilidad de transmisión vertical por parte de las mujeres embarazadas.

^vPuede considerarse al término $\epsilon N_H g(t, \omega_p) = \text{constante}$ y el resultado a encontrar no cambia, por simplicidad de la notación en primera instancia se lo elige cero.

La solución lineal del sistema (2.16), será siempre del tipo oscilatorio, su comportamiento es similar al estado transitorio^{vi} de un oscilador forzado con frecuencia ω_0 . Las soluciones lineales propuestas para $S(t)$ y $I(t)$ tienen la siguiente forma:

$$S(t) \approx S(0)e^{-at} \sin \omega_1 t \quad (2.17)$$

$$I(t) \approx I(0)e^{-at} \sin (\omega_1 t + \phi) \quad (2.18)$$

$S(t)$ e $I(t)$ deben tener una fase relativa entre sí, porque cuando la población de infectados llega a un valor máximo, la población debió haber disminuido, porque fueron afectados por la enfermedad. Se propone modelar la incidencia como:

$$f(t)S(t) = Ae^{-bt}(1 + \delta \sin (\omega_0 t + \theta)) \sin (\omega_1 t) \sin (\omega_1 t + \phi) \quad (2.19)$$

donde $A = \frac{\beta_0 S(0)I(0)}{N}$ y $b = 2a$. Para aumentar aún mas la simplicidad del modelo, se opta por elegir una fase de la estacionalidad igual a cero ($\theta = 0$). Esto es justificable si se razona lo siguiente:

Al utilizar una función del tipo seno, el máximo debe estar en un cuarto del período T de la estacionalidad, que en principio debe ser del orden de los 12 meses, porque según se observa en los gráficos de los datos (Figura 2.3 (a) y Figura 2.5 (b)) la mayor cantidad de casos se da en el 4 mes. Al no considerar el estado latente, es necesario que exista una correlación entre la cantidad máxima de casos reportados, con el máximo de la estacionalidad.

Utilizando la cantidad de casos reportado para la ciudad de Orán y sus alrededores, se propone ajustar por cuadrados mínimos [8] la función de incidencia propuesta:

$$Ae^{-bt_j}(1 + \delta \sin (\omega_0 t_j)) \sin (\omega_1 t_j) \sin (\omega_1 t_j + \phi) = T_j, \quad (2.20)$$

Donde T_j son los valor de casos reportados a tiempo t_j . La elección de ajustar a los datos de casos reportados de dengue no solo para la ciudad de Orán, si no también para sus alrededores, se debe a los valores muy bajos de casos que se tienen. Según se puede apreciar en el mapa de la zona (ver Figura 2.1), la ciudad de Orán esta conectada a través de la ruta nacional 50 con varias localidades. Siendo la ciudad de Orán cabecera de su departamento y la ciudad mas aglomerada de la zona, es normal que habitantes de las diferentes localidades estén en contacto permanente con la ciudad de Orán.

Se tiene noción del orden de algunos de los parámetros de la ecuación (2.20). Por ejemplo $\delta = 1$ y si bien la propuesta de la función 2.19 se hizo con una ecuación (2.16) que se dedujo con el supuesto $\delta \ll 1$, remover esa restricción no genera grandes cambios

^{vi}La solución de un oscilador forzado se compone de dos partes, la transitoria y la forzada. Al principio es mas importante el término transitorio, para un tiempo muy grande el sistema esta gobernado por el término forzado.

debido a que se tiene un triple producto de funciones sinusoidales.

Sin embargo como se mencionó al principio, existe una cantidad considerable de casos importados [19, 20] en la zona, y teniendo como objetivo el estudio de la influencia de estos últimos en las epidemias de dengue, es necesario realizar un modelo del término de los casos importados $\epsilon N_H g(t, \omega_p)$, como se verá en la próxima sección.

2.2.2 Modelado de los casos importados

Al agregar el término $\epsilon N g(t, \omega_p)$ en la ecuación (2.14), se empiezan a tener en cuenta los casos importados en el modelo (2.13 - 2.14). Teniendo como referencia los datos publicados [19, 20] en el Boletín Epidemiológico de la Nación ^{vii} se propone $\epsilon = 1/N_H$, de esta manera se obtiene el valor mínimo para los casos importados. Elegir que el valor de los casos importados sea igual a 1, es necesario para evitar que esta adición represente mas del 10 % entonces se está modelando la inmigración como un término perturbación. Se considerarán diferentes situaciones para los casos importados. En la Tabla 2.2 se muestra al caso 1, cuando $g(t, \omega_p) = 0$ es decir que no hay casos importados. En el caso 2 se agrega al sistema un individuo infectado cada semana. En los casos 3 y 4 se incorpora al sistema un nuevo individuo infectado en forma periódica. Para el caso 3 se lo hace semana de por medio, es decir, la primera semana hay un nuevo caso importado, pero la siguiente no. Finalmente en el caso 4, no se sabe cómo es la frecuencia aparición de nuevo caso importado, se utiliza una función seno para simular la variabilidad periódica de los casos importados.

Modelos para $g(t, \omega_p)$			
Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
0	1	1 semana de por medio	$1 + \sin(\omega_p t)$

Tabla 2.2: Diferentes formas para modelar ($g(t, \omega_p)$), que es la aparición de los casos importados en el sistema. Para el Caso 1 la función es igual a cero, por lo que no se incorpora casos importados al sistema. En el Caso 2 la función $g(t, \omega_p)$ es igual a uno para cada semana epidemiológica. Se introduce un caso importado en semana epidemiológica de por medio en el Caso 3. En el Caso 4 se utiliza una función sinusoidal, la cual permite una variación de casos importados entre 0 y 2, con un valor de frecuencia que se ajustará.

^{vii}En la semana epidemiológica 16 del 2016 en la provincia de Salta, había registrados hasta esa fecha 436 casos confirmados de dengue (en lo que iba del año), de los cuales 34 correspondían a casos importados. De tal manera el 10 % de los casos totales son importados.

2.3 Ajuste de parámetros por cuadrados mínimos

Se realizan todos los ajustes de datos ^{viii} por cuadrados mínimos [8], haciendo uso de los algoritmos [25] y librerías provistos por MATLAB. Utilizando las librerías previstas por el software Scilab [25] (del tipo Open Source), los únicos cambios significativos que se observan son los referidos a los costos computacionales.

El ajuste de parámetros se hace para la siguiente función:

$$Ae^{-bt_j}(1 + \delta \sin(\omega_0 t_j)) \sin(\omega_1 t_j) \sin(\omega_1 t_j + \phi) + CX_j = T_j, \quad (2.21)$$

Donde CX_j son los diferentes casos (C1, C2, C3 y C4) que se discutieron anteriormente. Se utilizan los datos (ver Figura 2.5) para la ciudad de Orán y alrededores. Cabe destacar el ajuste de la incidencia para el año 2012, motivado principalmente por ser una serie de datos que tiene valores para todo el año epidemiológico, y por ser una serie con valores bajos de casos reportados. Esto es necesario ya que la función de incidencia (ecuación 2.21) que se propuso fue mediante la linealización del sistema de ecuaciones (2.13-2.15).

Caso 1

Este es el caso sin casos importados. En la Tabla 2.3 se muestra el valor medio ajustado de cada parámetro con sus correspondientes desviación estándar e intervalo de confianza. El ajuste se muestra en la Figura 2.6.

Tabla de parámetros: Caso 1			
Parámetros	Media	SE	I.C (95%)
A	10.1598	8.3354	(-6.6184, 26.9381)
b	0.035792	0.063146	(-0.091315, 0.1629)
δ	0.8758	0.46042	(-0.050986, 1.8026)
ω_0	0.12308	0.024221	(0.074325, 0.17183)
ω_1	0.13102	0.016396	(0.098019, 0.16402)
ϕ	0.21357	0.68459	(-1.1644, 1.5916)

Tabla 2.3: Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 1.

^{viii}De los casos reportados para la ciudad de Orán y sus alrededores.

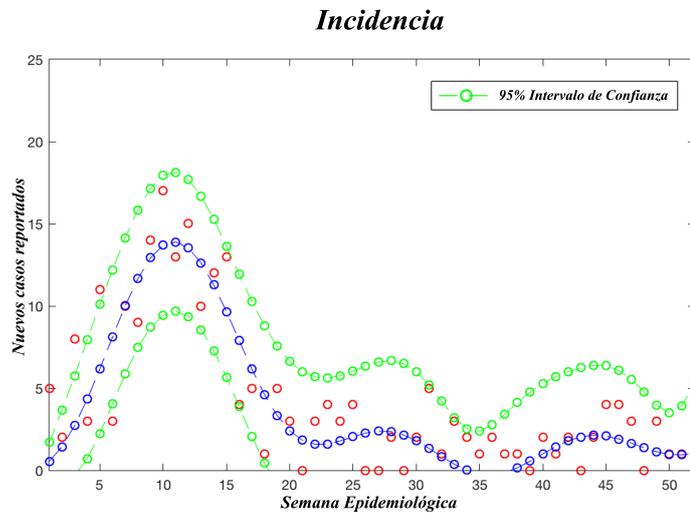


Figura 2.6: Ajuste del modelo al caso 1. Rojo punteado: Incidencia del 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado línea de pizca es la banda de confianza.

Caso 2

En esta situación se introducen casos importados en cada semana epidemiológica. Es de esperar que haciendo uso de esta hipótesis la influencia de los casos importados sea muy importante, ya que en un año epidemiológico se introducirá una cantidad fija de 52 casos importados. En la Tabla 2.4 mostramos el valor medio, la desviación estándar y el intervalo de confianza para cada parámetro estimado. En la Figura 2.7 trazamos la incidencia de ajuste al año 2012 con el intervalo de confianza.

Tabla de parámetros: Caso 2			
Parámetros	mean	SE	I.C (95%)
A	14.7485	6.0984	(2.4732, 27.0239)
b	0.033732	0.029795	(-0.026241, 0.093706)
δ	0.92401	0.15365	(0.61473, 1.2333)
ω_0	0.20905	0.0097062	(0.18951, 0.22859)
ω_1	0.081213	0.0078779	(0.065356, 0.097071)
ϕ	0.32194	0.37936	(-0.44167, 1.0855)

Tabla 2.4: Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 2.

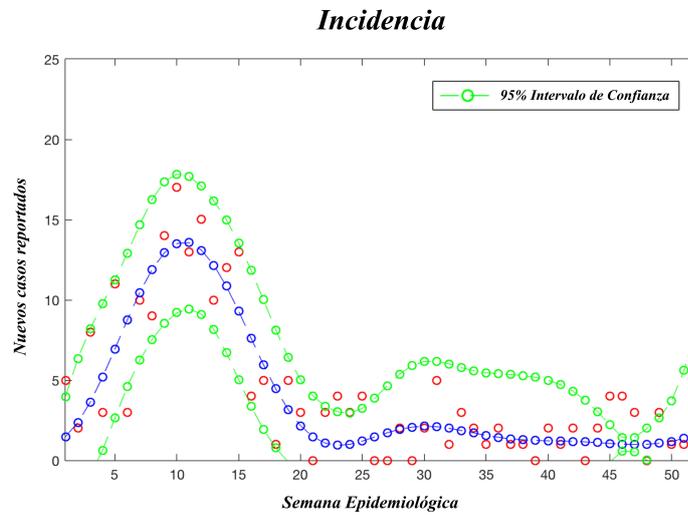


Figure 2.7: Ajuste del modelo al caso 2. Rojo punteado: Incidencia del año 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado con la línea es el intervalo de confianza.

Caso 3

Cuando la aparición de casos importados ocurre semana de por medio, los valores de parámetros obtenidos por el ajuste se muestran en la Tabla 2.5. En esta situación la cantidad de casos importados que se agregan al sistema (durante un año epidemiológico) son 26 en total. En el gráfico correspondiente al ajuste (ver Figura 2.8), se aprecia una mejora con respecto al caso anterior.

Tabla de parámetros: Caso 3			
Parámetros	Media	SE	I.C (95%)
A	9.9753	7.9962	(-6.1201, 26.0708)
b	0.034012	0.060479	(-0.087726, 0.15575)
δ	0.87439	0.45993	(-0.0514, 1.8002)
ω_0	0.12434	0.02279	(0.078469, 0.17022)
ω_1	0.13196	0.016872	(0.097997, 0.16592)
ϕ	0.52551	0.11714	(0.28971, 0.7613)

Tabla 2.5: Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 3.

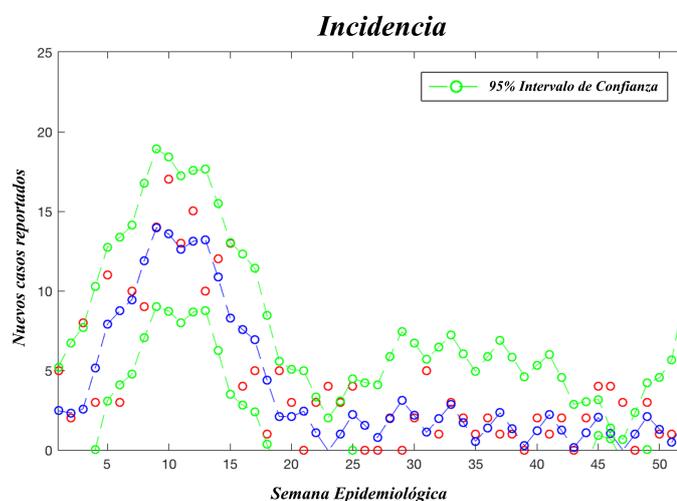


Figure 2.8: Ajuste del modelo al caso 3. Rojo punteado: Incidencia del año 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado con la línea es el intervalo de confianza.

Caso 4

Utilizando una función sinusoidal para los casos importados, se realiza el correspondiente ajuste de parámetros (ver Tabla 2.6). Si bien en este caso se utiliza una función que varía entre 0 y 2, ajustar la periodicidad de la función permitirá que haya una variabilidad en la aparición de dichos valores máximos. Para este caso, también se realiza su correspondiente gráfica (ver Figura 2.9).

Tabla de parámetros: Caso 4			
Parámetros	Media	SE	I.C 95%
A	9.975	0.7635	(8.2149, 11.2886)
b	0.035729	0.063146	(-0.0913, 0.1629)
δ	1.00	0.099952	(0.7988, 1.2012)
ω_0	0.21173	0.0055484	(0.20056, 0.2229)
ω_1	0.077333	0.0025073	(0.072286, 0.08238)
ϕ	0.52551	0.11714	(0.28971, 0.7613)
ω_p	0.73479	0.0047379	(0.72525, 0.74433)

Tabla 2.6: Estimación de parámetros por cuadrados mínimos, error estándar y el intervalo de confianza del Caso 4.

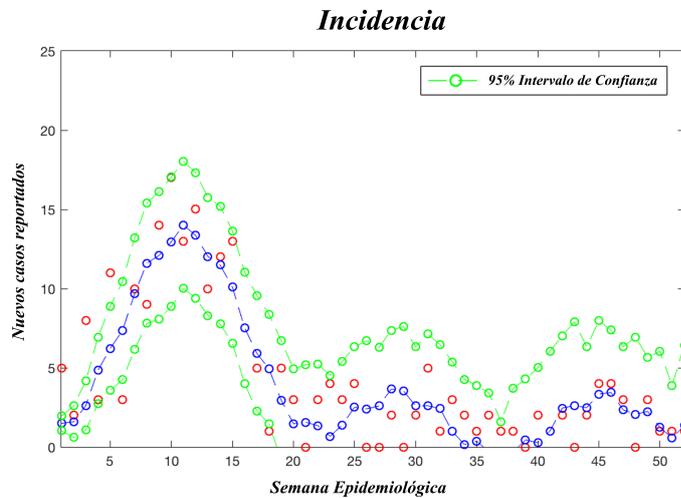


Figure 2.9: Ajuste del modelo al caso 4. Rojo punteado: Incidencia del año 2012; Azul punteado con línea es la estimación de parámetros; Verde punteado con la línea es el intervalo de confianza.

2.3.1 Análisis de los ajustes

Si bien el modelo propuesto para la cantidad de nuevos casos reportados (ecuación 2.21), es solo una aproximación lineal del verdadero problema, a modo cualitativo la función sirve para hacer un análisis con respecto a la importancia de los casos importados.

Una herramienta que será útil para realizar una comparación cualitativa entre los modelos es el parámetro ρ (*Selection Score*) [8], que permite realizar comparaciones cualitativas entre diferentes modelos ajustados^{ix} a una misma serie temporal. Cuando ρ está en un valor cercano a cero indica una menor incertidumbre en el conjunto de parámetros ajustados.

El cálculo de ρ se realiza de la siguiente forma:

- Elegir los parámetros del modelo a ajustar.
- Calcular el valor medio y la desviación estándar para cada parámetro.
- Para cada parámetro dividir su correspondiente desviación estándar por su valor medio.
- Calcular la norma para el conjunto de valores obtenidos anteriormente.

^{ix}Por el método de cuadrados mínimos.

Se puede mencionar el siguiente ejemplo: Se tiene el modelo A y el modelo B, ambos modelos tienen 3 y 7 parámetros a ajustar respectivamente. Si bien uno esperaría en forma intuitiva que el modelo B, ajustara mejor que el modelo A por tener menos parámetros esto no es lo que ocurre necesariamente. El valor de ρ que sea más chico (y más cercano a cero) dará esa información, ya que por su forma de calcularlo no importa la cantidad de parámetros que se le agregue al modelo.

Calculando numéricamente [25] cada caso utilizando los pasos anteriores, hace la siguiente tabla comparativa (ver Tabla 2.7) para los diferentes casos.

Tabla comparativa				
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
ρ	1.35	1.54	3.981	0.2984

Tabla 2.7: *Selection Score*

Observando el valor de ρ para los diferentes casos, se ve que de los cuatro modelos propuestos para el flujo de casos importados, el que está más cerca de cero es el caso 4.

2.4 Conclusiones del Capítulo

En este capítulo se hizo una presentación de la serie temporal de casos reportados en la ciudad de Orán y sus alrededores. Si bien los datos de incidencia de dengue de que se dispone son muy escasos, representan en forma cualitativa a los datos que son proporcionados en el Boletín Epidemiológico de la Nación, ya que estos últimos no contienen información desagregada por localidad. Se propuso un modelo S.I.R con estacionalidad en el término de transmisión para simular la presencia de los vectores. Con diferentes modelos para la incorporación del flujo de casos importados, se mostró que un flujo variable en forma sinusoidal mejora el ajuste de la función de incidencia propuesta.

Si bien no se realizó un ajuste para determinar los diferentes parámetros del modelo general (2.1-2.7), mediante el uso del *Selection Score* se hizo la comparación cualitativa entre los diferentes modelos de incidencia. El estudio y ajuste de parámetros se hicieron para un solo año (2012), ya que se tenía como objetivo analizar la mejoría que se obtenía (en el ajuste de parámetros) al considerar los casos importados. A su vez la función para la incidencia fue propuesta a partir de la linealización del modelo, por lo tanto resulta más conveniente utilizar la serie con valores bajos de casos reportados. En el análisis realizado para los otros años, no se encuentran diferencias significativas que se puedan resaltar.

En capítulos posteriores se realizará un estudio más exhaustivo respecto a la importancia de los casos importados en un modelo S.I.R.

Capítulo 3

Las epidemias en un modelo S.I.R y los casos importados

En este Capítulo se hará un estudio de los efectos que tiene la inclusión de los casos importados en un modelo S.I.R desde un enfoque estocástico. Trabajar con un modelo S.I.R estocástico permite, a diferencia de un modelo determinista, que el sistema pueda salir de los puntos de equilibrio estables por efecto de las fluctuaciones estocásticas. Cuando un modelo S.I.R determinista llega a su punto de equilibrio estable, una perturbación (casos importados) que es muy pequeña en comparación a la población de agentes del sistema, no cambia en absoluto la dinámica del sistema. El estudio se realizará en series de tiempos del orden de los 10 años.

3.1 Introducción a la estocasticidad en el modelo S.I.R

El universo de estudio de procesos estocásticos es muy amplio, cada problema en particular puede ser enfocado desde distintos puntos, y haciendo uso de diversas teorías. Por conveniencia desde el punto de vista de las simulaciones, se elige trabajar con un modelo compartimental.

Primero es necesario explicar algunas nociones sobre los modelos compartimentales estocásticos. Posteriormente los compartimentos (o cajas) pasarán a ser estados epidemiológicos, sus miembros (o agentes) serán los individuos en dichos estados.

Se define un vector de proceso que describe la entrada y salida de los agentes de cada caja. El tiempo es continuo. Si tenemos 3 cajas, entonces para cada tiempo $t \geq 0$, $(X_1(t), X_2(t), X_3(t))$ es el número de agentes en las cajas 1, 2 y 3 respectivamente, donde estos tres números suman $N(t)$, el número total de agentes en ese instante de tiempo. Una estructura subyacente, básica para la clase de modelos compartimentos estocásticos, y de hecho para todos los procesos de salto de Markov, es el proceso de Poisson. Se plantea como hipótesis que solo hay un compartimento y solo un proceso

$X(t)$, que representa el número de agentes en la caja en el instante t . Las partículas (agentes) entran en la caja en instantes al azar. El valor inicial, $X(0)$, es fijo y para todo $\lambda > 0$, donde el número λ se denomina intensidad o tasa estocástica del proceso, se cumple que:

$$P(X(t + \Delta t) - X(t) = 1) = \lambda \Delta t + o(\Delta t) \quad (3.1)$$

$$P(X(t + \Delta t) - X(t) = 0) = 1 - \lambda \Delta t + o(\Delta t) \quad (3.2)$$

Donde los incrementos de $X(t)$ en intervalos de tiempo disjuntosⁱ son independientes. Entonces $X(t)$, $t \geq 0$ se denomina proceso de Poisson, y los tiempos entre saltos sucesivos del proceso se distribuyen exponencialmente con el parámetro λ . Es común el caso en que la intensidad del proceso es proporcional al número de individuos presentes en el compartimentoⁱⁱ, en tal caso se puede escribir:

$$P(X(t + \Delta t) - X(t) = 1) = aX(t)\Delta t + o(\Delta t) \quad (3.3)$$

Se dice que $aX(t)$ es la tasa estocástica instantánea condicional del proceso en el tiempo t , donde el condicionamiento está en el valor de $X(t)$, entonces $aX(t)$ es la tasa estocástica, o simplemente la tasa. De manera que la tasa para cada agente es a y este proceso es un proceso de nacimiento puro.

3.1.1 El modelo S.I.R como un proceso de Poisson

Considerando las tres clases de individuos: Susceptible (S), Infectado (I) y Recuperado (R), y asumiendo que la población total es constante. En el intervalo de tiempo $[t, t + \Delta t]$ la probabilidad de una infección, es decir las transiciones simultáneas que se producen $S \rightarrow S - 1$ y $I \rightarrow I + 1$, es $\beta \frac{S_t I_t}{N} \Delta t + o(\Delta t)$. Si los individuos infectados se recuperan a tasa γ , la probabilidad de una recuperación ($I \rightarrow I - 1$ y $R \rightarrow R + 1$), en el intervalo $[t, t + \Delta t]$, es $\gamma I_t \Delta t + o(\Delta t)$. Debido a que $R = N - S - I$, basta con considerar el proceso (S_t, I_t) ⁱⁱⁱ para simular la dinámica S.I.R. De esta forma, las probabilidades de una infección y de una recuperación durante el intervalo de tiempo $[t, t + \Delta t]$ son

$$P((S_{t+\Delta t}, I_{t+\Delta t}) - (S_t, I_t) = (-1, 1)) = \beta \frac{S_t I_t}{N} \Delta t + o(\Delta t) \quad (3.4)$$

$$P((S_{t+\Delta t}, I_{t+\Delta t}) - (S_t, I_t) = (0, -1)) = \gamma I_t \Delta t + o(\Delta t) \quad (3.5)$$

ⁱDos conjuntos son disjuntos si no tienen ningún elemento en común. Equivalentemente, dos conjuntos son disjuntos si su intersección es vacía.

ⁱⁱEsto se conoce como proceso de Yule. En un proceso de Yule la tasa es proporcional al valor de X , mientras que en un proceso de Poisson la tasa es constante.

ⁱⁱⁱPara diferenciar un proceso de Poisson con uno determinista, se utilizan sub-índices para marcar la dependencia temporal de los procesos de Poisson.

Con la probabilidad complementaria

$$P((S_{t+\Delta t}, I_{t+\Delta t}) - (S_t, I_t) = (0, 0)) = 1 - \left(\beta \frac{S_t}{N} + \gamma \right) I_t \Delta t + o(\Delta t) \quad (3.6)$$

Este modelo, ampliamente conocido como *the general stochastic epidemic*, fue introducido por Bartlett [9]. Un extenso estudio se puede encontrar, por ejemplo, en el libro de Andersson [3]. Las ecuaciones estocásticas que describen este proceso se obtienen sumando y restando, cada incremento de S_t y I_t , las medias condicionales, dado el valor del proceso al inicio del correspondiente incremento de tiempo de longitud Δt [44]. Cada incremento del proceso puede expresarse como el valor esperado del incremento mas una suma de incrementos. En el presente caso, los valores esperados de los incrementos $\Delta S = S_{t+\Delta t} - S_t$ y $\Delta I = I_{t+\Delta t} - I_t$ son $(-\beta \frac{S_t I_t}{N}) \Delta t$ y $(\beta \frac{S_t I_t}{N} + \gamma I_t) \Delta t$ respectivamente, entonces el incremento puede escribirse como :

$$\Delta S = - \left(\beta \frac{S_t I_t}{N} \right) \Delta t - \Delta Z_1 \quad (3.7)$$

$$\Delta I = \left(\beta \frac{S_t I_t}{N} + \gamma I_t \right) \Delta t + \Delta Z_1 + \Delta Z_2 \quad (3.8)$$

Donde Z_1 y Z_2 son incrementos de Poisson centrados condicionalmente (*conditionally centered Poisson increments*) con media cero y varianza condicional $\beta(S_t I_t / N) \Delta t$ y $\gamma I_t \Delta t$ respectivamente. Si se eliminan los términos ΔZ_i de las ecuaciones (3.7) y (3.8), y Δt tiende a cero, las ecuaciones diferenciales ordinarias resultantes son:

$$\frac{d}{dt} S(t) = -\beta \frac{S(t)I(t)}{N} \quad (3.9)$$

$$\frac{d}{dt} I(t) = \beta \frac{S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t) \quad (3.10)$$

Que son las ecuaciones correspondientes al sistema determinado por 1.5. El S.I.R estocástico presentado anteriormente podría ser apropiado cuando las velocidades de movimiento entre compartimentos y por lo tanto, la evolución de la enfermedad, sea lo suficientemente rápida para que no sea necesario tener en cuenta el tiempo de vida de un individuo. Esto es a menudo aceptable como una idealización cuando se está interesado en ver los determinantes de un brote epidémico particular como el tamaño de la epidemia. Sin embargo, si se está interesado en los aspectos recurrentes o endémicos a largo plazo de una enfermedad, como ocurre en las enfermedades de la infancia: la parotiditis, el sarampión, la viruela, la varicela, la polio o la rubeola; los nacimientos y muertes de individuos se incluyen a menudo en el modelo. Un esquema que incluya demografía fue presentado anteriormente (ver Figura 1.2) donde los nacimientos ocurren solo en la clase susceptible y las muertes ocurren, a la misma tasa por individuo, en los

tres compartimentos. Las tasas de transición para este modelo se muestran en la Tabla (3.1). A continuación se explicarán dos formas que no son totalmente equivalentes para modelar la demografía en un modelo S.I.R, una de ellas es:

$$\dot{N}(t) = \Lambda - \mu N(t) \quad (3.11)$$

Donde Λ es la tasa de nacimientos y μ la tasa de mortalidad de individuos. En este caso para cualquier valor inicial $N(0) = N_0$, la población tiende a ir hacia su punto fijo $N^* = \frac{\Lambda}{\mu}$ para el caso determinístico. Para el caso estocástico, se tendrán fluctuaciones alrededor del valor de equilibrio $N_{eq} = \frac{\Lambda}{\mu}$, y en términos de valores medios, la población se mantiene constante.

La otra forma comúnmente utilizada para modelar la demografía es:

$$\dot{N}(t) = \alpha N(t) - \mu N(t) \quad (3.12)$$

Que tiene como punto fijo $N^* = 0$ en el sistema determinístico. Para $\alpha = \mu$ entonces la población se mantiene constante ($N(t) = N_0$). En el enfoque estocástico el sistema inicia con un valor N_0 , y por fluctuaciones estocásticas la población se aleja del valor inicial, lo que podría llevar a una población infinita o la extinción.

En este trabajo se elige utilizar una tasa de nacimiento $\mu N_{eq} \Delta t$, de esta forma se asegura que las fluctuaciones de la población serán alrededor de un valor de equilibrio N_{eq} .

Las tasas de transición para el modelo S.I.R con demografía se aprecian en la Tabla 3.1.

Transmisión	Tasa
$S \rightarrow S + 1$	$\mu N_{eq} \Delta t$
$S \rightarrow S - 1$	$\beta \frac{SI}{N} \Delta t + \mu S \Delta t$
$I \rightarrow I + 1$	$\beta \frac{SI}{N} \Delta t$
$I \rightarrow I - 1$	$(\gamma + \mu) I \Delta t$
$R \rightarrow R + 1$	$\gamma I \Delta t$
$R \rightarrow R - 1$	$\mu I \Delta t$

Tabla 3.1: Tasas de transmisión para el modelo estocástico S.I.R con demografía.

Las tasas estocásticas de nacimiento y muerte de los agentes se asumen constantes e iguales a μ . Haciendo uso de la población de equilibrio para la tasa de nacimiento, se asegura que las fluctuaciones sean alrededor de ese valor N_{eq} , tal y como se mencionó

anteriormente. Las probabilidades correspondientes de los eventos son:

$$\begin{aligned} P((S_{t+\Delta t}, I_{t+\Delta t}) - (S_t, I_t) = (1, 1)) &= P((S_{t+\Delta t}, I_{t+\Delta t}) - (S_t, I_t) = (-1, 1)) \\ &= \mu N_{eq} \Delta t + o(\Delta t) \end{aligned} \quad (3.13)$$

$$P((S_{t+\Delta t}, I_{t+\Delta t}) - (S_t, I_t) = (-1, 1)) = \beta \frac{S_t I_t}{N} \Delta t + o(\Delta t) \quad (3.14)$$

$$P((S_{t+\Delta t}, I_{t+\Delta t}) - (S_t, I_t) = (0, -1)) = (\gamma + \mu) I_t \Delta t + o(\Delta t) \quad (3.15)$$

Como se vio anteriormente, basta con considerar el proceso (S_t, I_t) , aunque el total de la población en el tiempo t se ha convertido en un proceso estocástico. Las ecuaciones para (S_t, I_t) forman un sistema cerrado, solo si N es un valor constante, como esto no es así (por las fluctuaciones estocásticas), es necesario resolver en forma simultánea las ecuaciones para S_t, I_t, R_t y posteriormente en cada instante de tiempo $N = S_t + I_t + R_t$. De manera similar a lo hecho anteriormente, se suma y resta cada incremento de S_t e I_t , por lo tanto es posible obtener el siguiente par de ecuaciones para los incrementos

$$\Delta S = \left(\mu(N_{eq} - S) - \beta \frac{S_t I_t}{N_t} \right) \Delta t + \Delta Z_1 + \Delta Z_2 \quad (3.16)$$

$$\Delta I = \left(\beta \frac{S_t I_t}{N_t} - (\gamma + \mu) I_t \right) \Delta t + \Delta Z_2 + \Delta Z_3 \quad (3.17)$$

Donde ΔZ_1 es la diferencia de los incrementos de Poisson centrados correspondientes a nacimientos y muertes en la clase susceptible con media cero y varianza $\mu(N_{eq} + S_t)\Delta t$. De forma similar, los incrementos de Poisson centrados correspondientes a las infecciones y remociones son ΔZ_2 y ΔZ_3 respectivamente, ambos con media condicional cero, y con varianza condicional $\beta(S_t I_t/N)\Delta t$ y $(\gamma + \mu)I_t \Delta t$. Descartando los términos ΔZ_i de las ecuaciones y para $\Delta t \rightarrow 0$, da un resultado ya conocido

$$\frac{dS}{dt} = \mu(N^* - S) - \beta \frac{S(t)I(t)}{N} \quad (3.18)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta \frac{S(t)I(t)}{N} - (\gamma + \mu)I_t \quad (3.19)$$

3.1.2 Oscilaciones autosostenidas en el modelo S.I.R por efecto de la estocasticidad

Como se vio anteriormente en la Figura (1.3), cuando el R_0 es mayor que uno, el sistema determinista tiene dos puntos de equilibrio, uno inestable sin infectados y un punto endémico estable con un número positivo de infectados. Se demostró analíticamente que las soluciones del modelo determinista oscilan alrededor del punto de equilibrio endémico. Sin embargo, los datos del tiempo de evolución de enfermedades como el sarampión o la varicela muestran oscilaciones periódicas que no se amortiguan con el

paso del tiempo. Es posible producir modelos deterministas que tienen oscilaciones mas lentamente amortiguadas [15], o incluso sostenidas [52], incluyendo por ejemplo: estructura de edad, cuarentena, múltiples cepas de agentes infecciosos o retrasos. Por supuesto, el forzamiento periódico estacional produce oscilaciones estacionales en una epidemia determinista como se analizó anteriormente.

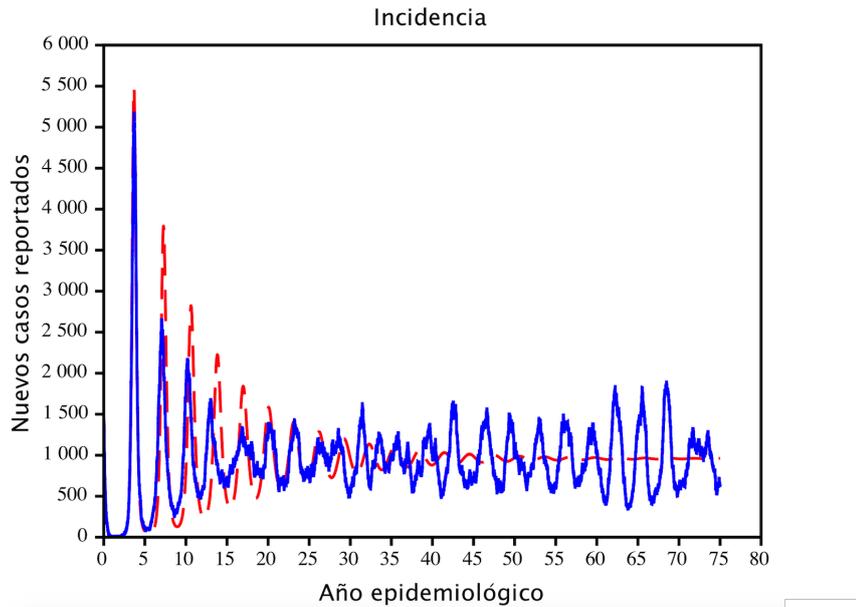


Figura 3.1: S.I.R determinista (línea a trazos) y estocástico (línea sólida). Utilizando los parámetros $1/\gamma = 15$ días, $1/\mu = 80$ años, $R_0 = 15$, $N_{eq} = 2000000$

Las simulaciones de un modelo S.I.R estocástico con demografía, siguen la trayectoria determinista amortiguada^{iv} durante cierto tiempo. Luego el camino estocástico sigue siendo oscilatorio, con una amplitud variable. Haciendo uso del pseudo algoritmo determinado en la Tabla 3.1, se realizaron las simulaciones de la Figura 3.1. Se muestra numéricamente que el modelo S.I.R estocástico presenta oscilaciones autosostenidas, las cuales se pueden visualizar con mejor claridad luego de los transientes (ver Figura 3.2), el valor de la incidencia oscila alrededor del punto de equilibrio. Cabe mencionar que al igual que sucedía con el S.I.R con transmisión periódica, no todos los parámetros para los cuales el S.I.R tiene solución del tipo oscilatoria, serán susceptibles a tener oscilaciones autosostenidas, tal como analizan algunos autores [4].

^{iv}Esto es cierto cuando N es muy grande, en caso contrario no necesariamente sigue la trayectoria determinista.

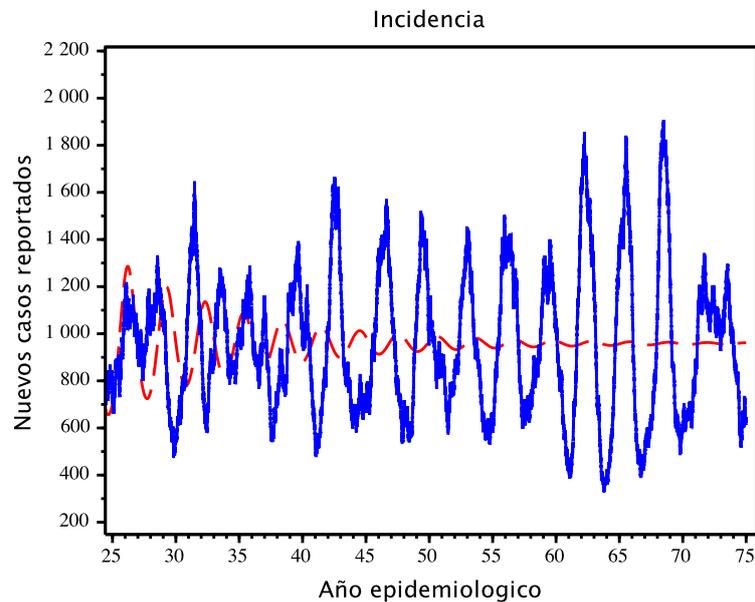


Figura 3.2: Comportamiento luego de los transientes del modelo S.I.R. determinista (línea a trazos) y estocástico (línea sólida). Iguales parámetros a la Figura anterior.

3.2 La definición de epidemia

Existen distintas definiciones de epidemias no equivalentes [23, 27, 46]. Una definición usual para epidemia es la siguiente:

Epidemia es el fenómeno de propagación de una enfermedad, durante un cierto período de tiempo, en una zona geográfica determinada y que afecta simultáneamente a muchos más agentes susceptibles de lo esperado.

La definición dada anteriormente presenta un inconveniente, por ejemplo, en una enfermedad como la varicela, en la cual antes de la inserción de la vacuna presentaba una estacionalidad bien definida [35], y cada cierta cantidad de años ocurría un brote [2] debido a un aumento sistemático de la población infantil (nuevos susceptibles). Entonces ocurría una epidemia (mas casos de los esperados) en forma sistemática cada cierto período de tiempo. Si este fenómeno se da cada cierta cantidad de años, deja de entrar en la definición dada anteriormente como epidemia, ya que esos crecimientos abruptos de casos se dan debido al incremento de la población infantil, y por lo tanto son eventos esperables.

Por tal motivo, la siguiente definición de epidemia usada dentro del ámbito de la epi-

demióloga teórica, evita el inconveniente mencionado con anterioridad.

Epidemia es un fenómeno, que ocurre en una población de mezcla homogénea, cuando existe una fase de crecimiento exponencial en los nuevos casos de infectados.

Al igual que antes, la definición no está exenta de controversia, debido a que en general los datos de nuevos casos reportados están muy apartados de ser totalmente deterministas. Analizando el ejemplo propuesto en la Figura 3.3, surge el inconveniente de elegir el mes en el cual empezó la epidemia.

Con todo lo expuesto hasta ahora, es natural la formulación de la siguiente pregunta, ¿Cómo son las epidemias en un modelo S.I.R ?. La respuesta puede llegar a ser tan ambigua, como la pregunta. Para evitar estas ambigüedades se opta por hablar de epidemias (usando ambas definiciones dadas) y de tamaño final de epidemia (cuando sea necesario).

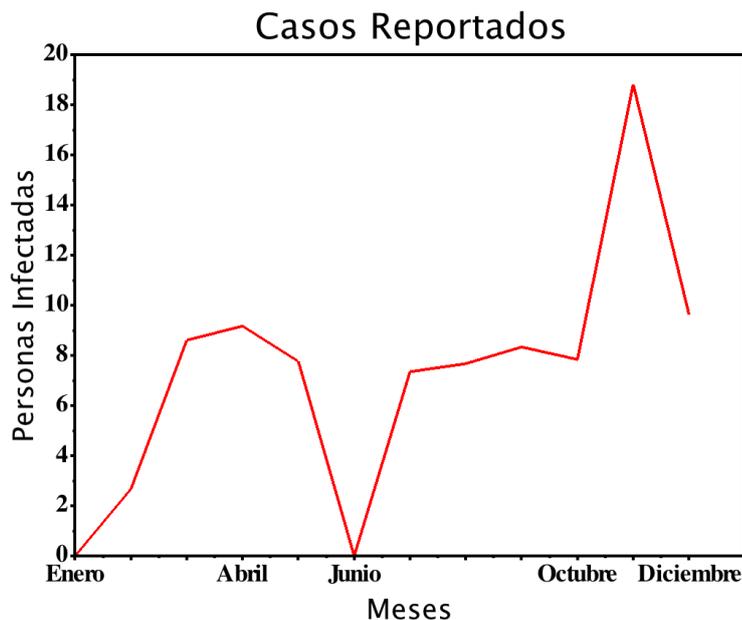


Figura 3.3: Existen dos crecimientos abruptos en la cantidad de casos reportados, y ambos cumplen con la segunda definición de una epidemia. Haciendo uso de la primera definición de epidemia, el comienzo de la epidemia sería en Octubre.

Durante el Capítulo 1, se hizo el cálculo de los puntos de equilibrio para el modelo S.I.R con demografía. En el caso que no se contemple demografía uno^v de los puntos

^vEl punto $(N,0,0)$ también es un punto de equilibrio, estable para $R_0 < 1$, inestable para $R_0 > 1$.

de equilibrio del modelo S.I.R es:

$$(S^*, I^*, R^*) = \left\{ N \left(\frac{\gamma}{\beta} \right), 0, N \left(1 - \frac{\beta}{\gamma} \right) \right\} \quad (3.20)$$

El modelo S.I.R tiene como una de sus características que $I(t)$ se aproxima en forma monótona a 0 [36–38], sea directamente desde $I(0)$ ó desde el valor máximo de $I(t)$, dependiendo del conjunto de parámetros del sistema. Al considerar demografía, $I(t)$ también se aproxima en forma monótona a su valor de equilibrio, pero puede hacerlo mediante una oscilación amortiguada bajo determinados parámetros (1.2.1), es decir que los máximos relativos de $I(t)$ son decrecientes.

Al modelar una enfermedad usando el modelo S.I.R (con o sin demografía) surge la imposibilidad de poder modelar enfermedades que contienen estacionalidad bien definida (i.e varicela), ya que las soluciones del modelo S.I.R no presentan soluciones del tipo periódica. En el Capítulo anterior se usó un modelo S.I.R para el ajuste de datos del Dengue, pero solo se consideró hacer el ajuste para un solo año. La incorporación de un término estacional en la tasa de transmisión ($\beta(t) = \beta(t+T)$), donde β es T -periódico, permitió modelar la presencia del mosquito, pero no sólo puede ser interpretada de esa forma una transmisión periódica. Cuando hay transmisión periódica en el modelo, se está modelando a una enfermedad que solo puede ser transmitida (o tiene una mayor transmisión) en un determinado período de tiempo.

Cuando β es T -periódico es posible obtener oscilaciones auto-sostenidas (ver Figura 1.7), pero con los máximos relativos del mismo orden. Esto muestra la dificultad de utilizar el modelo S.I.R para aquellas enfermedades que presentan variabilidad en los máximos de casos nuevos reportados, como por ejemplo la serie de casos reportados de Dengue para la ciudad Orán.

Para obtener variabilidad en la distribución de máximos, es necesario introducir nuevos mecanismos que la produzcan.

3.3 Epidemias en un modelo S.I.R determinista

Para estudiar la distribución de los picos de las epidemias es útil considerar el tamaño final de la epidemia, de esta forma se puede saber cual fue la cantidad de agentes susceptibles que fueron afectados por la enfermedad. Tener un cantidad que represente la cantidad de personas que fueron infectadas por una enfermedad, permite tener una medida de comparación entre diferentes epidemias.

En la sección 1.4.1 se mostró que en un modelo S.I.R (ecuación 1.73) el tamaño final

de la epidemia satisface la relación:

$$\ln \left(\frac{S(0)}{S_\infty} \right) = R_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{N} \right)$$

Este resultado da la relación entre las poblaciones iniciales y finales de susceptibles. A medida que R_0 aumenta, S_∞ se hace mucho más chico, es decir que la población de susceptibles tiende a extinguirse.

Al considerar demografía en el modelo S.I.R, el resultado ya no es aplicable. Esto es debido a que la población de agentes, y a pesar de que se pueda mantener constante en el tiempo, se va renovando en el tiempo. En otras palabras, en un sistema de 100 agentes luego de un período de tiempo significativo, se puede seguir teniendo 100 agentes, pero no son los mismos que los iniciales.

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \quad (3.21)$$

$$S_\infty = \frac{N}{R_0} \quad (3.22)$$

$$I_\infty = \frac{\mu N}{\beta} (R_0 - 1) \quad (3.23)$$

$$R_\infty = \frac{1}{N} \left(\frac{\mu N}{\beta} (R_0 - 1) \right) \left(\frac{N}{R_0} \right) \left(\frac{\beta}{\mu} - R_0 \right) \quad (3.24)$$

Existe una gran cantidad de información con respecto a la dinámica del modelo, que se puede obtener a partir de los valores de equilibrio, y si bien no es posible la deducción de una fórmula de tamaño final (tal cual se hizo en 1.4.1), es posible deducir una fórmula que de una relación entre $S(0)$ y S_∞ .

Teniendo en cuenta que se trabaja con población constante

$$S(0) + I(0) + R(0) = S_\infty + I_\infty + R_\infty \quad (3.25)$$

Acomodando convenientemente esta última ecuación, utilizando los valores de equilibrio, siendo $R_\infty = N - S_\infty - I_\infty$, $R(0) = N - S(0) - I(0)$ y $\frac{S(0)}{N} \approx 1^{\text{vi}}$ se tiene:

$$\frac{S(0)}{S_\infty} = 1 + R_0 \left[1 - \frac{S_\infty}{N} \right] \quad (3.26)$$

Como se aclaró anteriormente la ecuación (3.26) no es una ecuación de tamaño final de epidemia. Lo relevante del valor encontrado es que la relación $\frac{S(0)}{S_\infty}$ siempre es mayor que 1, por lo que $S(0) > S_\infty$.

Al no ser posible hablar de tamaño final de epidemia en un modelo S.I.R con demografía, es conveniente introducir algún parámetro que de una información similar a

^{vi}Si bien en principio es una restricción muy fuerte, fue utilizada para la definición de R_0 .

la del tamaño final de epidemia.

Una definición habitual en la epidemiología teórica es la Prevalencia de infección, ó simplemente Prevalencia. En general los estudios de prevalencia determinan la proporción de la población que alguna vez se infectó, en un modelo S.I.R la prevalencia se calcula como:

$$\text{Prevalencia} = Pv(t) = \frac{I(t) + R(t)}{N} = 1 - \frac{S(t)}{N} \quad (3.27)$$

Esta ecuación puede ponerse en términos de $S(0)$ en el caso de que $S(0) = N$, o sea en el caso que se introduce una pequeña cantidad de infecciosos en una población enteramente susceptible. La aproximación $S(0) = N$ no ha de cumplirse con frecuencia, cuando una población se vio afectada por una enfermedad en varias ocasiones. Cuando la población no es enteramente susceptible, surge la necesidad de introducir un nuevo parámetro que de una información similar a la prevalencia.

El **Tamaño de Prevalencia** de una enfermedad da la relación entre la cantidad de susceptibles iniciales y finales, por definición se calcula como:

$$\text{T.P} = \frac{S(0)}{S_\infty} \quad (3.28)$$

Esta definición sirve para hacer la comparativa entre la población de susceptibles a $t = 0$ ($S(0)$) y los susceptibles en el equilibrio ($t > 0$) S_∞ . Utilizando la ecuación 3.26 el tamaño de prevalencia queda determinado únicamente por el valor R_0 , para una población normalizada ($N = 1$).

Lo expuesto anteriormente, genera un nuevo interrogante, ¿Cómo se comparan epidemias dentro de un período de tiempo T ?, para responder este nuevo interrogante planteado, se necesita una nueva definición: la incidencia acumulada.

Incidencia acumulada

Se define la **incidencia acumulada** como la cantidad de nuevos agentes infectados que aparecieron en un período de tiempo T .

En el caso continuo, para un período $T = 1$ semana epidemiológica, la incidencia para un modelo S.I.R se calcula como:

$$\text{Inc}(t) = \int_{t-1}^t \frac{\beta}{N} S(s)I(s)ds \quad (3.29)$$

Donde $t - t_{-1} = T$. Dependiendo de la enfermedad a tratarse, la incidencia suele calcularse en períodos de tiempos mas acordes a dicha enfermedad, y por cantidad de habitantes. Por ejemplo en tuberculosis, al ser la tasa de incidencia muy baja en la población, suele expresarse en cantidad de casos reportados por año cada cien mil

habitantes.

En un caso discreto la **incidencia acumulada** es la sumatoria de los nuevos casos reportados por unidad de tiempo. Por ejemplo si los reportes de casos (CR_w) son semanales, se puede calcular la **incidencia acumulada anual** (52 semanas) como:

$$\text{Inc}(w = 52) = \sum_{w=1}^{w=52} CR_w \quad (3.30)$$

Es posible obtener una relación de la **incidencia acumulada**, en función de otros parámetros. En el modelo S.I.R, en el caso en que no se considera demografía, se parte de la ecuación (1.73). Sea C_z , la función acumulada, es decir $C_z = S_0 - S_\infty$, de tal forma:

$$\ln \left[1 - \frac{C_z}{S_0} \right] = -R_0 \left(\frac{I_0 + C_z}{N} \right) \quad (3.31)$$

En el caso de una **incidencia acumulada** para un modelo S.I.R con demografía, es el mismo resultado que el mostrado anteriormente, ya que al importar únicamente los nuevos casos reportados, estos serían de la forma

$$\text{Inc}(t) = \int_0^t \frac{\beta}{N} S(s)I(s)ds$$

Como la dinámica de la población juega un rol indirecto en la definición (en determinar los valores de $S(t)$ e $I(t)$), se puede inferir que el resultado para la **incidencia acumulada** es el mismo para un modelo S.I.R con y sin demografía.

Finalmente, en el contexto en el cual se desarrolla este trabajo, la mejor opción para hacer una comparación entre epidemias (en un modelo S.I.R determinista) es la incidencia acumulada, ya que podemos saber cual es la cantidad de casos que incidieron en una población de agentes susceptibles, y utilizar ese parámetro como comparación entre distintas epidemias.

3.4 Epidemias en un modelo S.I.R estocástico

Anteriormente se mostró que la introducción de la estocasticidad en un modelo S.I.R tenía como consecuencia (en cierta región del espacio de parámetros) la aparición de oscilaciones autosostenidas. Sin embargo los picos máximos de casos resultan ser del mismo orden, por lo que el modelo no es válido para enfermedades que presenta variabilidad en sus picos máximos de casos reportados, como se vio en el Capítulo 2.

Haciendo uso de los modelos compartimentales se analizará el efecto de la estacionalidad de la transmisión en el modelo S.I.R, y a la vez se verá la importancia de incluir los

casos importados en el modelo. Se verá en las siguientes secciones que la interacción entre ambos (estacionalidad y casos importados) dará como resultado una variabilidad en los picos máximos de casos reportados. Utilizando las ecuaciones (3.16 -3.17) para el modelo S.I.R estocástico se obtiene:

$$\Delta S = \left(\mu(N_{eq} - S_t) - \beta \frac{S_t I_t}{N} \right) \Delta t + \Delta Z_1 - \Delta Z_2 \quad (3.32)$$

$$\Delta I = \left(\beta \frac{S_t I_t}{N} - (\gamma + \mu) I_t \right) \Delta t + \Delta Z_2 - \Delta Z_3 - \Delta Z_4 \quad (3.33)$$

$$\Delta R = (\gamma I_t - \mu R_t) \Delta t + \Delta Z_3 - \Delta Z_5 \quad (3.34)$$

$$N_t = S_t + I_t + R_t \quad (3.35)$$

A diferencia de (3.16 -3.17), este sistema de ecuaciones considera los incrementos (las fluctuaciones) para cada transición de estados ($S \rightarrow I \rightarrow R$). Si bien es posible hacer un análisis en el cual se utilice un modelo S.I.R sin demografía, la conveniencia de utilizar este tipo de modelo es que admite el re-ingreso de nuevos agentes susceptibles (debido al nacimiento, y no por pérdida de inmunidad). La demografía permite a su vez que el sistema tenga soluciones amortiguadas (Capítulo 1.2.1), y que bajo ciertas circunstancias se obtengan soluciones autosostenidas [4].

El problema de este tipo de soluciones autosostenidas es que los valores de algunos mínimos relativos no son idénticamente iguales a cero, esto genera la dificultad de utilizar un modelo S.I.R para una enfermedad en la cual la incidencia de casos reportados tiende a ser cero. Otra dificultad que presenta el modelo es que debido a las fluctuaciones estocásticas, cuando $I(t) = 0$, no es posible obtener una nueva epidemia, ya que el modelo necesita que $I(t) \neq 0$, por el tipo de transmisión utilizada.

En las correspondientes simulaciones [25] del modelo (3.32-3.35), la cantidad de nuevos casos reportados se contabiliza como:

$$\text{Inc}(t_n) = \sum_{w=t_{n-1}}^{w=t_n} \left(\beta \frac{S_w I_w}{N_w} + \Delta Z_{w,2} \right)$$

Donde $\Delta Z_{w,2}$ es la diferencia de incrementos de Poisson para la incidencia en el tiempo w . Las unidades de $[t_n]$ son semanas epidemiológicas, w es una fracción de la semana epidemiológica.

Observando las simulaciones estocásticas realizadas (ver Figura 3.4), solo se obtiene una epidemia al principio de la serie, y posteriormente se extingue la cantidad de casos reportados. El tamaño de la epidemia y el ancho de ésta, está sensiblemente ligada al tamaño de la población de susceptibles iniciales $S(0)$, es decir que existe una dependencia con el número reproductivo efectivo (ecuación 1.57).

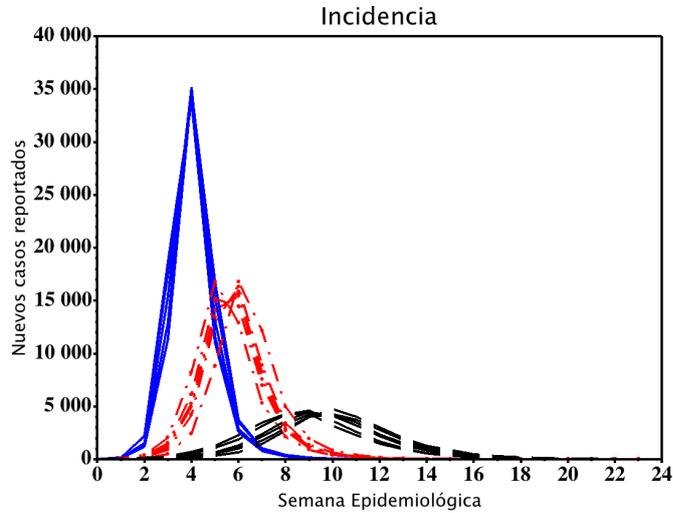


Figura 3.4: Simulaciones estocásticas realizadas con el modelo (3.32-3.35). Si bien se ven algunas diferencias cuantitativas en los valores de incidencia, en forma cualitativa no hay diferencias entre las corridas con los mismos parámetros. Los valores de parámetros son: $R_0 \approx 4.4$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años. Utilizando las condiciones iniciales $N(0) = 90000$, $I(0) = 10$, $R(0) = N(0) - S(0) - I(0)$ Para $S(0) = 0.8N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.6N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.4N(0)$ línea a trazos.

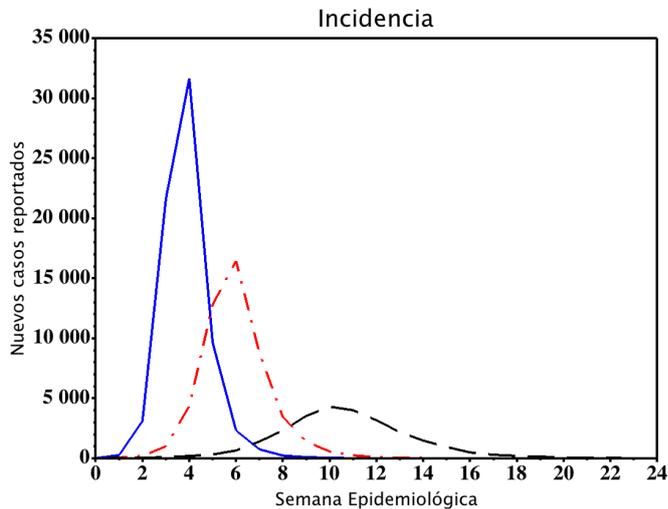


Figura 3.5: Simulaciones representativas del modelo S.I.R estocástico. Se utilizan los parámetros $R_0 \approx 4.4$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años. Utilizando las condiciones iniciales $N(0) = 90000$, $I(0) = 10$, $R(0) = N(0) - S(0) - I(0)$ Para $S(0) = 0.8N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.6N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.4N(0)$ línea a trazos.

En la Figura 3.5 se muestra el gráfico de una corrida representativa para el mismo conjunto de valores de parámetros que en la Figura 3.4. En la sección 1.4.1 se mencionó que para un valor de $R_0 > 4$ la población de susceptibles se reduce considerablemente.

$S(0)$	R_0	$R^*(0)$	$Inc(\infty)$	S_∞	T.P	R_∞^*	N_∞
0.8	4.4	3.52	0.775	0.0324	0.04	0.14	89909
0.6	4.4	2.64	0.55	0.056	0.093	0.246	90030
0.4	4.4	1.76	0.289	0.117	0.29	0.5148	90019

Tabla 3.2: Los valores de $S(0)$, $Inc(\infty)$ y S_∞ están dados en función de $N(0)$, si bien la población no se mantiene constante por fluctuaciones estocásticas, estas últimas tienen valores similares a $N(0)$. Al solo tomar un tiempo máximo de 24 semanas epidemiológicas, se considera ese valor como $t = \infty$.

En la Tabla 3.2 están todos los valores de parámetros que se mencionaron hasta el momento y que permiten analizar las distintas epidemias. Para cada valor correspondiente de $S(0)$ se realizan los cálculos de R_0 , $R^*(0)$, $Inc(\infty)$, S_∞ , tamaño de prevalencia (T.P), R_∞^* y N_∞ . El valor de R_0 es el mismo para todas las simulaciones, pero para cada condición inicial de $S(0)$ se tienen distintos valores de $R^*(0)$ (Tabla 3.2).

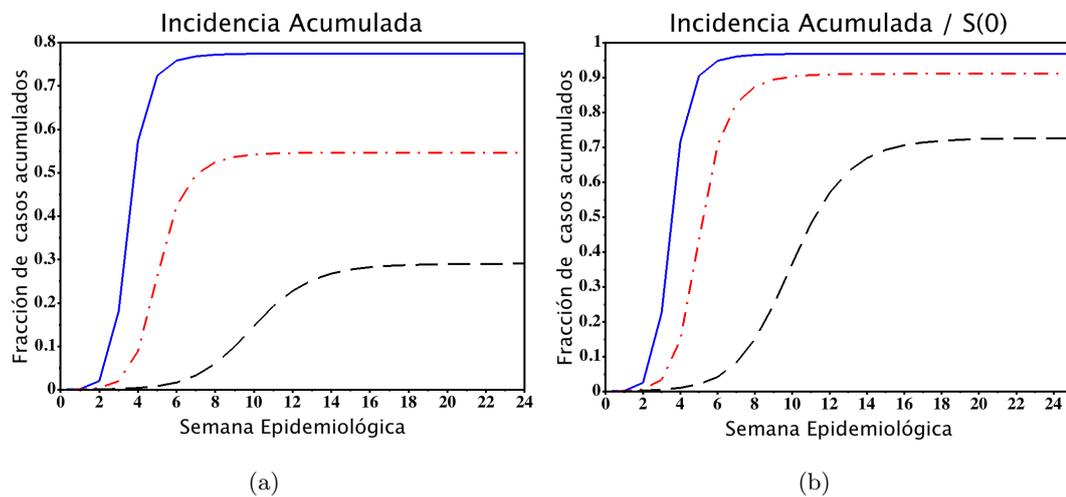


Figura 3.6: a) Fracción de casos acumulados. b) Fracción de susceptibles sobrevivientes a la epidemia (cota inferior). Fracción para casos acumulados vs tiempo, para $S(0) = 0.8N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.6N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.4N(0)$ línea a trazos. Cada curva puede ser caracterizada con una pendiente hasta que llega al valor de equilibrio, y mientras mayor es la pendiente, mas grande será la epidemia. Esto último está acorde con la segunda definición de epidemia.

El número reproductivo básico (R_0) no es capaz de dar información certera respecto a la epidemia, cuando no se está dentro de la aproximación $\frac{S(0)}{N} \approx 1$ ^{vii}. En cambio el número reproductivo efectivo ($R^*(0)$) a $t = 0$, da una información representativa con respecto a que tan grande será la epidemia, ya que hay una correspondencia entre el tamaño de las epidemias observadas y los valores de $R^*(0)$. Para todos los casos $R_\infty^* < 1$, lo que asegura que no habrá mas epidemias, ya que no están dadas las condiciones para que una nueva epidemia ocurra.

El valor del tamaño de prevalencia (T.P), en este caso sigue dando la misma información que S_∞ , ya que al hacerse cero es equivalente a decir que la población de susceptibles se extinguió ($S_\infty = 0$).

Utilizando la incidencia acumulada para todo el período de simulación (ver Figura 3.6 (a)), se observa que rápidamente la incidencia acumulada llega a un valor estable, esto se debe al valor de $R^*(0)$. Cuanto menor es $R^*(0)$ mas se tarda en llegar al valor de equilibrio, es decir que deja de haber nuevos casos reportados. Si se analiza la incidencia acumulada normalizada con $S(0)$ (ver Figura 3.6 (b)) se puede calcular una cota inferior para la fracción de susceptibles que sobrevivió a la epidemia (sin tener en cuenta los nacimientos).

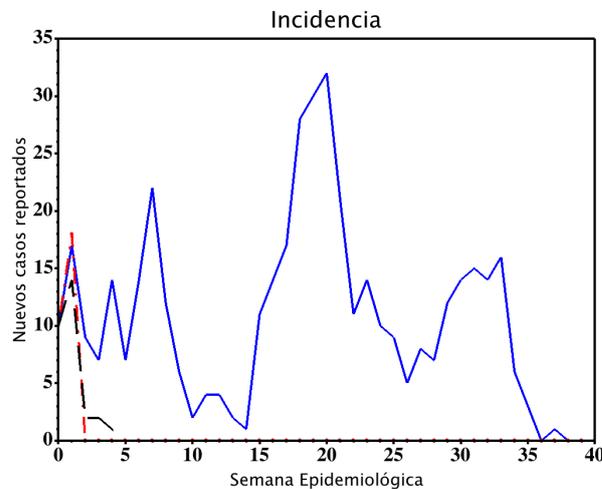


Figura 3.7: En la gráfica se utilizan los parámetros $R^* = \frac{S(0)}{N(0)} * 4.4$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años. Utilizando las condiciones iniciales $N(0) = 90000$, $I(0) = 10$, $R(0) = N(0) - S(0) - I(0)$. Para $S(0) = 0.2N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.15N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.1N(0)$ línea a trazos. Los casos reportados se extinguen rápidamente para estas últimas condiciones. Simulaciones representativas de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas.

^{vii}La definición de R_0 se hace para una población enteramente susceptible.

En el caso en que la población de susceptibles iniciales sea muy pequeña, la estocasticidad tiene un rol más importante que la estructura determinista del sistema. En la Tabla 3.3 se reportan los valores de los parámetros correspondientes a la Figura 3.7. El valor de $\mathbf{T.P}$ para $t = \infty$ en algunos casos es mayor que la unidad, esto significa que la población de susceptibles aumentó con respecto a sus valores iniciales. Que $S_\infty > S(0)$, significa que la población de susceptibles no se vio fuertemente afectada por la enfermedad, y éste resultado es congruente con la condición $R^*(0) < 1$.

El hecho de que una población de agentes que no sufrió una epidemia grande en un período de tiempo, pueda aumentar su población de susceptibles, implica que en un dado momento puedan darse las condiciones ($R^* > 1$) para que exista una epidemia. Esto último es posible siempre y cuando el valor de R_0 se mantenga constante en el tiempo.

Cuando se hace el análisis de los casos acumulados (ver Figura 3.8), se puede apreciar que la epidemia originada con un valor de $R^*(0) = 1.1$ crece en forma irregular hasta alcanzar el valor de equilibrio en la semana epidemiológica 32 (aproximadamente). Las otras dos curvas llegan a su valor de equilibrio con una pendiente menos pronunciada.

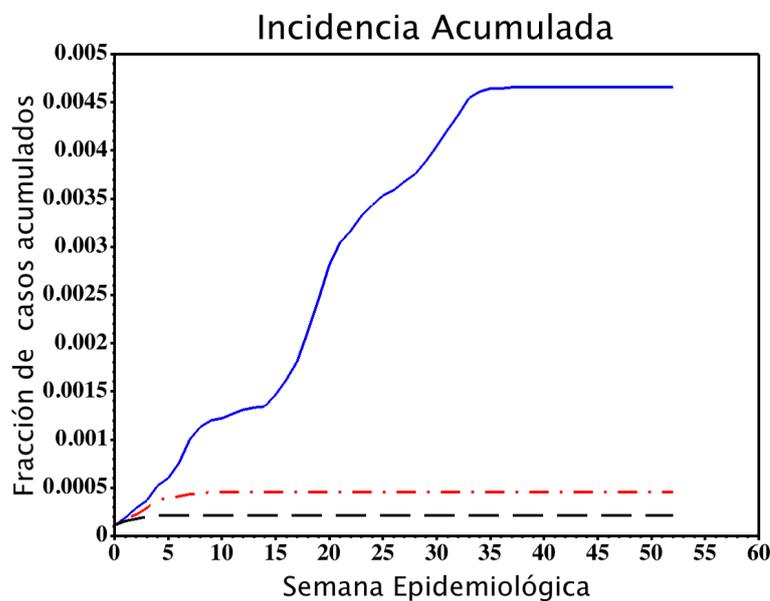


Figura 3.8: Casos acumulados para $S(0) = 0.2N(0)$ línea sólida, $S(0) = 0.15N(0)$ línea punteada, $S(0) = 0.1N(0)$ línea a trazos. El resto de los parámetros corresponden a los de la Figura 3.7.

$S(0)$	R_0	$R^*(0)$	$Inc(\infty)$	S_∞	T.P	R_∞^*	N_∞
0.25	4.4	1.1	429	0.208	0.83	0.91	89935
0.15	4.4	0.66	29	0.164	1.09	0.72	89979
0.10	4.4	0.44	28	0.115	1.15	0.51	90039

Tabla 3.3: Los valores de $S(0)$ y S_∞ están dados en función de $N(0)$. $Inc(\infty)$ al ser un valor muy bajo, no está normalizado con la población. Al solo tomar un tiempo máximo de 40 semanas epidemiológicas, se considera este valor como $t = \infty$.

3.4.1 S.I.R estocástico con casos importados

La extinción de la enfermedad en un corto período de tiempo, permite que el sistema logre aumentar su población de susceptibles por efecto de la demografía.

El interrogante que ahora se plantea es: ¿Bajo que condiciones la cantidad de casos reportados vuelve a adquirir un valor distinto de cero?. En el Capítulo 2, se vio la mejora en el ajuste de parámetros cuando se incluyeron en el modelo los casos importados. En la ciudad de Orán, los primeros casos reportados en la temporada son casos importados, que provienen de regiones endémicas cercanas como por ejemplo el sur de Bolivia.

Tomando como motivación la situación mencionada anteriormente, al modelo determinado por las ecuaciones (3.32 - 3.35) se le agrega un término perturbativo en forma aditiva, y este sistema queda de la siguiente forma:

$$\Delta S = \left(\mu(N_t - S_t) - \beta \frac{S_t I_t}{N} \right) \Delta t + \Delta Z_1 - \Delta Z_2 \quad (3.36)$$

$$\Delta I = \left(\beta \frac{S_t I_t}{N_t} - (\gamma + \mu) I_t \right) \Delta t + \Delta Z_2 + \Delta Z_3 - \Delta Z_4 + g_t(\delta, \omega_p) \quad (3.37)$$

$$\Delta R = (\gamma I_t - \mu R_t) \Delta t + \Delta Z_3 - \Delta Z_5 \quad (3.38)$$

$$N_t = S_t + I_t + R_t + g_t \quad (3.39)$$

El término extra en la ecuación de incidencia (3.37), es lo que permitirá realizar un modelado de la adición de importados al sistema. A diferencia del modelo (3.32-3.35), ahora si es posible salir del equilibrio (extinción de la enfermedad).

Para obtener soluciones biológicamente aceptables deben cumplirse las siguientes condiciones:

a) *El orden de la cantidad de infectados de origen externo (la perturbación aditiva del sistema) debe ser de un orden mucho menor que la población local.*

b) La frecuencia de aparición de nuevos infectados de origen externo, es del orden de la semana epidemiológica.

La suposición (a) permite asegurar que la perturbación aditiva en la incidencia no es tan significativa como para modificar considerablemente el número de agentes (N_t) en el sistema, ya que es esperable que la perturbación esté en el orden de las fluctuaciones estocásticas para la población total.

Con la suposición (b), se impone de forma arbitraria que en cada año epidemiológico, haya al menos un caso debido a agentes infectados que provienen del exterior del sistema.

Para un primer caso, se analiza una perturbación T_p -periódica $g_t(\delta, \omega_p)$ ^{viii} tal que:

$$g_t(\delta, \omega_p) = \begin{cases} \delta & = 10 \text{ [nuevos infectados]} \\ \omega_p & = 52 \text{ [semanas epidemiológicas]} = 1 \text{ año epidemiológico} \end{cases} \quad (3.40)$$

Donde δ es la cantidad de nuevos infectados (externos), $\omega_p = \frac{2\pi}{T_p}$ es la frecuencia de aparición de nuevos infectados (externos). Sin pérdida de generalidad, se realizó una simulación (ver Figura 3.9), con los parámetros $R^*(0) = 1.1$, $N(0) = 90000$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica y $1/\mu = 60$ años. A diferencia de lo que se observó en la Figura 3.7 con el mismo conjunto de parámetros, en este caso ocurre una epidemia de grandes proporciones en la semana 300.

La existencia de una epidemia en un tiempo mas allá del inicial, es una consecuencia al aumento del valor de R^* . El valor del parámetro **T.P** en la Tabla 3.3 (los valores en ∞ corresponde a la semana 24), es mayor a uno y por lo tanto la población de susceptibles había crecido con respecto al tiempo inicial. Por lo tanto al crecer la población de susceptibles es de esperar que en algún momento dado, R^* tome un valor mayor a uno. Al realizar la gráfica del número reproductivo efectivo en función del tiempo (ver Figura 3.10), se puede apreciar que dentro del intervalo de tiempo donde $R^*(t) > 1$, puede ocurrir una epidemia. Mientras mayor sea el valor de R^* , mayor es la probabilidad de que ocurra la epidemia, al tener un $R^* \approx 1$, las fluctuaciones estocásticas son las responsables de que ocurra o no una epidemia. Justamente en la semana 300, R^* toma su valor máximo coincidiendo con la gran epidemia observada en la Figura 3.9.

^{viii}Esta es la misma función utilizada en el Capítulo anterior.

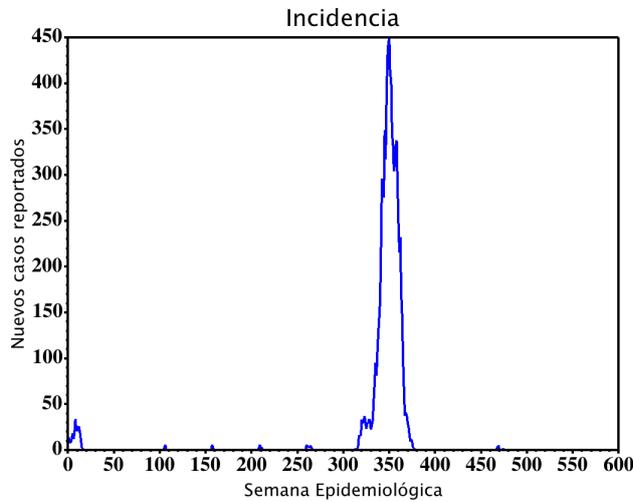


Figura 3.9: Simulación estocástica del modelo S.I.R con casos importados. Un brote epidémico al principio de la serie y posteriormente se produce una epidemia de gran tamaño alrededor de la semana 300. Se utilizaron los parámetros $R^*(0) = 1.1$, $N(0) = 90000$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica y $1/\mu = 60$ años. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas.

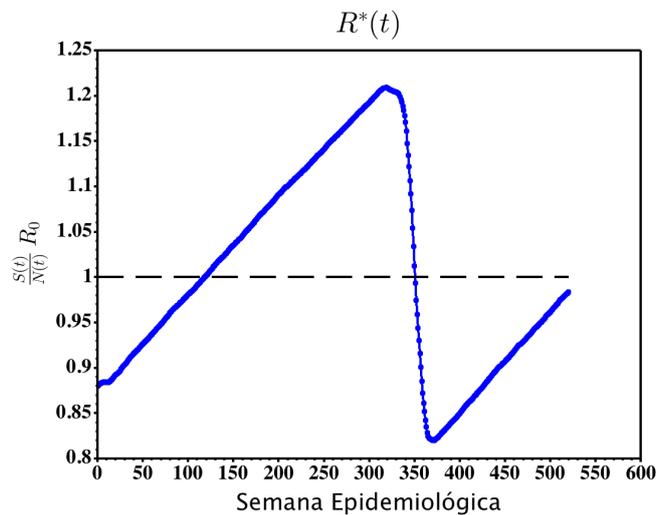


Figura 3.10: Haciendo uso del mismo conjunto de parámetros de la Figura 3.9, el valor del número reproductivo efectivo crece en forma sostenida hasta llegar a un valor aproximado de 1.2, en el cual se produce el pico máximo de casos reportados.

Cuando se hacen simulaciones estocásticas a bajas densidades (N en el orden de los miles), como se mencionó anteriormente, la estocasticidad juega un rol importante. Al realizar diferentes simulaciones, a pesar de tener el mismo conjunto de parámetros, es posible tener resultados distintos. No por ello el análisis hecho para las Figuras 3.9 y 3.10 deja de ser válido, y eso puede verse en las Figuras 3.11 (a) y 3.11 (b).

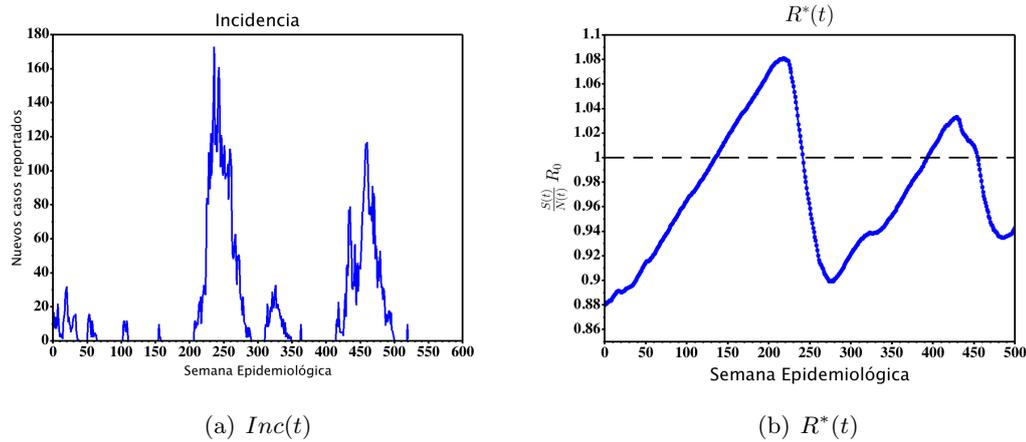


Figura 3.11: Haciendo uso del mismo conjunto de parámetros del la Figura 3.9, el valor del número reproductivo efectivo fluctúa en valores cercanos a 1. Cada vez que $R^* > 1$ por efecto de la estocasticidad puede o no ocurrir una epidemia, pero la epidemia siempre ocurre cada vez que se cumple dicha condición. Simulaciones representativas de diferentes corridas, entre las cuales no se observan diferencias significativas.

Cuando se utiliza una condición inicial $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$, como la utilizada en la Figura 3.5, se tiene un $R^*(0) = 3.52$. En la Tabla 3.2, se vio que $\frac{S_\infty}{N_\infty} = 0.0324$ ^{ix}. Al usar el modelo (3.36 - 3.39) con la perturbación 3.40, se obtienen resultados similares a los observados en la Figura 3.5.

La epidemia que ocurre al principio de la serie, hace que la población de susceptibles tienda a valores cercanos a cero dado que el $R^*(t)$ es cercano a 1 (ver Figura 3.13 (a)), con un valor de pendiente muy bajo. Esto es porque el renovación de susceptibles en el sistema se realiza de manera lenta pero en forma constante.

^{ix}Recordar que se considero en ese caso $t = \infty$ para un $t = 24$ semanas epidemiológicas.

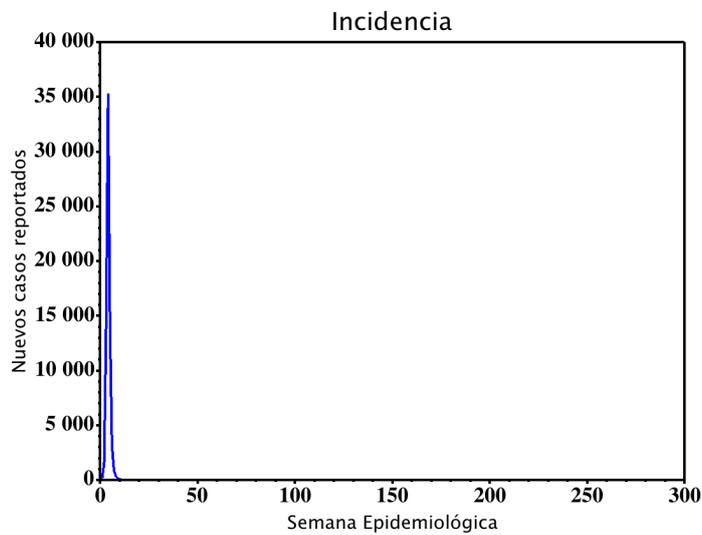
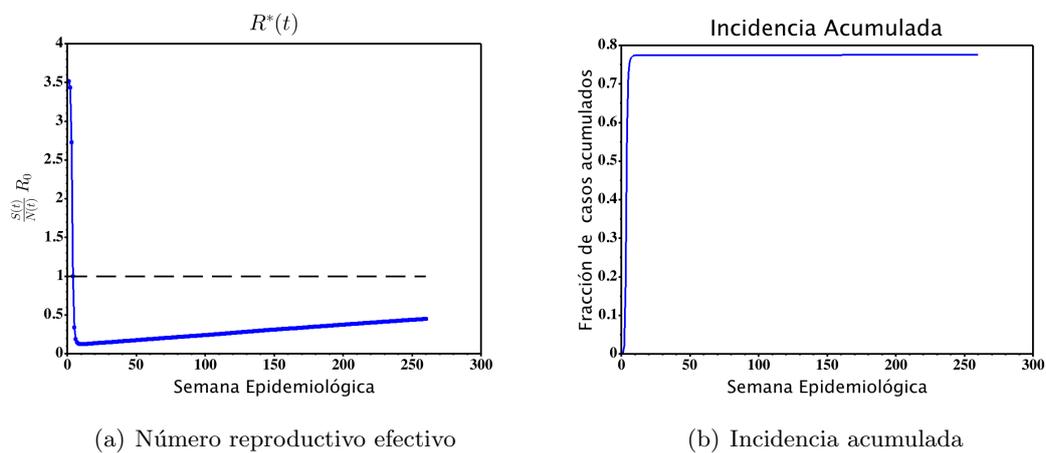


Figura 3.12: Se realiza la simulación haciendo uso del mismo conjunto de parámetros del la Figura 3.5, para $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas.



(a) Número reproductivo efectivo

(b) Incidencia acumulada

Figura 3.13: a) Número reproductivo efectivo. b) Incidencia acumulada. Se realiza la simulación haciendo uso del mismo conjunto de parámetros del la Figura 3.5, para $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$.

En la Figura 3.13 (b), se aprecia que la cantidad de casos acumulados rápidamente llega a su valor de equilibrio, esto es congruente con el hecho de que la población de susceptibles tiende a extinguirse en este caso.

Con lo analizado hasta este momento es posible enunciar lo siguiente:

Para un valor de $R^(0) > 4$, a tasa de transmisión constante, los susceptibles en una población con mezcla homogénea, se extinguen en un lapso de tiempo del orden del período infeccioso medio.*

En el Capítulo 1.4.1 se vio que en el S.I.R sin demografía los susceptibles tienden a la extinción cuando $R^*(0) > 4$, el resultado obtenido en esta sección no está lejos de dicho resultado. Si bien no se realizó un estudio analítico, la inspección numérica es fiable ya que desde lo conceptual no se obtienen resultados que no puedan ser explicados con todo lo expuesto hasta este punto.

En este punto es conveniente realizar la siguiente reflexión: El modelo S.I.R determinista con demografía y estacionalidad en el término de transmisión, que bajo ciertos valores de parámetros admite soluciones autosostenidas, en algunas circunstancias (entiéndase a cierta región de los valores de parámetros) los valores de incidencia tienden a valores cercanos a cero. En poblaciones continuas no es un inconveniente que la incidencia tome valores menores a uno. Para poblaciones discretas se puede considerar que si $I(t) < 1$, entonces puede considerarse la población de infectados extinta, ya que en población discreta no es posible tener una fracción de agente infectado. Por lo descrito anteriormente se puede concluir, que no es conveniente utilizar un modelo determinista en poblaciones discretas.

Tener un valor de R_0 tan alto (mayor a 4), plantea el inconveniente de extinción de la población de susceptibles en forma muy acelerada, por lo que a continuación se plantea un nuevo interrogante: **¿Existe alguna forma de obtener una epidemia, con $R^*(0) > 4$ sin que la población de susceptibles tienda a la extinción?** Esta respuesta será respondida en el siguiente apartado.

3.5 Epidemias en un modelo S.I.R estocástico con estacionalidad

Para introducir la estacionalidad en el término de transmisión, se utilizará una función escalón para modelar el coeficiente de transmisión. Por lo tanto:

$$\beta(t) = \begin{cases} \beta_0 & \text{si } t \leq T. \\ 0 & t > T \end{cases} \quad (3.41)$$

Siendo $\beta(t)$ una función T' -periódica, donde β_0 es la tasa de transmisión constante, y T es la longitud del intervalo de tiempo en donde $\beta(t) \neq 0$. T' es igual al año epidemiológico, equivalente a decir que es igual a 52 semanas epidemiológicas y tomará el mismo valor para cada una de las simulaciones realizadas.

Con la introducción de la estacionalidad, el sistema queda de la siguiente forma:

$$\Delta S = \left(\mu(N_t - S_t) - \beta(t) \frac{S_t I_t}{N} \right) \Delta t + \Delta Z_1 - \Delta Z_2 \quad (3.42)$$

$$\Delta I = \left(\beta(t) \frac{S_t I_t}{N_t} - (\gamma + \mu) I_t \right) \Delta t + \Delta Z_2 + \Delta Z_3 + \Delta Z_4 + g_t(\delta, \omega_p) \quad (3.43)$$

$$\Delta R = (\gamma I_t - \mu R_t) \Delta t + \Delta Z_3 - \Delta Z_5 \quad (3.44)$$

$$N_t = S_t + I_t + R_t + g_t \quad (3.45)$$

En este caso al ser $\beta(t)$ una función dependiente del tiempo, el cálculo del número reproductivo básico es:

$$R_0 = \int_0^\infty \beta(s) \bar{F}_I(s) ds = \int_0^\infty \beta(s) s f(s) ds \quad (3.46)$$

Donde \bar{F}_I es la función de supervivencia y $f(s)$ la densidad de probabilidad (para mas detalles ver Apéndice A.2).

Autores como Hiroshi Nishiura y Gerardo Chowell parten de esta ecuación y deducen una expresión para R^* [16]. Es una forma más generalizada de lo que se utilizó en el Capítulo 1.4, ya que se considera a la tasa de transmisión como una función del tiempo. A los fines prácticos, para realizar las simulaciones correspondientes [25], el valor de $R_0(t)$ se obtiene al resolver 3.46, por lo tanto:

$$R_0(t) = \begin{cases} \beta_0 \frac{1}{\gamma} & \text{si } t \leq T. \\ 0 & t > T \end{cases} \quad (3.47)$$

Siendo el número reproductivo básico una función T' -periódica. Con este valor de $R_0(t)$ y usando la ecuación 1.57 se obtiene

$$R^*(t) = \frac{S(t)}{N(t)} R_0(t) \quad (3.48)$$

El número reproductivo efectivo, no necesariamente será T' -periódico, ya que no esta asegurada la periodicidad de $S(t)$ y $N(t)$.

Se realizarán los correspondientes análisis de esta sección utilizando 3.48.

Al analizar la incidencia acumulada (ver Figura 3.6 (a)) para $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$, para un coeficiente de transmisión escalón del tipo 3.41, se puede inferir lo siguiente:

Si el período T del coeficiente de transmisión es mayor al tiempo característico en el cual la población de susceptibles llega a valores cercanos a cero, la estacionalidad puede aproximarse como un valor constante.

Utilizando una transmisión del tipo escalón, se asegura que solo exista transmisión de la enfermedad durante un determinado período tiempo en el sistema. Si el período T es mayor al tiempo en el cual se extinguen los susceptibles del sistema, no existe cambio cualitativo en los resultados de las simulaciones. Por lo tanto se obtendrían simulaciones como las de la Figura 3.12. Al elegir T menor al tiempo en cual se extinguen los susceptibles, $\beta(t)$ hace que la transmisión de la enfermedad sea cero, antes de que la población de susceptibles disminuya considerablemente. Se realiza la simulación del modelo(3.42 - 3.45), para el conjunto de parámetros $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años y $N(0) = 90000$. Utilizando la ecuación 3.40 para el flujo externo y $T = 3$ semanas epidemiológicas.

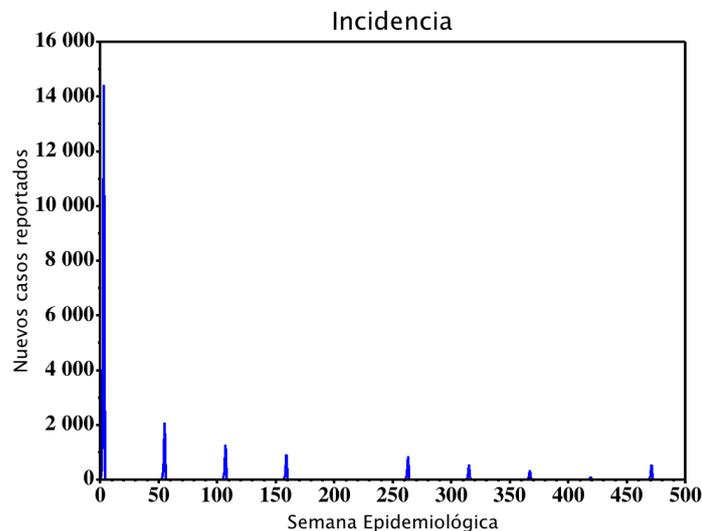


Figura 3.14: Se realiza la simulación haciendo uso del mismo conjunto de parámetros de la Figura 3.12, para $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$. Se aprecia que la primer epidemia tiene un tamaño menor a 3.12. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas.

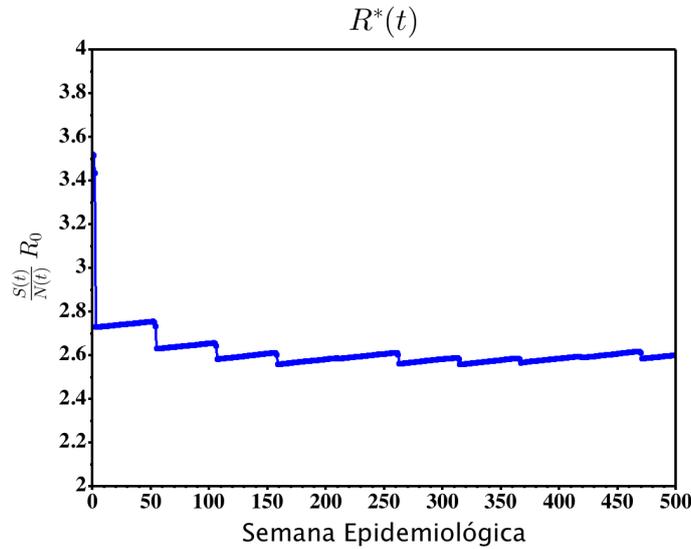


Figura 3.15: El número reproductivo efectivo disminuye en forma abrupta durante la primer epidemia, posteriormente desciende hasta mantenerse en forma sostenida en un valor aproximado de 2.77. Siendo $R_0 = 4.4$, la obtención de $\frac{S(t)}{N(t)}$ es directa por definición de R^* viéndose que la población de susceptibles no se extinguen en el tiempo.

La simulación (ver Figura 3.14) es representativa de las diferentes corridas realizadas, cualitativamente no se observan diferencias significativas entre las diferentes corridas. En todas las corridas, solo la primer epidemia tiene una duración del orden de T , analizando el valor de $R^*(t)$ (ver Figura 3.15) se aprecia que luego de la primer epidemia, aún sigue siendo mayor a uno. De tal manera al siguiente año epidemiológico, son óptimas las condiciones para una nueva epidemia ya que la población de susceptibles sigue siendo muy significativa. Durante la primer epidemia, la fracción de la población que aún se mantiene susceptible es $\frac{S(t)}{N(t)} \approx 0.63$, es decir pasó de 0.8 a 0.63. Si el sistema tiene como nueva condición inicial $\frac{S(t)}{N(t)} = 0.63$ es esperable obtener una epidemia de tamaño significativo, pero menor a la inicial. Es de esperar además que los valores máximos de casos reportados en cada año epidemiológico (52 semanas epidemiológicas) sean menores a los del primer año. Por efecto de la estocasticidad es posible que durante un año epidemiológico, no ocurra una epidemia. Puede observarse que (ver Figura 3.16) los saltos en los casos acumulados por año epidemiológico, dan cuenta de que tan importante (en forma relativa) fue una epidemia respecto de otra.

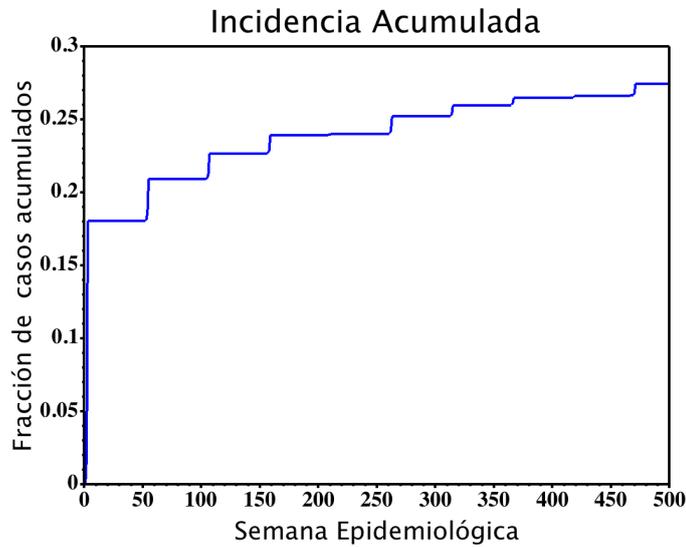


Figura 3.16: La cantidad de casos acumulados crece en forma abrupta durante la primer epidemia, los siguientes incrementos son menores y aproximadamente del mismo orden. Se tiene un valor de $\frac{S(\infty)}{N(\infty)} \approx 0.63$.

Cuanto mayor es el salto, mayor es la incidencia de la enfermedad en la población de agentes.

Para estudiar que ocurre cuando la fracción inicial de susceptibles en el sistema es $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.2$, se utiliza el mismo conjunto de parámetros usado hasta el momento $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años y $N(0) = 90000$. Utilizando el modelo (3.42 - 3.45) siendo 3.40 con $T = 3$ semanas epidemiológicas, se obtiene una serie de tiempo (ver Figura 3.17) con picos de epidemia prácticamente homogéneos.

Bajo esta situación el número reproductivo efectivo (ver Figura 3.18 (b)) crece en forma lineal. El que ocurra o no una epidemia depende de las fluctuaciones estocásticas, al estar trabajando con números muy pequeños. Los saltos en los valores de incidencia acumulada (ver Figura 3.18 (a)) están dados por los diferentes flujos externos de infectados. El tener una estacionalidad de período muy corto ($T = 3$ semanas epidemiológicas) da la oportunidad a que la transmisión se corte y los susceptibles no se extingan.

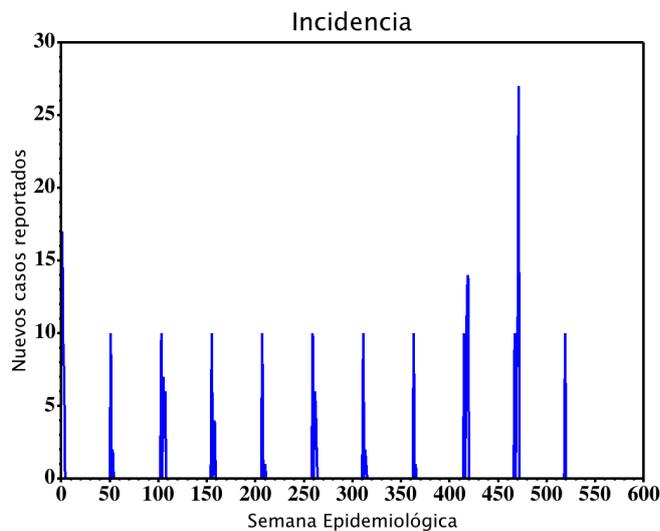


Figura 3.17: Los casos reportados que son de valor igual a diez corresponden a los casos por flujo externo. Por efecto de la estocasticidad no ocurre transmisión en la población de susceptibles en algunos períodos de tiempo, y solo se observan los casos reportados por flujo externo. Simulación representativa de diferentes corridas, en las cuales no se observan diferencias significativas.

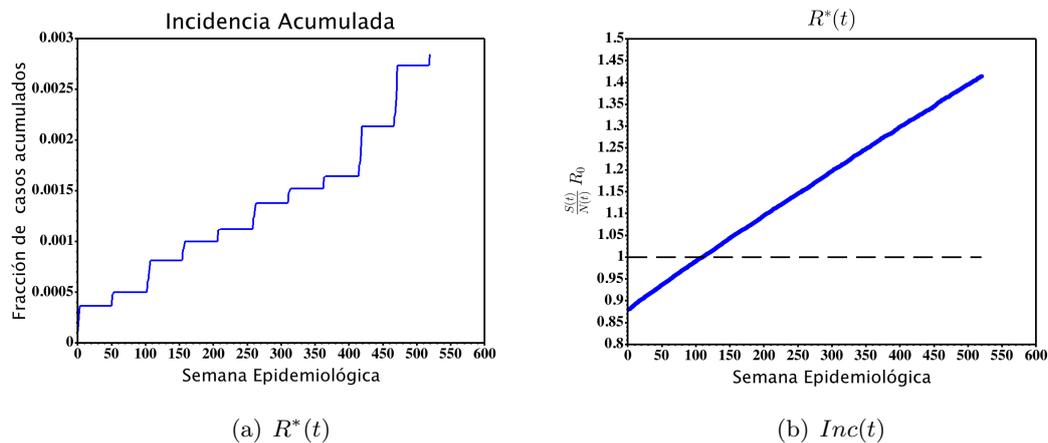
(a) $R^*(t)$ (b) $Inc(t)$

Figura 3.18: El número reproductivo efectivo (a) y la incidencia acumulada (b) para el conjunto de valores de parámetros $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.2$, $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años y $N(0) = 90000$. Si bien es una sola simulación, en diferentes corridas no existen cambios significativos.

En el caso de período de estacionalidad mas grande, por ejemplo $T = 12$ semanas epidemiológicas, la transmisión puede ocurrir en un período mas largo. En este caso (ver Figura 3.19) se aprecia que existen dos epidemias significativas en las cuales la cantidad de casos reportados exceden la centena, siendo la segunda de mayor valor que la primera.

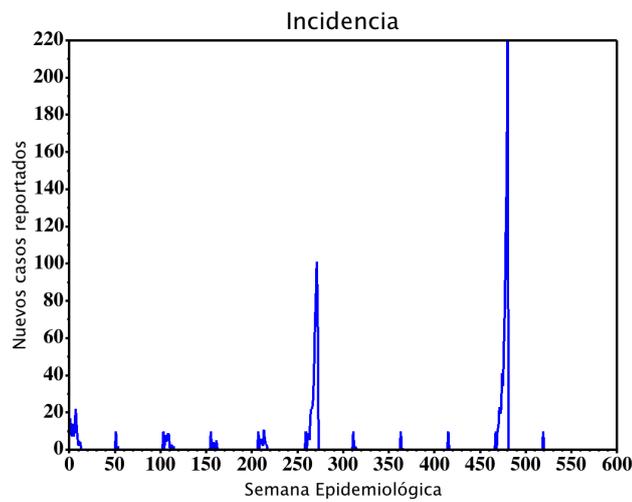


Figura 3.19: $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.2$, $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $N(0) = 90000$ y $T = 12$ semanas epidemiológicas. Simulación representativa de diferentes corridas, entre las cuales no se observan diferencias significativas.

Con este modelo se logra explicar la variabilidad de las epidemias debido al crecimiento en forma sostenida de número reproductivo efectivo (ver Figura 3.20 (b)). Al crecer R^* en forma sostenida, aumenta en el tiempo la población de susceptibles y por lo tanto la probabilidad de que ocurra una epidemia.

Por lo tanto una estacionalidad con un mayor período permite que a bajas densidades de susceptibles, la probabilidad de que ocurra una epidemia se incremente en el tiempo tal como se observa en la Figura 3.20.

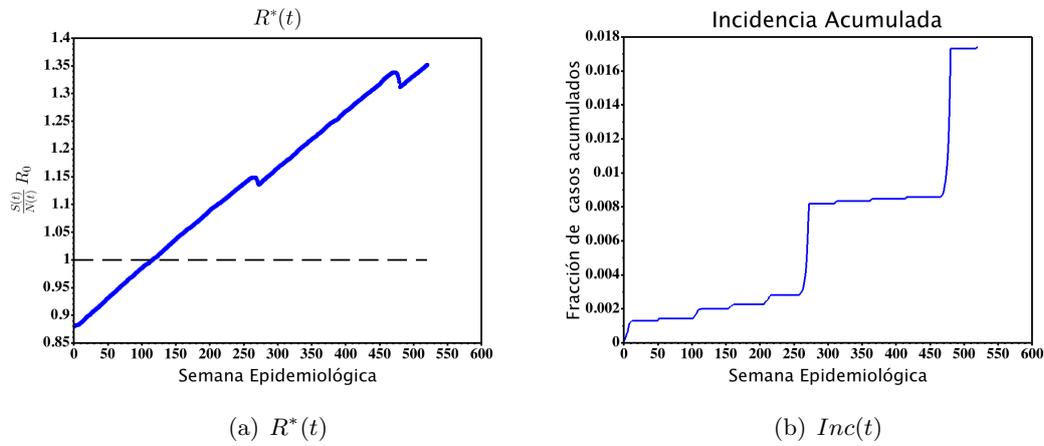


Figura 3.20: El número reproductivo efectivo (a) y la incidencia acumulada (b) para el conjunto de valores de parámetros $\frac{S(0)}{N(0)} = 0.2$, $R^*(0) = 4.4 * \frac{S(0)}{N(0)}$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años y $N(0) = 90000$. Si bien es una sola simulación, en diferentes corridas no existen cambios significativos.

3.5.1 Estacionalidad tipo sinusoidal

La introducción de la estacionalidad en el término de transmisión se dio en una forma de función escalón. Es posible utilizar otro tipo de estacionalidades mas cercanas a funciones que pueden representar variables climáticas como lluvia o temperatura. Con lo estudiado hasta este punto se está en condiciones de realizar un análisis cualitativo para una estacionalidad del tipo:

$$\beta(t) = \beta_0(1 + \epsilon \cos(\omega_0 t + \phi_0)) \quad (3.49)$$

Siendo $\omega_0 = \frac{2\pi}{T}$ y ϕ_0 la fase inicial, este tipo de ecuación representa una transmisión periódica (ver Figura 3.21) en la que existe un período de tiempo muy acotado en el cual se hace cero la transmisión, y lo mismo ocurre para el valor máximo. Diferentes autores [16, 17, 56] demuestran un uso razonable del valor medio de $\beta(t)$ para el cálculo del número reproductivo básico. Por lo tanto para la ecuación 3.49, el valor medio es:

$$\langle \beta(t) \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T \beta(t) dt = \beta_0 \left[1 + \frac{\epsilon}{2\pi} (\sin(2\pi + \phi) - \sin \phi) \right] = \beta_0 \quad (3.50)$$

Utilizar el valor de $\langle \beta(t) \rangle = \beta_0$, es un resultado acertado de acuerdo a la definición que se vio en el Capítulo 1.1.1, donde se definió a β como el producto de las tasas de contacto y la probabilidad de transmisión en un intervalo de tiempo. Por lo tanto el valor medio de $\beta(t)$ sigue siendo compatible con la definición dada.

Usualmente cuando se trabaja con funciones del tipo sinusoidales, un parámetro más representativo es el valor medio cuadrático o RMS (del inglés *root mean square*) que es una medida estadística de la magnitud de una cantidad variable. En este caso $\forall \epsilon \in \mathbb{R}/\epsilon \leq 1$ la estacionalidad siempre es positiva, para un valor $\epsilon > 1$ la transmisión carecería de sentido biológico ya que se tendrían valores negativos. Teniendo en cuenta lo mencionado con anterioridad, para analizar el modelo S.I.R con estacionalidad del tipo sinusoidal, se utiliza la siguiente función de transmisión:

$$\beta(t) = \beta_0 \left(1 + \cos \left(\frac{2\pi}{T}t + \phi \right) \right) \quad (3.51)$$

La gráfica de esta transmisión (ver Figura 3.21), tiene una fase de crecimiento a partir de $t = 0$ hasta llegar a su valor máximo aproximadamente en la sexta semana epidemiológica. Posteriormente la tasa de transmisión decae en forma monótona hasta hacerse cero en la semana epidemiológica 33, finalmente vuelve a crecer hasta llegar al valor máximo y el ciclo se repite en forma periódica.

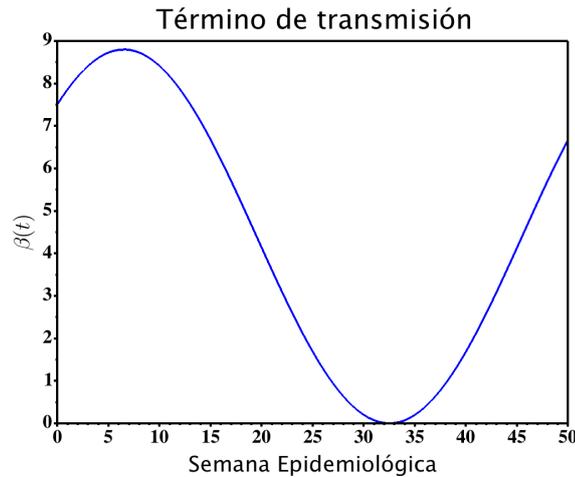


Figura 3.21: Transmisión sinusoidal. $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $\phi = -\frac{\pi}{2}$ y $T = 52$ semanas epidemiológicas.

Utilizando la ecuación 3.51 en el modelo (3.42-3.45) para $g_t(\delta, \omega_p) = 0$, no hay cambios significativos en cuanto a la dinámica descrita anteriormente, debido a que sin importar la estacionalidad en la transmisión, en algún momento se extingue la población de infectados, haciendo imposible generar nuevos casos de infectados. Cuando $g_t(\delta, \omega_p) \neq 0$, es esperable encontrar resultados similares a lo estudiado con una estacionalidad del tipo escalón. Utilizando la ecuación 3.40 se realizaron diferentes simulaciones con el conjunto de parámetros $N(0) = 90000$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica,

$1/\mu = 60$ años, $I(0) = 10$ y $S(0) = 0.2N(0)$. Se observa (ver Figura 3.22) que con estacionalidad, la distribución de máximos es mucho mas heterogénea, que al usar una estacionalidad del tipo escalón. A su vez para diferentes valores de la fase inicial de la estacionalidad se obtiene un corrimiento de los máximos de las diferentes epidemias, esto se debe a que el máximo de transmisión también se deslaza en el tiempo.

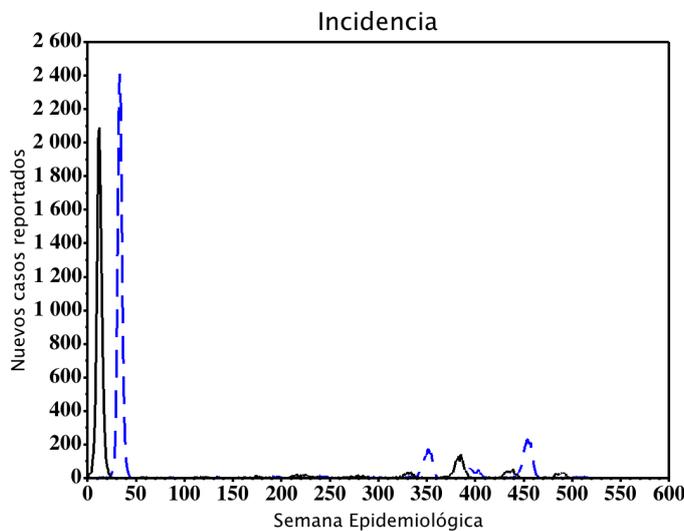


Figura 3.22: $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T] y $T = 52$ semanas epidemiológicas. Línea sólida $\phi = -\frac{\pi}{2}$, línea a trazos $\phi = -\frac{\pi}{2}$. Simulaciones representativas de diferentes corridas, entre las cuales no se observan diferencias significativas.

En este caso el número reproductivo efectivo (ver Figura 3.23 (a)) va cambiando en función del tiempo, para los diferentes valores de la fase inicial. Utilizando la media cuadrática para $\phi = \frac{\pi}{2}$ se observa (ver Figura 3.23 (b)) que este valor nunca llega a ser mayor que uno, por lo que el valor medio cuadrático no es capaz de dar una información bien representativa con respecto a las epidemias observadas.

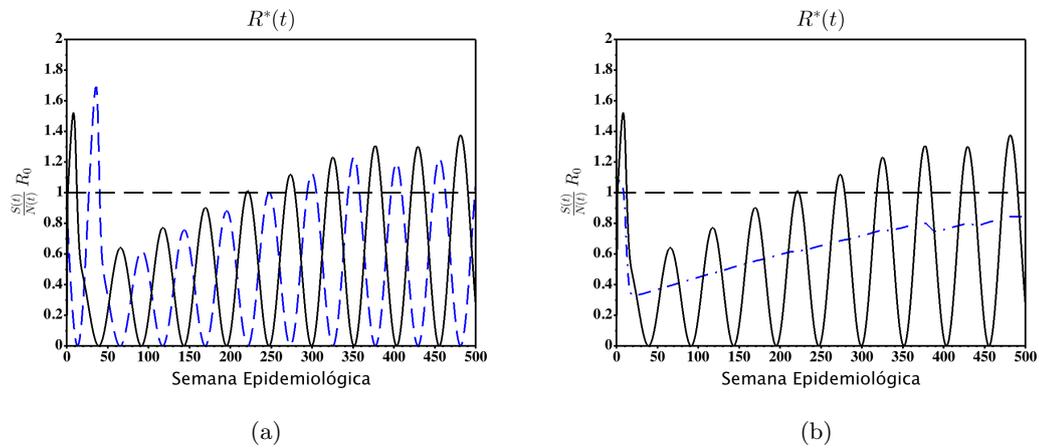


Figura 3.23: a) Gráfica de $R^*(t)$ para una estacionalidad $\cos(\frac{2\pi}{T}t)$ con parámetros $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T] y $T = 52$ semanas epidemiológicas. Línea sólida $\phi = \frac{\pi}{2}$ y línea a trazos $\phi = -\frac{\pi}{2}$. El panel b) se gráfica $R^*(t)$ con estacionalidad $\cos(\frac{2\pi}{T}t)$, usando los parámetros $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 52$, y $\phi = -\frac{\pi}{2}$ en línea sólida. La línea a trazos es el valor medio cuadrático de $R^*(t)$, se observa que luego de tomar un valor mayor a uno, decae hasta 0.4 y no vuelve a tomar valores mayores a uno.

3.6 Conclusiones del Capítulo

En el este Capítulo se simularon modelos S.I.R con diferentes hipótesis respecto de la transmisión y los casos importados.

Cuando no se cumple la condición de población enteramente susceptible, el número reproductivo efectivo (R^*) es un parámetro mas acorde para determinar si ocurrirá o no una epidemia. El uso de $R^*(t)$ permite analizar en cada instante de tiempo la probabilidad de que ocurra o no una epidemia, a su vez nos da información relativa con respecto al crecimiento de la población de susceptibles (cuando R_0 es constante). Cuando la tasa de transmisión es variable en el tiempo, es más conveniente utilizar el valor de $R^*(t)$, que un valor promedio. Al utilizar un valor promedio de $R^*(t)$, se pierde la información de cada instante de tiempo, en el siguiente Capítulo se verá un contexto en el cual un valor promedio de $R^*(t)$ es conveniente para describir la epidemia.

La introducción de la estacionalidad en el modelo S.I.R va mas allá de agregar una periodicidad en el término de transmisión, ya que su inclusión no permite la rápida extinción (para un R_0 grande) de la población de susceptibles. Cuando no hay transmisión de la enfermedad, la población de susceptibles puede crecer en forma sostenida (dependiendo del modelo de demografía usado).

La adición de los casos importados permite la aparición de una nueva epidemia cuando

$R^*(t) > 1$. Los casos importados y la estacionalidad en el modelo S.I.R permiten obtener una variabilidad de los picos máximos de las epidemias, algo que no se podía obtener únicamente por efecto de la estocasticidad.

Al no existir estacionalidad se vio que a valores de $R_0 > 4$, solo puede ocurrir una epidemia a lo largo de las simulaciones, en la cual la población de susceptibles tiende a valores cercanos a cero^x. Cuando no hay casos importados, el sistema no puede volver a tener una epidemia, ya que la población de infectados se extinguió.

Se concluye que para poder observar un patrón temporal similar al observado en la serie de casos de Orán, es necesario incluir en el modelo S.I.R estocástico, la estacionalidad y los casos importados.

^xEsto también se vio para un modelo S.I.R determinista cuando se hizo el estudio del tamaño final de epidemia.

Capítulo 4

El modelo S.I.R estocástico y las metapoblaciones

En los capítulos anteriores se realizaron diversos análisis utilizando el modelo S.I.R de campo medio, lo cual permitió entre otras cosas mostrar la importancia de los casos importados para re-aparición de las epidemias. El tamaño y forma de las epidemias están fuertemente ligados al valor de R^* . Por definición el número reproductivo efectivo tiene una dependencia lineal con R_0 , a su vez el número reproductivo básico está definido para una población de agentes en mezcla homogénea. En el presente capítulo se realizará un estudio de los cambios cualitativos que tienen las epidemias en un modelo S.I.R cuando se considera a todo el sistema como una metapoblación en lugar de una mezcla homogénea.

4.1 El modelo de metapoblación

La inclusión de la espacialidad en modelos para poblaciones es comúnmente utilizado para describir la dispersión de los agentes. Cuando se trabaja en una dispersión continua es conveniente utilizar un modelo de difusión [43], y cuando no se considera una aproximación continua para la dispersión de los agentes, se utilizan modelos del tipo metapoblacionales [1]. Para considerar la dispersión de los agentes en una metapoblación usando el modelo S.I.R se pueden seguir los lineamientos propuestos por Castillo-Chavez [13], u optar por diferentes consideraciones como las que se plantearán en el presente trabajo.

Dado un sistema compuesto de N agentes, se puede dividir la población total en $n_x \times n_y$ sub-poblaciones, cada sub-población tendrá $n_{i,j}$ agentes, los índices (i,j) permiten numerar las diferentes sub-poblaciones. Si N es la población del sistema, al subdividir en

$n_x \times n_y$ sub-poblaciones se cumple que:

$$N = \sum_{i=1}^{i=n_x} \sum_{j=1}^{j=n_y} n_{i,j} \quad (4.1)$$

Cada sub-población está conectada con sus vecinos más próximos (ver Figura 4.1), por simplicidad no se consideran los contactos en diagonales.

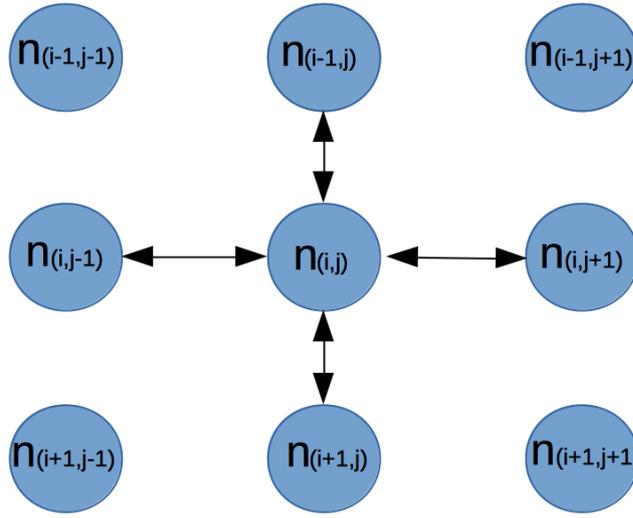


Figura 4.1: Esquema de modelo metapoblacional. La sub-población $n_{(i,j)}$ está conectada únicamente con sus vecinos cercanos, las conexiones en diagonal no se consideran.

A cada sub-población se la divide según sus diferentes estados epidemiológicos: Susceptibles ($S_{i,j}$), Infectados ($I_{i,j}$) y Recuperados ($R_{i,j}$). Los sub-índices (i,j) son para indicar a que sub-población (ó parche de ahora en más) pertenecen. Cada parche está gobernado por la siguiente dinámica estocástica:

$$\Delta S_{i,j} = \left(\mu(n_{i,j}(t) - S_{i,j}(t)) - \frac{\beta(t)}{n_{i,j}(t)} S_{i,j}(t) I_{i,j}(t) \right) \Delta t + \Delta Z_{1(i,j)} - \Delta Z_{2(i,j)} \quad (4.2)$$

$$\begin{aligned} \Delta I_{i,j} &= \left(\frac{\beta(t)}{n_{i,j}(t)} S_{i,j}(t) I_{i,j}(t) - (\mu + \gamma) I_{i,j}(t) \right) \Delta t \\ &\quad - \Delta Z_{2(i,j)} + \Delta Z_{3(i,j)} - \Delta Z_{4(i,j)} + g_{i,j}(t; \delta, \omega_p) \end{aligned} \quad (4.3)$$

$$\Delta R_{i,j} = (\gamma I_{i,j}(t) - \mu R_{i,j}(t)) \Delta t + \Delta Z_{3(i,j)} - \Delta Z_{5(i,j)} \quad (4.4)$$

$$n_{i,j}(t) = S_{i,j}(t) + I_{i,j}(t) + R_{i,j}(t) \quad (4.5)$$

Donde $n_{i,j}(t)$ es la población en cada parche al tiempo t . Al modelar los nacimientos de la forma $\mu n_{i,j}(t)$, se tiene la probabilidad que las fluctuaciones estocásticas puedan llevar a los parches a la extinción. Se trabaja con tiempo máximo de 10 años epidemiológicos, de tal manera debido al valor de μ hace poco probable que las fluctuaciones estocásticas lleven a la extinción al parche. Para la tasa de transmisión $\beta(t)$ al igual que en el Capítulo 2, se utilizará una función escalón.

La diferencia significativa con el modelo sin espacialidad está en la forma de modelar el término que representa a los casos importados ($g_{i,j}(t; \delta, \omega_p)$). En este caso se seguirán introduciendo 10 nuevos casos importados por año epidemiológico, la distribución temporal de estos casos en principio se realizará al mismo tiempo $t = t_0$ (como se hizo en el capítulo anterior). En cuanto a la distribución espacial de los casos importados, se utilizará una distribución uniforme para repartir los casos importados entre todos los parches del sistema.

Para mantener una población de 90000 agentes, se usará una red de 30×30 parches con una población de 100 agentes en cada parche.

4.2 El modelo S.I.R en una metapoblación

Cada parche está descrito por el sistema (4.4-4.5), la interacción entre el parche (i, j) y sus vecinos se da de la siguiente forma:

- a) Cada agente del parche (i, j) nace, se reproduce y muere en el mismo parche. No hay movilidad de agentes entre los parches.
- b) La interacción entre los diferentes parches se da con un modelo de acción a distancia, ya que no existe movilidad de agentes.
- c) Cada parche interactúa con sus vecinos, y se crea una mezcla homogénea entre ambos parches.
- d) Se consideran los mismos valores de parámetros $(\gamma, \mu, \beta(t))$ para cada uno de los parches.
- e) La fuerza de infección para el parche (i, j) , está dada por la tasa de transmisión $\beta(t)$ multiplicada por los infectados del parche (i, j) y el de sus vecinos cercanos $\{(i, j - 1), (i, j + 1), (i - 1, j), (i + 1, j)\}$, dividido por la población de los parches: $\{(i, j), (i, j - 1), (i, j + 1), (i - 1, j), (i + 1, j)\}$.
- f) Las interacciones entre parches vecinos se dan en el mismo instante de tiempo t , en el tiempo posterior $t + \Delta t$ se actualizan todos los valores de los parches.

Considerar que un parche interactúa con sus parches vecinos y crea una mezcla homogénea, nos permite utilizar un modelo de acción de masa para modelar la transmisión entre parches.

La fuerza de infección del parche (i, j) tiene la siguiente forma:

$$f_{(i,j)}(t) = \frac{\beta(t)}{M} I_M(t) \quad (4.6)$$

Donde $I_M(t)$ es la suma de los infectados de los parches $\{(i, j), (i, j - 1), (i, j + 1), (i - 1, j), (i + 1, j)\}$ y M la población total de los parches $\{(i, j), (i, j - 1), (i, j + 1), (i - 1, j), (i + 1, j)\}$. De esta manera cada parche puede ir variando su fuerza de transmisión en función de la población de agentes que tiene a su alrededor.

Como se mencionó anteriormente la introducción de los casos importados se hará de manera simultanea y se distribuirá en forma azarosa (con distribución uniforme) entre los parches. Para la tasa de transmisión $\beta(t)$ se utilizará la función escalón propuesta en 3.41. El resto de los parámetros $(\gamma, \mu, \beta_0, N)$ son los mismos valores que se vienen utilizando hasta el momento. Se utilizan condiciones de borde periódicas para el arreglo bi-dimensional de los parches.

El cálculo del número reproductivo efectivo para todo el sistemaⁱ se realizará de la misma manera que se hizo hasta el momento.

$$R^*(t) = \frac{S(t)}{N(t)} \int_0^\infty \beta(s) s f(s) ds \quad (4.7)$$

Donde el término $\int_0^\infty \beta(s) s f(s) ds$ es el valor del número reproductivo básico. En este caso es posible calcular R_0 ya que se considera el mismo valor de tasa de transmisión para cada uno de los parches. $S(t)$ y $N(t)$ son las poblaciones de susceptibles y de agentes del sistema.

Una de las hipótesis para la definición del número reproductivo básico es la mezcla homogénea, que no ha de cumplirse para una sistema de metapoblación, ya que no todos los agentes están en contacto con todos. En la siguiente sección se abordará una nueva forma de calcular el valor del número reproductivo efectivo, que tendrá resultados acordes al valor que se calcula a partir de la ecuación 4.7.

ⁱPara la población total del sistema.

4.2.1 Metapoblación con agentes distribuidos homogéneamente

Para un sistema de 30×30 parches, con una población de 100 agentes se realizaron las correspondientes simulaciones [25, 49] para el modelo con población distribuida en forma homogénea.

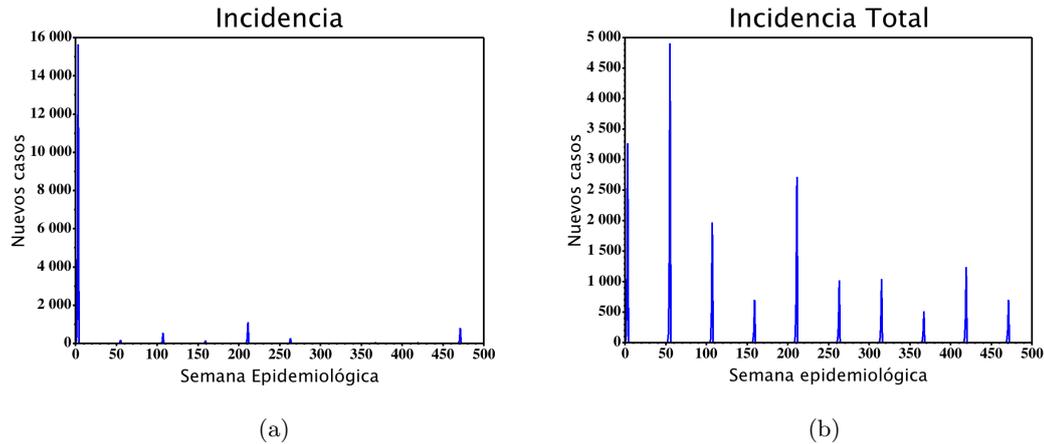


Figura 4.2: En la izquierda (a) incidencia total para un modelo de campo medio utilizando las ecuaciones (3.42 - 3.45). En la derecha (b) la incidencia para el total de parches utilizando las ecuaciones (4.2-4.5). Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas corridas estocásticas entre las cuales no se observan grandes diferencias.

En la Figura 4.2 (b) se aprecia que el patrón de máximos de epidemias es completamente distinto al observado en la Figura 4.2 (a) en la que la espacialidad no se tuvo en cuenta en el modelo (3.42 - 3.45). La inclusión de la espacialidad al modelo S.I.R mediante la metapoblación, tiene como efecto disminuir la velocidad de propagación de la enfermedad, esto se puede ver en los valores del número reproductivo efectivo. Para el caso del modelo de campo medio (ver Figura 4.3 (a)) el valor de R^* cae rápidamente, y posteriormente queda estabilizado en un valor cercano $R^* = 2.5$. Para el caso del modelo metapoblacional el número reproductivo efectivo para la población total del sistema ⁱⁱ, decrece en forma mas suave que en el modelo de campo medio.

El decrecimiento lento de $R^*(t)$ hace que las probabilidades de ocurrencia de epidemias sean similares entre años epidemiológicos. Por lo tanto el que ocurra una epidemia de gran tamaño está relacionado con el azar, debido a que los casos importados en el sistema son distribuidos en forma aleatoria y existe la probabilidad de que algunos (o

ⁱⁱLa suma total de las poblaciones de cada uno de los parches.

muchos de ellos) sean introducidos en parches donde la cantidad de susceptibles es la adecuada para que se produzca una epidemia.

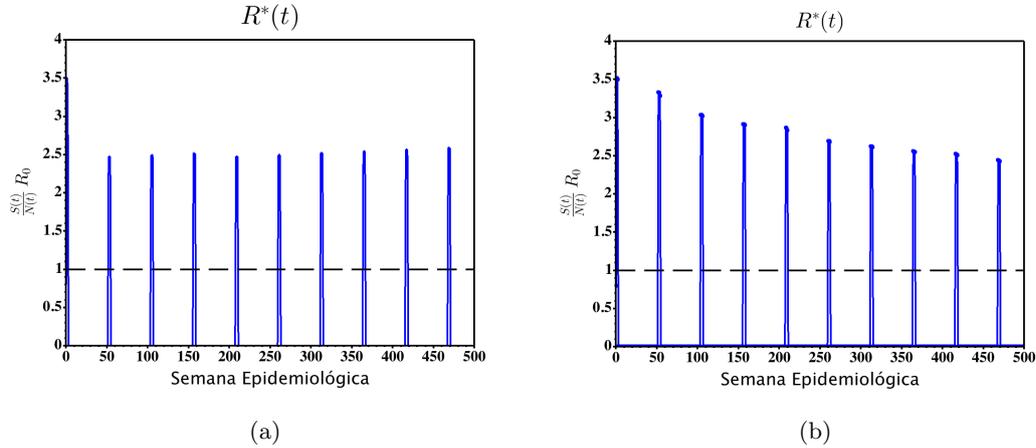


Figura 4.3: En la izquierda (a) el número reproductivo efectivo para el modelo de campo medio (ecuaciones 3.42 - 3.45). En la derecha (b) número reproductivo efectivo para el total de parches. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4 \text{ Inf}/[T]$, $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas simulaciones estocásticas entre las cuales no se observan diferencias apreciables.

Si bien la definición del número reproductivo efectivo está dada para una población de agentes en mezcla homogénea, a continuación mostraremos una forma de calcular un valor promedio de R^* que da resultados similares a la definición para mezcla homogénea. Anteriormente se dijo que cuando un parche entra en contacto con otro, estos forman una mezcla homogénea, con ese supuesto es posible utilizar una tasa de transmisión del tipo acción de masa (1.5). De esta forma, cada parche tiene su propio valor de fuerza de infección debido a la población de cada parche y su vecindad. Definimos el cálculo del número reproductivo efectivo local de la siguiente forma:

$$R_{i,j}^* = \frac{S_{(i,j)}}{Mn_{(i,j)}} R_0 \quad (4.8)$$

Donde $S_{(i,j)}$ es la población de susceptibles del parche y $Mn_{(i,j)}$ es la suma de las poblaciones de los parches $\{(i, j), (i, j - 1), (i, j + 1), (i - 1, j), (i + 1, j)\}$. El valor de R_0 está determinado por la ecuación (3.47).

Utilizar un valor de $R_{i,j}^*$ es apropiado si se considera que cada parche tiene una dinámica propia, pero que en conjunto actúa como si fuera un sistema acoplado con sus parches vecinos. Al considerar que la tasa de transmisión es la misma para cada parche, resulta

que para un sistema de $n_x \times n_y$ parches, el número reproductivo efectivo global puede calcularse como:

$$\langle R_{i,j}^* \rangle = \sum_{j=1}^{j=n_y} \sum_{i=1}^{i=n_x} \left(\frac{S_{(i,j)}}{Mn_{(i,j)}} \right) \frac{R_0}{n_x \times n_y} \quad (4.9)$$

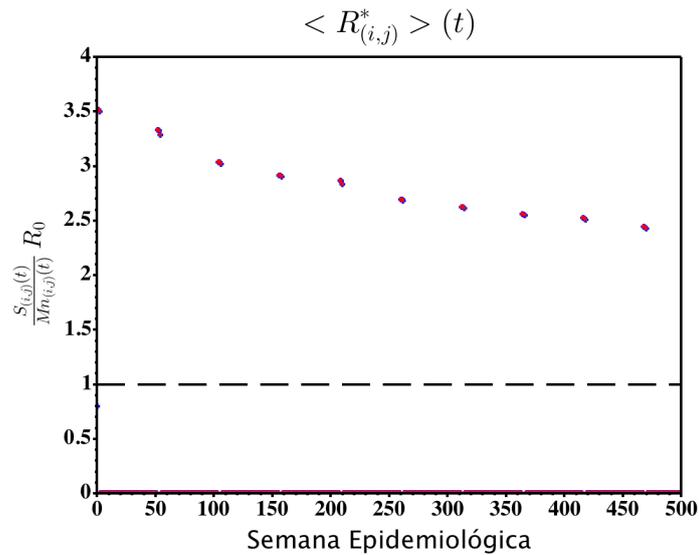


Figura 4.4: Número reproductivo efectivo global para la Figura 4.2 (b) calculado con la ecuación 4.9 (puntos azul) y calculado con la ecuación 4.7. Para poder visualizar mejor los valores, se hizo la gráfica con puntos.

Realizando la gráfica (ver Figura 4.4) de la ecuación (4.9), no se aprecia diferencia alguna con los valores obtenidos en la Figura 4.3 (b). Este resultado está dentro de lo esperable, ya que al contar con parches que tienen poblaciones distribuidas en forma homogénea es factible que se encuentren resultados similares. Los casos importados al incluirse en forma aleatoria con una distribución uniforme, contribuyen a la homogeneidad de la distribución de los susceptibles entre los diferentes parches.

Para analizar el efecto que tiene una distribución de población mas heterogénea entre los parches del sistema, se procede a distribuir las poblaciones iniciales en los parches en forma aleatoria. La población de cada parche es igual a $n_{(i,j)} = 200rand()$, siendo $rand()$ el generador de números aleatorios uniforme [25, 49]. El promedio de la población del sistema estará alrededor de los 90000 agentes.

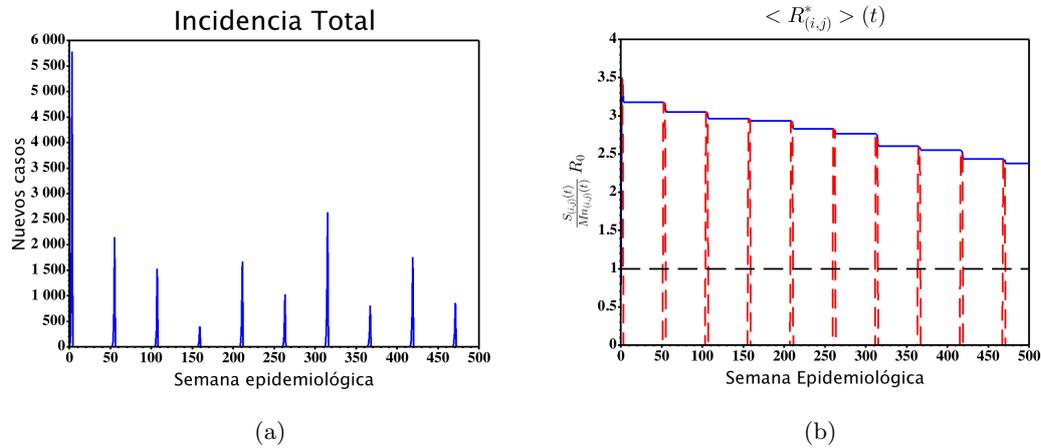


Figura 4.5: A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global en línea a trazos, la línea sólida es para el valor $\frac{S(t)}{N(t)} \frac{\beta_0}{\gamma + \mu}$. Donde $S(t)$ y $N(t)$ son las poblaciones de susceptibles y de agentes del total de parches. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas corridas estocásticas entre los que se ven diferencias cualitativas.

En la Figura 4.5 (a) la incidencia para el total de los parches presenta gran variabilidad en los picos máximos de las epidemias. Luego del primer máximo de epidemia las subsiguientes varían en tamaño entre los 500 a 3000 casos. Con un cambio en la distribución de las poblaciones entre todos los parches, y tras diferentes corridas, no observan cambios cualitativos. Lo mismo ocurre con el valor del número reproductivo efectivo global (ver Figura 4.5 (b)), que no presenta cambio alguno con respecto a el que se calcula en campo medio ($\frac{S(t)}{N(t)} \frac{\beta_0}{\gamma + \mu}$). Hasta el momento se hicieron las simulaciones para valores iniciales de fracción de susceptibles altos ($\frac{S(0)}{N(0)} = 0.8$). Cuando este valor inicial es bajo ($\frac{S(0)}{N(0)} = 0.25$), tampoco se observan diferencias con respecto a la heterogeneidad de la distribución de los picos de las epidemias (ver Figura 4.6 (a)). El que no exista una epidemia de mucho mayor tamaño que las otras, se explica por la pendiente casi nula que presenta el número reproductivo global (ver Figura 4.6 (b)), al tener todos los años un valor similar de $\langle R_{i,j}^* \rangle$ y cercano a uno, las diferentes epidemias ocurren en forma estocásticaⁱⁱⁱ.

ⁱⁱⁱ Además es conveniente remarcar los valores de incidencia muy bajos, haciendo que los procesos estocásticos sean mas importantes que los deterministas.

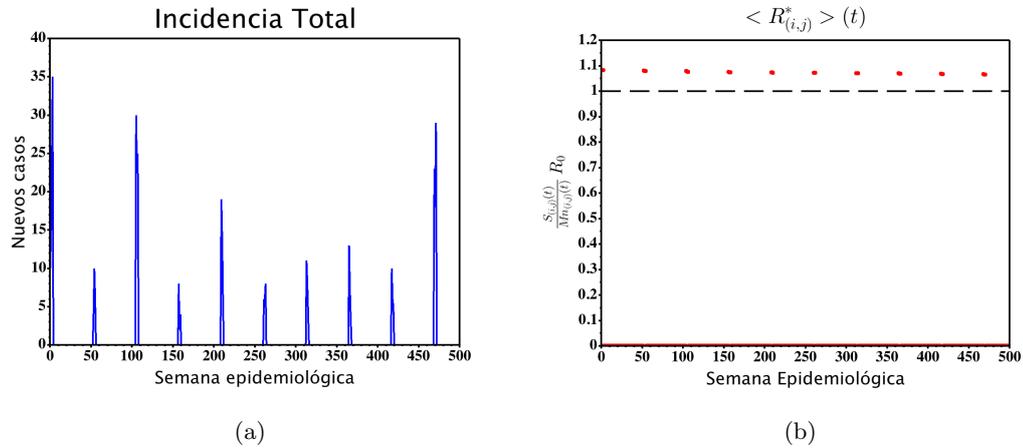


Figura 4.6: En la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. En la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.25$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas. Ambas Figuras son representativas de diversas corridas estocásticas entre las que no se ven diferencias cualitativas.

4.2.2 Metapoblación con agentes distribuidos en forma aleatoria

Hasta el momento en el modelo descrito por las ecuaciones (4.2-4.5) se hicieron dos consideraciones con respecto a la distribución de la población en los parches del sistema: distribución homogénea y distribución aleatoria. Ahora se realizará un cambio en la forma de introducir los casos importados en el sistema. En todos los modelos descritos en el capítulo 3 y lo que va del presente, la incorporación de los casos importados se hizo mediante una función delta. Ahora se hará la introducción de los casos importados con una función escalón.

Para mantener los 10 casos importados por año en el sistema, que es la misma cantidad de casos que se introdujo en los modelos de campo medio (Capítulo 2), se calculará la cantidad de casos importados (que se introducirá durante la ventana de transmisión distinta de cero) por semana epidemiológica de la siguiente manera:

$$N^{\circ}\text{casos importados} = \frac{10}{T} \quad (4.10)$$

Realizando una división entera para $T = 3$ semanas epidemiológicas, el número de casos

importados por semana epidemiológica es 3, de tal manera en las siguientes simulaciones se introducen 3 casos importados por semana epidemiológica, durante el período en que $\beta(t) \neq 0$.

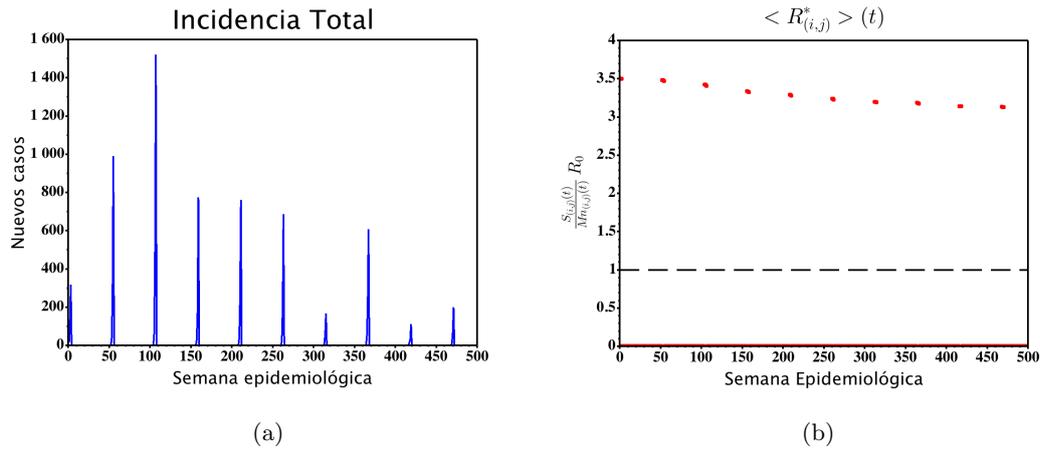


Figura 4.7: A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas.

Luego de realizar diversas corridas, el único cambio a resaltar es que desaparece la epidemia que es de un orden mayor con respecto al promedio de las demás. De todas formas la variabilidad de los máximos de epidemias se mantiene al igual que con los modelos anteriores. El valor de $\langle R_{i,j}^* \rangle$ sigue siendo capaz de explicar que los tamaños de las diferentes epidemias se deben a la estocasticidad, dado que a lo largo de 10 años epimiológicos su valor decreció un 15% de su valor inicial.

Para un valor inicial $\frac{S(0)}{N} = 0.25$, las diferentes epidemias que aparecen (ver Figura 4.8 (a)) son igualmente probables entre si. El valor de $\langle R_{i,j}^* \rangle$ se mantiene prácticamente constante (ver Figura 4.8 (b)), por lo que las probabilidades de las epidemias están vinculadas a los parches en los que se introducen los casos importados, y al valor del correspondiente número reproductivo efectivo local ($R_{i,j}^*$).

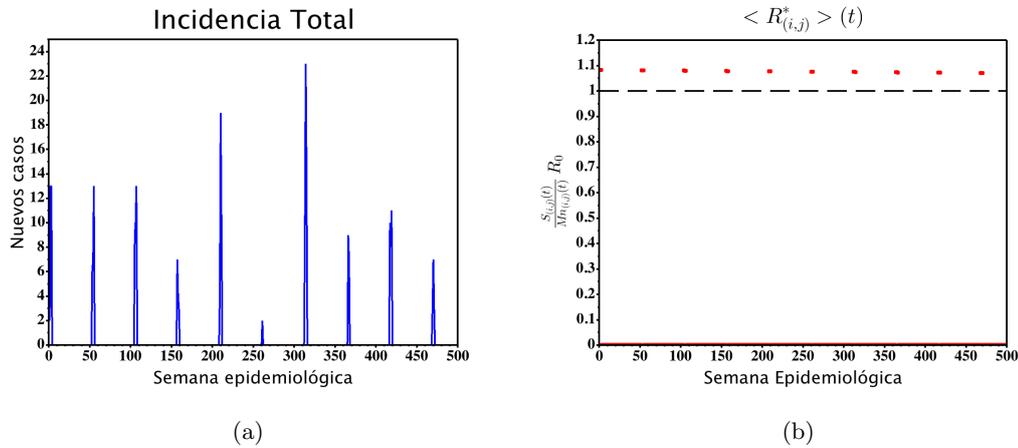


Figura 4.8: A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.25$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas.

4.2.3 Análisis de los modelos espaciales sin movilidad

A partir de los diversos modelos numéricos que se plantearon durante el Capítulo 3 y el presente, se puede inferir lo siguiente:

- La estacionalidad en el término de transmisión permite que la población de susceptibles no disminuya en forma abrupta cuando el valor de R_0 es alto.

En el Capítulo 2 se planteó un modelo S.I.R determinista con transmisión periódica y con incorporación de casos importados. Esto último sirvió para mejorar el ajuste de datos (por cuadrados mínimos) de una solución lineal propuesta. La estacionalidad en el término de transmisión, en el caso que se está estudiando (el dengue en Orán), está enfocada a emular la presencia del mosquito^{iv}. La constante β_0 absorbe en forma fenomenológica todos los parámetros referidos a la tasa de picadura del mosquito, la tasa de contagio del mosquito y del humano.

- El número reproductivo efectivo determina la probabilidad de que ocurra una epidemia.

Se vio que diferentes parámetros, tales como: Tamaño de prevalencia, tamaño final de epidemia, entre otros, son útiles para extraer información del sistema referida a que

^{iv}El presente trabajo no tiene la intención de crear herramientas para el control biológico del vector, sino de estudiar la importancia de los casos importados y su relación con la estacionalidad y la espacialidad.

tan grande es una epidemia ó cuanto aumentó la población de susceptibles cuando el sistema no fue afectado por una gran epidemia. El parámetro $R^*(t)$ indica en cada instante de tiempo la probabilidad de que ocurra una epidemia. Cuando $R^*(t)$ toma valores cercanos a uno, la probabilidad de que ocurra una epidemia es un fenómeno estocástico. La inclusión de la espacialidad en forma de metapoblaciones, no afecta en forma significativa el uso de $R^*(t)$. Se define $\langle R_{(i,j)}^* \rangle$ como un parámetro global que representa a todos los $R_{(i,j)}^*$ de cada parche. Al cambiar la distribución de las poblaciones en los diferentes parches no se observa cambio en la variabilidad de los picos de epidemias, y tampoco se aprecia un cambio en los valores de $\langle R_{(i,j)}^* \rangle$.

- Los casos importados permiten la aparición de nuevos brotes epidémicos.

En las simulaciones estocásticas realizadas se utilizó un proceso de Poisson, que tiene como ventaja obtener números enteros. En los modelos S.I.R utilizados en el presente trabajo, se encontró (Capítulo 3) que la población de infectados puede extinguirse rápidamente (para un R^* bajo) o bien luego de una epidemia no vuelve a salir de la extinción a menos que se introduzcan infectados externos (casos importados). Las subsiguientes epidemias dependen del valor de R^* . Cuando la disminución de R^* es muy notoria luego de una epidemia, no es posible obtener una segunda epidemia del mismo tamaño que la anterior. Cuando el valor de R^* tiene poca variación, las epidemias son aproximadamente del mismo orden.

Al introducir la espacialidad como una metapoblación en el modelo S.I.R, la distribución de los casos importados distribuidos en forma aleatoria entre los diferentes parches del sistema aumenta la variabilidad de las epidemias. Esto es debido que los casos importados pueden ser introducidos por azar en parches con baja población de susceptibles. Esto es equivalente a decir que los casos importados se introducen en parches en donde el valor de $\langle R_{(i,j)}^* \rangle$ es muy bajo, y no permite que en forma local ocurra una epidemia.

- Para observar una variabilidad heterogénea en las epidemias, como la que se observa en la serie temporal de casos de dengue en Orán, es conveniente considerar los casos importados y la espacialidad en el modelo a utilizar.

Como bien se mencionó, la inclusión de los casos importados permite la aparición de nuevas epidemias, y la espacialidad permite una mayor variabilidad en los tamaños de las diferentes epidemias. En las diferentes simulaciones se utilizó una población de 90000 agentes, para el modelo de metapoblación se uso un total de 900 parches, con 100 agentes cada uno. Cuando se hace una distribución uniforme de los agentes entre los diferentes parches se obtiene una red de 30×30 parches con población uniformemente distribuida. Una distribución aleatoria de los agentes entre los diferentes parches del sistema, permite modelar con mejor precisión la estructura de una ciudad de 90000 habitantes. Donde cada parche representa una manzana de la ciudad. Las manzanas

(parches) donde la población es muy baja o prácticamente cero, son representativas de los espacios a los cuales la población no tiene acceso en forma permanente (estadios de fútbol, propiedades militares entre otros). La no movilidad de los agentes, no permite poder modelar mediante metapoblaciones los espacios de uso público (plazas, escuelas entre otros). Para modelar el uso de espacios comunes o de alguna forma indirecta la movilidad, se puede romper la estructura de contactos con los vecinos cercanos de cada parche, y para ello se pone en contacto cada parche con algún parche al azar. En las Figuras 4.9 (a) y (b) se aprecia la aparición de una epidemia de mayor tamaño respecto a las demás epidemias. Al aumentar las conexiones entre los parches aumenta la mezcla homogénea del sistema, por lo tanto los resultados se aproximan a los de campo medio.

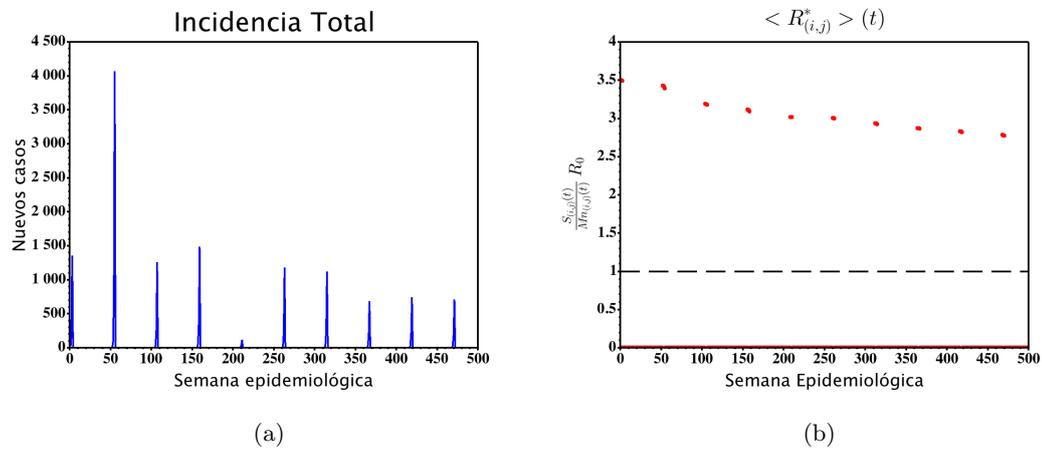


Figura 4.9: A la izquierda (a) la incidencia para el total de parches. A la derecha (b) el número reproductivo efectivo global. Simulación para un modelo en donde a cada parche se lo conecta con los vecinos cercanos y con uno al azar. Los parámetros usados son: $\frac{S(0)}{N} = 0.8$, $\gamma = 1$ semana epidemiológica, $1/\mu = 60$ años, $\beta_0 = 4.4$ Infectados/[T], $T = 3$ semanas epidemiológicas.

4.3 Modelo con movilidad: Dispersión de agentes en una metapoblación

En la sección anterior se hizo el estudio de un modelo S.I.R en una metapoblación con la restricción en la cual no había movilidad de agentes. En esta sección se realizará un estudio de dispersión de agentes en un arreglo bidimensional de mapas logísticos acoplados. Esto permitirá observar que la introducción de la espacialidad como metapoblación tiene diferentes efectos, en el caso presentado en la sección anterior se mostró que la espacialidad es capaz de romper el patrón de epidemias que se observan en un modelo

S.I.R de campo medio. A continuación mediante un ejemplo, podremos observar como a medida que aumenta la movilidad de los agentes (dispersión), los parches (gobernados por la dinámica de un mapa logístico) se sincroniza y emerge una estructura determinística en forma global.

En general se utilizan modelos de población en tiempo discreto para describir poblaciones con generación discreta. El modelo más simple es el mapa logístico en el que la población en la generación $t + 1$ se obtiene de la población en la generación t mediante

$$x(t + 1) = rx(t) \left[1 - \frac{x(t)}{K} \right] = x(t)F[x(t)] \equiv g(x(t)) \quad (4.11)$$

donde r es la tasa de crecimiento poblacional y K es la capacidad de carga para esa población. Este modelo se volvió popular a partir de 1977 (May et al., 1977). El parámetro r es la tasa combinada entre la reproducción y la mortalidad de los agentes. Para $1 < r < 3$ hay un único punto estable, mientras que para $r > 3$ existe un 2^k período doble con ruta al caos. Desde 1985 [33, 34] comenzó un estudio extenso sobre los mapas acoplados conocidos como C.M.L (por sus siglas en inglés, *couple map lattices*) para su aplicación en diversas ramas como la ecología teórica, la física estadística entre otros campos.

Diversos trabajos [33, 34] se realizan en el límite de K determinista ($K \rightarrow \infty$). Sin embargo la hipótesis de ausencia de espacialidad, implícita en el uso de un mapa para describir una población, hace que este límite no sea realista. Se consideran poblaciones locales de tamaño moderado ($K \sim 100$), donde la estocasticidad demográfica juega un rol importante con fluctuaciones estocásticas de la orden de la raíz cuadrada de la población.

En este apartado se exploran las consecuencias de la demografía y la dispersión estocástica en el surgimiento de la dinámica cuasi-determinista en diferentes escalas espaciales utilizando redes de mapas acoplados.

4.3.1 Modelo de mapa acoplados

Dinámica local y dispersión

Para una población aislada se asume que la dinámica está gobernada por la ecuación logística (4.11). Se consideran únicamente poblaciones discretas, enteras y con generaciones que no se superponen. Tomando la parte entera de $g(x(t))$ (ecuación 4.11), como una nueva función $f(t)$, se obtiene:

$$x(t + 1) = f(x(t)) \quad (4.12)$$

Suponemos que la nueva generación (R) en $t + 1$, se obtiene a partir de la población $x(t)$ en la generación t , que está dada por la ecuación (4.12), entonces el reclutamiento de agentes esta dado por:

$$R_i(t + 1) = f(x(t)) \quad (4.13)$$

Luego del reclutamiento los agentes pueden dispersarse. Suponiendo una probabilidad constante para la dispersión por individuo (D), se espera que $DR_i(t + 1)$ individuos se dispersen a sus vecinos cercanos. Luego de la dispersión, la población i puede calcularse como una ecuación de balance:

$$x_i(t) = (1 - D)R_i(t + 1) \sum_j Df_{ij}R_j(t + 1) \quad (4.14)$$

Donde f_{ij} es la fracción de los agentes dispersantes de la población j que se mueven hacia la población i . Es posible escribir la evolución de la ecuación 4.14 en términos de x (población) como:

$$x_i(t + 1) = (1 - D)f(x_i(t)) + \sum_j Df_{ij}f(x_j(t)) \quad (4.15)$$

Que se puede modelar en 1 y 2 dimensiones.

Modelo de anillo unidimensional. Un modelado con una aplicación biológica es el arreglo de parches unidimensional [28] conectados por los primeros vecinos, en otras palabras, un arreglo de anillo. Si el número de parches es N y la dispersión es simétrica entre los vecinos ($f_{i,i-1} = f_{i,i+1} = 1/2$), el modelo de anillo unidimensional es:

$$x_i(t + 1) = (1 - D)f(x_i(t)) + \frac{D}{2} [f(x_{i-1}(t)) + f(x_{i+1}(t))] \quad (4.16)$$

Modelo 2-dimensional. Considerando un arreglo de parches en dos dimensiones conectados con sus vecinos cercanos (usando condiciones de borde periódicas). La población de cada parche (i, j) es x_{ij} , entonces la dinámica del sistema esta gobernada por la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} x_{ij}(t + 1) &= (1 - D)f(x_{ij}(t)) \\ &+ \frac{D}{4} [f(x_{i-1,j}(t)) + f(x_{i+1,j}(t)) + f(x_{i,j-1}(t)) + f(x_{i,j+1}(t))] \end{aligned} \quad (4.17)$$

4.3.2 Demografía y dispersión estocástica

Existen muchos procesos dependientes de la densidad durante un limitado período de tiempo que implican muchos acontecimientos como el nacimiento y muerte en las

di-ferente etapas. Aquí se ha simplificado la situación teniendo en cuenta sólo un evento: el reclutamiento de nuevos individuos a partir de la generación anterior. Para agregar la estocásticidad demográfica se considera que, si el número esperado de nuevos reclutas en la generación $t + 1$ es $F(x(t))$, el actual número es una variable aleatoria (aproximadamente) con distribución de Poisson con parámetro $f(x(t))$. Realizaciones de este proceso se obtienen como:

$$x(t + 1) = \text{Poisson}(f(x(t))) \quad (4.18)$$

Donde $\text{Poisson}(\lambda)$ es un número (entero positivo) extraído de una distribución de Poisson de parámetro λ .

Por otro lado, se considera que la probabilidad de dispersión por individuo D es independiente de la densidad. Por lo tanto el número de individuos que dispersan de una población de tamaño x_i es una variable con distribución aleatoria binomial con probabilidad de éxito D y x_i ensayos. Este número se divide entre las poblaciones destinatarias^v. Diversos trabajos realizados muestran que es posible recuperar la dinámica de período dos en un arreglo de dos parches [28].

4.3.3 Simulaciones de los modelos de demografía y dispersión

Utilizando *modelo de anillo unidimensional* (ecuación 4.16) con una población de 100 agentes en cada parche y condiciones de borde periódicas, se observa la población en función del tiempo para total de los parches y para uno elegido al azar en la Figura 4.10. Para un baja dispersión, cada parche evoluciona de acuerdo a su propia dinámica en función de su condición inicial (elegida al azar). Para valores grandes de dispersión ($D = 0.5$) se observan algunos intervalos de tiempo donde en la dinámica global aparece el período dos.

Para entender mejor la dinámica se considera el estado del sistema mod(2) (es decir, solo para valores pares de t). En una realización típica, la población total se mantiene por encima valor de equilibrio x^* por algún período de tiempo, luego se acerca al valor de equilibrio para estabilizarse durante algún otro período de tiempo por debajo del valor de equilibrio.

^vPor ejemplo, para el caso unidimensional sería entre $(i + 1, i - 1)$.

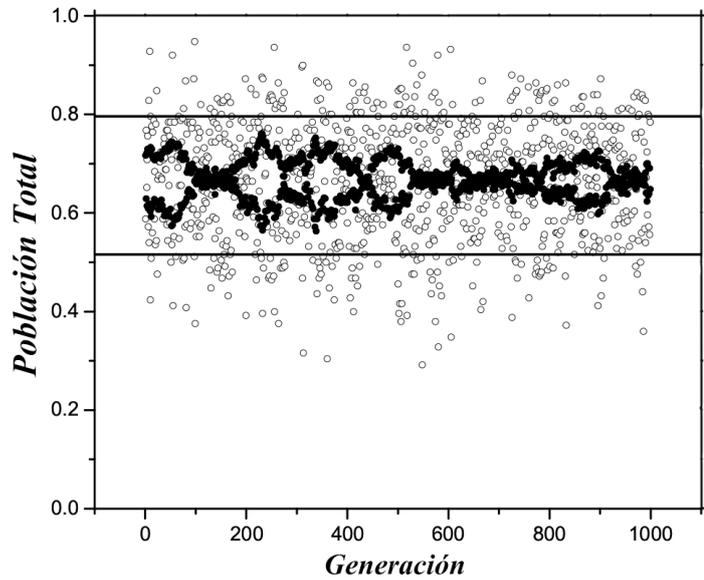


Figura 4.10: Dinámica local y global en un anillo de 100 parches para alta dispersión ($D = 0.5$). La población total (puntos negros) presenta algunas oscilaciones intermitentes. La población local (puntos blancos) de un parche al azar muestra las grandes fluctuaciones en el rango $(0, K)$. Las líneas sólidas son los valores que tendrían las oscilaciones en el límite determinista (los parches totalmente sincronizados).

Las conexiones adicionales proporcionadas por el *modelo bidimensional* donde cada parche interactúa con sus cuatro vecinos más cercanos es suficiente como para producir una sincronización a largo plazo (ver Figura 4.11). Para valores bajos de dispersión ($D = 0.05$) cada parche es independiente de la dinámica de sus vecinos y la población total fluctúa alrededor del valor de equilibrio $x^* = NK(1 - 1/r)$. A medida que el valor de D aumenta, se observa una marcada transición a un estado donde la mayoría de los parches están sincronizados. En la Figura 4.11 mostramos una realización representativa para un alto valor de la dispersión $D = 0.5$. Los valores totales de la población están cerca de la solución determinista correspondiente a la completa sincronización (líneas continuas en la Figura 4.11 (b)). Sin embargo, incluso en este caso se puede observar una desestabilización del sistema con una transición (relativamente abrupta) al otro estado. Por ejemplo los valores de población total para las generaciones pares (mod2) están por arriba de x^* . Para en un tiempo relativamente abrupto (150 generaciones) se dirige hacia un valor por debajo de x^* como se muestra en la Figura 4.12.

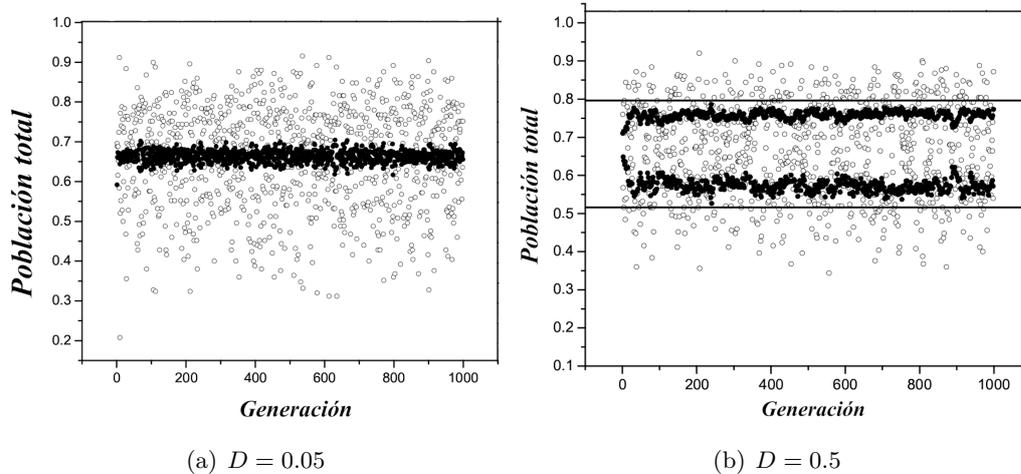


Figura 4.11: Población de un parche al azar (puntos blanco) y del total de los parches (puntos negros) en una arreglo bidimensional de 10×10 parches. Para valores de dispersión altos ($D = 0.5$) la población total muestra un comportamiento de período dos. Valores utilizados $r = 3.2$, $K=250$.

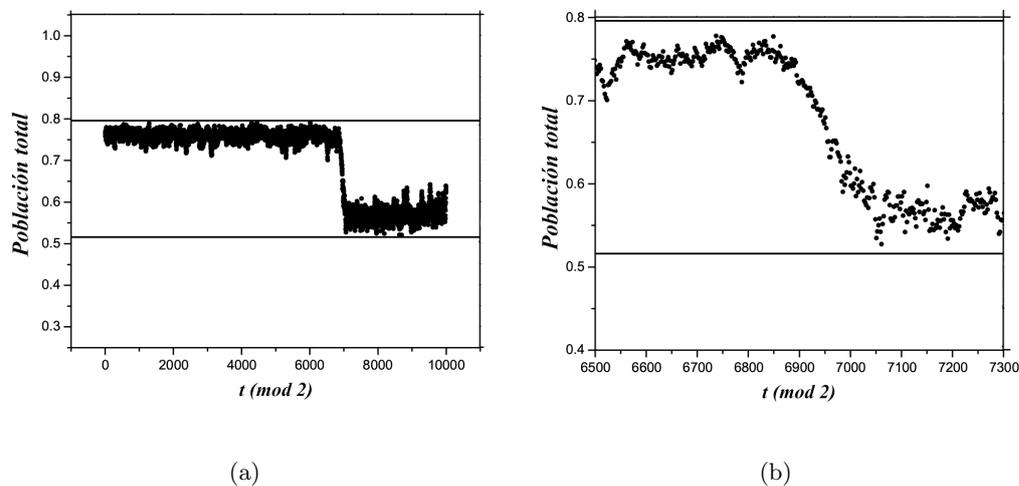


Figura 4.12: A la izquierda (a) la transición de población total (mod 2) en un arreglo bidimensional de 10×10 parches. A la derecha (b) en una escala más adecuada se aprecia que la transición de población total (mod 2) ocurre en un valor de tiempo alrededor de $t \sim 6900$. Los valores utilizados son $r = 3.2$, $K=250$, $D = 0.4$.

Para valores altos de dispersión ($D = 0.5$) la población total muestra una dinámica cuasi-determinista con un período dos bien definido y pequeñas fluctuaciones. Sin em-

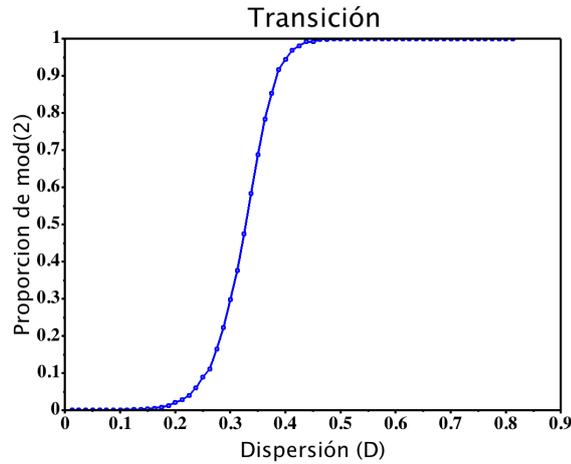


Figura 4.13: Transición hacia una dinámica cuasi-determinista en un arreglo bidimensional de 10×10 parches. Para cada cada valor de D se computó la proporción de pares consecutivos (P) que se alejan de la zona de difusión. Se realizaron 10 replicas y se calculó el promedio de P para realizar la gráfica.

bargo la dinámica local observada para un parche (elegido al azar) continúa mostrando una dinámica dominada por las fluctuaciones estocásticas (ver Figura 4.11).

Para caracterizar una transición hacia la aparición de la estructura cuasi-determinista del sistema en función de la dispersión, se procede de la siguiente forma. Para valores bajos de dispersión la población total fluctúa alrededor del valor de equilibrio $x^* = NK(1 - 1/r)$. Se define la región de difusión en el intervalo $(x^* - \sqrt{x^*}, x^* + \sqrt{x^*})$. Para diferentes corridas se computa cada par de valores consecutivos de la población total, y se verifica que la diferencia entre ellos sea mayor a $2\sqrt{x^*}$. Luego se contabiliza la proporción (P) de estos pares en el total de la simulación, y para cada valor de D se repite dicha contabilización para calcular la proporción P . Repitiendo estos pasos 10 veces^{vi} y calculando el valor promedio de P para cada valor de dispersión D se realiza la gráfica 4.13. Dicha gráfica muestra una transición desde un comportamiento netamente estocástico a uno cuasi-determinista, dicha transición se da a un valor crítico de dispersión $D_c \sim 0.35$.

4.3.4 Análisis de los mapas acoplados

Los modelos para poblaciones ampliadas espacialmente juegan un papel clave en el desarrollo de teoría ecológica. La teoría de metapoblación de Levins [41] proporciona una explicación simple para la persistencia de la población y la coexistencia de especies. Mientras que las poblaciones pequeñas y aisladas son propensas a la extinción, una

^{vi}La repetición es arbitraria, pero con 10 realizaciones se obtenía una curva lo suficientemente suave para no necesitar mas repeticiones.

colección de dichas poblaciones pueden persistir procesos de extinción local y recolonización de otros parches. Los bajos niveles de dispersión contribuyen a la estabilidad, mientras que una mayor dispersión promueve la sincronización, y por lo tanto, puede aumentar la probabilidad de extinción global (ver [1, 53, 58])

En este apartado se vio mediante un ejemplo (mapas logísticos acoplados) que la espacialidad (como metapoblación) no solo es importante para lograr romper una estructura determinista bien definida (la homogeneidad de los máximos de epidemia), sino que también permite visualizar la aparición de una dinámica cuasi-determinista en un arreglo bidimensional de mapas logísticos estocásticos acoplados.

Conclusiones finales y futuros trabajos

Las series temporales de incidencia de dengue en el departamento de Orán, provincia de Salta, Argentina, presentan una visible estacionalidad y una considerable variabilidad. Según el Boletín Epidemiológico, la cantidad de casos importados en la provincia de Salta representan alrededor del 10% del total de los casos.

Al comienzo de esta tesis se estudió en detalle el modelo determinístico de campo medio Susceptible - Infectado -Recuperado (S.I.R) con una transmisión estacional que simula la dinámica de la población de vectores. Luego se formuló el modelo S.I.R en forma de integrales de Volterra lo que permitió generalizar a distribuciones de tiempos de recuperación y de mortalidad, distintos de la exponencial. A partir de este desarrollo se calculó el número reproductivo efectivo (R^*), que permite monitorear en cada instante de tiempo la probabilidad de que ocurra una epidemia y que en el límite de población enteramente susceptible tiende al usualmente utilizado número reproductivo básico (R_0). A diferencia de R_0 , esta nueva cantidad R^* , permite detectar las ventanas temporales en las que es posible la ocurrencia de epidemias.

Se ajustó la serie temporal de casos del departamento de Orán para el año 2012, mediante un modelo sencillo para la incidencia que permitió probar las diversas formas de incorporación de infectados externos. Se concluyó que incorporar la estacionalidad para simular la presencia de los vectores, e incluir los casos importados en el modelo cada, mejora sustancialmente el ajuste de parámetros. Sin embargo, se comprobó que mediante un modelo S.I.R determinista no es posible reproducir la variabilidad inter-anual observada en las diferentes epidemias de dengue en el departamento de Orán. Dada la baja cantidad de casos reportados (del orden de 20 casos por semana entre 2010 y 2013) se abordó luego, un enfoque estocástico del modelo S.I.R. La inclusión de la estacionalidad permitió no solo simular la presencia del vector, sino también permitió que la población de susceptibles no disminuya en forma abrupta. De esta forma tras haber ocurrido una epidemia en un dado año, al siguiente aún se pueden dar las condiciones para una nueva epidemia.

Se concluyó que el patrón de epidemias observado se puede obtener cuando se intro-

ducen, además de la estacionalidad, casos importados al sistema, y cuándo el número reproductivo efectivo es mayor a uno. Sin embargo la primera epidemia siempre resulta mayor que las subsiguientes cuando se simula un modelo estocástico en el cual la influencia de la estacionalidad y de los casos importados son relevantes.

La inclusión de la espacialidad permitió modificar dicho patrón temporal de epidemias, aumentando aún más la variabilidad interanual del tamaño de las epidemias, logrando simulaciones de casos de dengue cualitativamente muy similares a las observadas para Orán. La inclusión de la espacialidad en un modelo S.I.R, utilizando un sistema de metapoblaciones permitió probar diferentes hipótesis con respecto a la incorporación en el sistema de los casos importados. Se extendió la definición del número reproductivo efectivo para el caso espacial, denominándolo “número reproductivo efectivo local”. Se concluyó que la probabilidad de que ocurra una epidemia, depende fuertemente del número reproductivo efectivo local.

Finalmente se vio, mediante un ejemplo simple en el que se tiene en cuenta la movilidad de los agentes, que una estructura de metapoblación no solo permite romper una dinámica global de campo medio ^{vii}, sino que también es capaz de hacer aparecer una estructura cuasi-determinística a medida que aumenta la movilidad (dispersión) de los agentes en cada parche con sus vecinos cercanos.

Algunos aspectos a mejorar del presente trabajo son:

- Utilizar un modelo vector-humano para realizar el ajuste de datos mediante algoritmos más eficientes.

Haciendo uso de algoritmos más eficientes, es posible realizar un ajuste de datos a un modelo que sea más realista que el propuesto en este trabajo. Usando un modelo vector-humano, la estacionalidad del vector se introduce directamente en las tasas de nacimiento de estos. Introducir series de tiempo de lluvia y temperatura en la tasa de nacimientos de los vectores, permitirá simular la alta correlación entre el vector y las variables climáticas. De tal forma podría ser posible explicar como las variaciones climáticas afectan a la transmisión del dengue. Finalmente haciendo uso de algoritmos más eficientes permitirá realizar ajustes a un modelo más complejo, con un costo computacional menor.

- Considerar la movilidad de los agentes en un modelo S.I.R.

La movilidad de los agentes es fundamental cuando se trata de estudiar la dispersión de una enfermedad en una ciudad. Cuando se introduce un agente infectado, de acuerdo a la movilidad de éste (mientras sea infeccioso) aumentará la probabilidad de nuevos casos en función de su interacción con otros agentes (susceptibles). Mediante la movilidad

^{vii}En mezcla homogénea, es decir en ecuaciones de campo medio, se considera que todos los agentes del sistema están en contactos con todos.

de agentes se podrá hacer estudio con respecto a diferentes hipótesis, por ejemplo la influencia del aislamiento de agentes infectados (sea voluntario o forzado), el tiempo de contactos entre diferentes agentes entre otras.

Referencias

- [1] Karen C. Abbott. A dispersal-induced paradox: synchrony and stability in stochastic metapopulations. *Ecology Letters*, 14(11):1158–1169, 2011. ISSN 1461-0248.
- [2] R. M. Anderson and R. M. May. *Infectious Diseases of Humans*. Oxford University Press, Oxford, UK, 1991.
- [3] Hakan Andersson and Tom Britton. *Stochastic Epidemic Models and Their Statistical Analysis*. Springer, 2000.
- [4] Juan Pablo Aparicio and Hernán Gustavo Solari. Sustained oscillations in stochastic systems. *Mathematical Biosciences*, 169(1):15–25, 2001. ISSN 0025-5564. doi: 10.1016/S0025-5564(00)00050-X. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002555640000050X>.
- [5] Joan L. Aron and Ira B. Schwartz. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *Journal of Theoretical Biology*, 110(4):665 – 679, 1984. ISSN 0022-5193.
- [6] Zhenguo Bai, Yicang Zhou, and Tailei Zhang. Existence of multiple periodic solutions for an sir model with seasonality. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods and Applications*, 74(11):3548 – 3555, 2011. ISSN 0362-546X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.na.2011.03.008>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0362546X11001180>.
- [7] Norman TJ Bailey et al. *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin and Company Ltd, 5a Crenndon Street, High Wycombe, Bucks HP13 6LE., 1975.
- [8] H Thomas Banks and HT Tran. *Mathematical and experimental modeling of physical and biological processes*. CRC Press, 2009.
- [9] M S Bartlett. Some evolutionary stochastic processes. *Journal of the Royal Statistical Society*, B(11):211–229, 1949.

- [10] M Begon, M Bennett and R G Bowers, N P French, S M Hazel, and J Turner. A clarification of transmission terms in host-microparasite models: numbers, densities and areas. *Epidemiology and Infection*, 129(1):147–153, 2002.
- [11] Ottar N. Björnstad, Barbel F. Finkenstadt, and Bryan T. Grenfell. Dynamics of measles epidemics: Estimating scaling of transmission rates using a time series sir model. *Ecological Monographs*, 72(2):169–184, 2002. ISSN 1557-7015. doi: 10.1890/0012-9615(2002)072[0169:DOMEES]2.0.CO;2. URL [http://dx.doi.org/10.1890/0012-9615\(2002\)072\[0169:DOMEES\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1890/0012-9615(2002)072[0169:DOMEES]2.0.CO;2).
- [12] Fred Brauer. Mathematical epidemiology: Past, present, and future. *Infectious Disease Modelling*, 2(2):113 – 127, 2017. ISSN 2468-0427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.02.001>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042716300367>.
- [13] Fred Brauer and Carlos Castillo Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, 2002.
- [14] Philippe Brémond, Yelin Roca, Simone Frédérique Brenière, Annie Walter, Zaira Barja-Simon, Roberto Torres Fernández, and Jorge Vargas. Evolution of dengue disease and entomological monitoring in santa cruz, bolivia 2002-2008. *PloS one*, 10(2):e0118337, 2015.
- [15] C. Castillo Chavez, H. W. Hethcote, V. Andreason, S. A. Levin, and W. M. Liu. Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-immunity. *Journal of Mathematical Biology*, 27(3):233–258, May 1989. ISSN 1432-1416. doi: 10.1007/BF00275810. URL <https://doi.org/10.1007/BF00275810>.
- [16] Gerardo Chowell and Fred Brauer. *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology*. Springer, 2009.
- [17] Gerardo Chowell, Cécile Viboud, Lone Simonsen, Mark Miller, and Wladimir J. Alonso. The reproduction number of seasonal influenza epidemics in brazil, 1996–2006. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 2010. ISSN 0962-8452. doi: 10.1098/rspb.2009.1897. URL <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/early/2010/02/11/rspb.2009.1897>.
- [18] Comisión Nacional de Actividades Especiales (CONAE). Mapa de riesgo de dengue 2017. <https://geoportal.conae.gov.ar/geoexplorer/composer/>, 2017.
- [19] Ministerio de Salud. Boletín integrado de vigilancia se - 32. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N322-SE32.pdf>, 2016.

- [20] Ministerio de Salud. Epidemiología y situación de salud. <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologiaysituacion>, 2017.
- [21] Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Datos de estadística meteorológica. <https://www.inta.gob.ar>, 2015.
- [22] Otero Fabrizzio. El dengue. recuerdos y observaciones. *Semana Medica*, 1916.
- [23] Sebastian Funk, Erez Gilad, Chris Watkins, and Vincent A. A. Jansen. The spread of awareness and its impact on epidemic outbreaks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(16):6872–6877, 2009. doi: 10.1073/pnas.0810762106. URL <http://www.pnas.org/content/106/16/6872.abstract>.
- [24] Abramson G., Gonçalves S., and M. F. C. Gomes. Epidemic oscillations: Interaction between delays and seasonality. *arXiv:1303.3779 [q-bio.PE]*, 2013.
- [25] Javier Armando Gutierrez. Códigos originales utilizados para esta tesis. *Git Hub*, 2018. URL <https://github.com/javoxa/tesis>.
- [26] Hammer W H. Epidemic disease in England. *Lancet*, 1:733–754, 2013.
- [27] Herbert W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42(4): 599–653, 2000. ISSN 00361445. URL <http://www.jstor.org/stable/2653135>.
- [28] Kevin Higgins, Alan Hastings, Jacob N. Sarvela, and Louis W. Botsford. Stochastic dynamics and deterministic skeletons: Population behavior of dungeness crab. *Science*, 276(5317):1431–1435, 1997. ISSN 0036-8075. doi: 10.1126/science.276.5317.1431. URL <http://science.sciencemag.org/content/276/5317/1431>.
- [29] William E Horsfall et al. *Mosquitoes. Their Bionomics and Relation to Disease*. The Eonald Press Co., 1955.
- [30] Zengyun Hu, Zhidong Teng, and Long Zhang. Stability and bifurcation analysis in a discrete sir epidemic model. *Math. Comput. Simul.*, 97:80–93, March 2014. ISSN 0378-4754. doi: 10.1016/j.matcom.2013.08.008. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.matcom.2013.08.008>.
- [31] Apple inc. Mapa ios 10.2.1. <https://www.apple.com/es/ios/maps/>, 2016.
- [32] Bejarano JFR. Estudio sobre fiebre amarilla selvática en la Republica Argentina. *Ministerio de Bienestar Social de la Nación*, 1979.
- [33] Kuniyiko Kaneko. Spatiotemporal intermittency in coupled map lattices. *Progress of Theoretical Physics*, 74(5):1033–1044, 1985. doi: 10.1143/PTP.74.1033. URL [+http://dx.doi.org/10.1143/PTP.74.1033](http://dx.doi.org/10.1143/PTP.74.1033).

- [34] Kunihiko Kaneko. Spatiotemporal chaos in one- and two-dimensional coupled map lattices. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 37(1):60 – 82, 1989. ISSN 0167-2789. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(89\)90117-6](https://doi.org/10.1016/0167-2789(89)90117-6). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167278989901176>.
- [35] M. J. Keeling and P. Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press, Princeton, 2008.
- [36] W. O. Kermack and A. G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 115(772):700–721, 1927. ISSN 0950-1207. doi: 10.1098/rspa.1927.0118. URL <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/115/772/700>.
- [37] W. O. Kermack and A. G. McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics. ii. —the problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 138(834):55–83, 1932. ISSN 0950-1207. doi: 10.1098/rspa.1932.0171. URL <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/138/834/55>.
- [38] W. O. Kermack and A. G. McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics. iii.—further studies of the problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 141(843):94–122, 1933. ISSN 0950-1207. doi: 10.1098/rspa.1933.0106. URL <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/141/843/94>.
- [39] Yu. A. Kuznetsov and C. Piccardi. Bifurcation analysis of periodic seir and sir epidemic models. *Journal of Mathematical Biology*, 32(2):109–121, 1994. doi: 10.1007/BF00163027.
- [40] Karina Laneri, Richard E Paul, Adama Tall, Joseph Faye, Fatoumata Diene-Sarr, Cheikh Sokhna, Jean-Francois Trape, and Xavier Rodó. Dynamical malaria models reveal how immunity buffers effect of climate variability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(28):8786–8791, 2015.
- [41] Richards Levins. Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. *Bulletin of the Entomological Society of America*, 15(3):237–240, 1969.
- [42] Jing Li, Daniel Blakeley, and Robert J. Smith. The failure of R0. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2011, 5 2011. ISSN 527610. doi: 10.1155/2011/527610.

- [43] James D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer, 1989.
- [44] Wood P H N. The mathematical theory of infectious diseases and its applications. *Immunology*, 34(5):955–956, 05 1978.
- [45] OPS. Resurgimiento del dengue en las americas. *Boletín Epidemiológico*, 1997.
- [46] Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, and et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: Reduction in illness and complications during an influenza a (h3n2) epidemic. *JAMA*, 253(8):1136–1139, 1985. doi: 10.1001/jama.1985.03350320060017. URL [+http://dx.doi.org/10.1001/jama.1985.03350320060017](http://dx.doi.org/10.1001/jama.1985.03350320060017).
- [47] Abhishek Pandey, Anuj Mubayi, and Jan Medlock. Comparing vector-host and sir models for dengue transmission. *Mathematical Biosciences*, 246(2):252–259, 12 2013. ISSN 0025-5564.
- [48] Magal Pierre and Ruan Shigui. Sustained oscillations in an evolutionary epidemiological model of influenza a drift. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 466(2116):965–992, 2010. ISSN 1364-5021. doi: 10.1098/rspa.2009.0435. URL <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/466/2116/965>.
- [49] William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, and Brian P. Flannery. *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, 1992.
- [50] Boffi R. Dengue en la república argentina. *2 Congreso Argentino de ZOONOSIS*, 1998.
- [51] Gustavo Rossi, N T Pascual, and Flavia Krsticevic. First record of *Aedes albopictus* (skuse) from Argentina. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 15:422, 10 1999.
- [52] Gonçalves S., Abramson G., and Gomes M. F. C. Oscillations in SIRS model with distributed delays. *Eur. Phys. J. B*, 81:363–371, 2011.
- [53] Akiko Satake and Yoh Iwasa. Spatially limited pollen exchange and a long-range synchronization of trees. *Ecology*, 142:993–1005, 2002.
- [54] S.H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics And Chaos*. Studies in nonlinearity. Sarat Book House, 2007. ISBN 9788187169857.
- [55] Ferdinand Verhulst. *Nonlinear differential equations and dynamical systems*. Springer Science & Business Media, 2006.

- [56] Curtis L. Wesley and Linda J.S. Allen. The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. *Journal of Biological Dynamics*, 3(2-3):116–129, 2009. doi: 10.1080/17513750802304893. URL <https://doi.org/10.1080/17513750802304893>. PMID: 22880824.
- [57] Stephen Whitaker. *Introduction to fluid mechanics*. Englewood Cliffs, N.J., Prentice-Hall, 1968.
- [58] Gur Yaari, Yossi Ben-Zion, Nadav M. Shnerb, and David A. Vasseur. Consistent scaling of persistence time in metapopulations. *Ecology*, 93(5):1214–1227, 2012.

Apéndice A

A.1 Linealización de sistemas no autónomos

A continuación se presenta una especie de generalización para las linealización de los sistemas no autónomos.

Suponemos que $\bar{x} = \mathbf{a}$ es un punto crítico de la ecuación $\dot{\bar{X}} = G(t, \bar{X})$. Por conveniencia (evitar engorrosas cuentas) se harán las cuentas para el caso unidimensional. En un entorno del punto crítico $x = a$

$$\dot{x} = f(t, x) \tag{A.1}$$

En un entorno de $x = a$, considerando la ecuación lineal

$$\dot{y} = \frac{\partial f}{\partial x}(t, x)y \tag{A.2}$$

Suponemos que $\phi(t)$ es una solución periódica del sistema no autónomo, entonces

$$x = \phi(t) + y \tag{A.3}$$

Sustituyendo y expandiendo obtenemos (asumiendo que $f(t, x)$ tiene un desarrollo de serie de Taylor de grado dos)

$$\dot{\phi}(t) + \dot{y} = f(t, \phi(t) + y) = f(t, \phi(t)) + \frac{\partial f}{\partial x}(t, \phi(t))y + \dots \tag{A.4}$$

Como $\phi(t)$ satisface la ecuación anterior, se obtiene :

$$\dot{y} = \frac{\partial f}{\partial x}(t, \phi(t))y + \dots \tag{A.5}$$

Ignorando los términos de orden superior nos queda la ecuación diferencial a resolver. El problema es que esta ecuación no siempre se puede encontrar una solución, ya que el grado de dificultad está en la forma que tenga la función $f(t, x)$. Si $f(t, x)$ y $\phi(t)$ son periódicos, con el caso especial de que $f(t, x)$ no depende explícitamente de t , la ecuación linealizada tiene coeficientes que son periódicos, y en este caso se aplica la

denominada teoría de Floquet.

A.1.1 Teorema de Floquet

Sea C la matriz de monodrimia tal que $\Phi(T) = \Phi(0)C$, siendo B tal que $C = e^{BT}$. Sea $n \in \mathbb{N}$ entonces:

Existen soluciones nT -periódicas no triviales de $\dot{X}(t) = \mathbf{A}(\epsilon_0, t)X(t)$ si y solo si $\exists k \in \mathbb{Z}$ tal que $\frac{2\pi k}{nT}i \in \text{Spec}(B)$, es decir al espectro de B , en otras palabras al conjunto de autovalores de B .

Para demostrar esta afirmación se propone que $\lambda = \frac{2\pi k}{nT}i$ sea un autovalor de B , para algún $k \in \mathbb{Z}$. Sea v un autovector de B , siendo $x(t) = e^{\lambda t}p(t)v$ una solución de: $\dot{x} = A(t)x$, donde $p(t)$ es T -periódica y v es constante, por lo que :

$$e^{\lambda t} = e^{\frac{2\pi kt}{nT}i} = \cos\left(\frac{2\pi kt}{nT}\right) + i \sin\left(\frac{2\pi kt}{nT}\right) \quad (\text{A.6})$$

es n -periódica, pues

$$e^{\lambda(t+nT)} = e^{\lambda t}e^{\lambda nT} = e^{\lambda t}e^{\lambda 2\pi ki} = e^{\lambda t} \quad \forall t \in \mathbb{C} \quad (\text{A.7})$$

A.2 Definiciones y cálculos en el modelo S.I.R tipo Volterra

La función de densidad de probabilidad, de una variable aleatoria X (pdf *por sus siglas en inglés*), permite trasladar la medida de probabilidad de realización de los sucesos de una experiencia aleatoria a la característica numérica que define la variable aleatoria, a esta función la denominaremos como $f(x = X)$.

A.2.1 Función acumulada y de supervivencia

Una función de distribución acumulada (la función acumulada, de ahora en mas), describe la probabilidad de que una variable aleatoria X sujeta a cierta ley de distribución de probabilidad se sitúe en la zona de valores menores o iguales a x . Intuitivamente, asumiendo la función f como la ley de distribución de probabilidad, la función acumulada sería la función con la recta real como dominio, con imagen del área hasta aquí de la función $f(x)$, siendo aquí el valor x para la variable aleatoria real X . La función acumulada asocia a cada valor x , la probabilidad del evento: "la variable X toma valores menores o iguales a x ".

Si la $f(x) = 0 \quad \forall x \leq 0$, definimos a la función acumulada como:

$$F(x) = \int_0^x f(t)dt \quad (\text{A.8})$$

La función de supervivencia es igual a uno menos la función acumulada

$$\bar{F}(x) = 1 - F(x) = 1 - \int_0^x f(t)dt \quad (\text{A.9})$$

Por lo tanto, mediante el uso de las definiciones, podemos encontrar las distintas relaciones entre la supervivencia, la acumulada y la función de densidad de probabilidad.

$$\begin{aligned} \frac{dF(x)}{dx} &= f(x) & \frac{d\bar{F}(x)}{dx} &= -f(x) \\ \frac{dF(x)}{dx} &= -\frac{d\bar{F}(x)}{dx} & \frac{d\bar{F}(x)}{dx} &= -\frac{dF(x)}{dx} \end{aligned}$$

A.2.2 Tasa de fallo

La función de tasa de fallo no tiene interpretación física directa, sin embargo, para valores suficientemente pequeños de t se puede definir como la probabilidad de remoción de un agente del sistema en un tiempo infinitamente pequeño dt cuando en el instante t pertenecía a dicho sistema. La función de riesgo es una cantidad fundamental en el análisis de fiabilidad. Matemáticamente se la puede definir como :

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{\bar{F}(t)} = \frac{f(t)}{1 - F(t)} \quad (\text{A.10})$$

Si $f(t) = \lambda e^{\lambda t}$, la tasa de fallo es λ .

$f(x)$ puede escribirse como la derivada de la función acumulada por consecuencia del teorema fundamental $f(x) = \frac{d}{dx}F(x)$, entonces $f(x) = -\frac{d}{dx}(1 - F(x)) = -\frac{d}{dx}\bar{F}(x)$, por lo tanto encontramos una nueva relación para la tasa de fallo con la función supervivencia y acumulada.

$$\lambda(t) = -\frac{\dot{\bar{F}}(t)}{\bar{F}(t)} \Rightarrow \dot{\bar{F}}(t) = -\lambda(t)\bar{F}(t) \quad (\text{A.11})$$

Función de distribución Gamma

$$f(t) = \frac{t^{k-1} \exp\left(-\frac{t}{\theta}\right)}{\theta^k \Gamma(k)} \quad (\text{A.12})$$

Donde k es el parámetro de forma (shape parameter), θ el parámetro de escala (scale parameter) y $\Gamma(x) = \int_0^\infty t^{x-1} e^{-t} dt$ La acumulada de la función de distribución Gamma se puede calcular al integrar la pdf de la Gamma.

$$F(x) = \frac{1}{\Gamma(k)} \int_0^x \frac{t^{k-1} \exp\left(-\frac{t}{\theta}\right)}{\theta^k} dt = \frac{1}{\Gamma(k)} \gamma\left(k, \frac{x}{\theta}\right) \quad (\text{A.13})$$

En la cual podemos observar que la integral no es otra más que la función gamma incompleta.

Por lo tanto la supervivencia de la función de distribución gamma queda determinada de la siguiente manera

$$\bar{F}(x) = 1 - F(x) = 1 - \frac{1}{\Gamma(k)} \gamma\left(k, \frac{x}{\theta}\right) \quad (\text{A.14})$$

Remplazando el scale parameter por su relación con el shape parameter y el período medio, y en el caso particular de un shape parameter entero para la distribución Gamma, podemos definir el valor de $[-\dot{\bar{F}}(t)]$

Para $t \geq 0$

$$-\dot{\bar{F}}(t) = \left(\frac{k}{\tau}\right)^k \frac{t^{k-1} e^{(-tk/\tau)}}{(k-1)!} \quad (\text{A.15})$$

La supervivencia como una función escalón

Si tomamos la supervivencia como una función escalón

$$\bar{F}(t) = u\left(k = 1, \frac{t}{\theta}\right) = \begin{cases} k & \text{si } 0 < t < \theta \\ 0 & \text{c.o.c} \end{cases} \quad (\text{A.16})$$

La acumulada es $1 - u\left(k, \frac{t}{\theta}\right)$, por lo tanto

$$F(t) = 1 - u\left(1, \frac{t}{\theta}\right) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < \theta \\ 1 & \text{c.o.c} \end{cases} \quad (\text{A.17})$$

Es conocida la relación entre la función delta y la función escalón

$$\delta(x) = \frac{d}{dx} u\left(\frac{x}{\theta}\right) \quad (\text{A.18})$$

Por lo tanto al tener una acumulada, una función escalón, se tiene una distribución delta.

A.2.3 Puntos de equilibrio en S.I.R tipo Volterra

Como primer paso se analiza la ecuación de los susceptibles

$$S(t) = S(0)\bar{F}_N(t) + \int_0^t N(t)f_N(t-s)ds - \int_0^t H(s)\bar{F}_N(t-s)ds$$

Para los infectados

$$I(t) = I(0)\bar{F}_N(t)\bar{F}_{k,I}(t) + \int_0^t H(s)\bar{F}_{k,I}(t-s)\bar{F}_N(t-s)ds$$

Como se utiliza una supervivencia exponencial para la demografía se obtiene

$$\bar{F}_N(t) = e^{-\mu t}$$

Por lo tanto

$$I(t) = I(0)\bar{F}_{k,I}(t)e^{-\mu t} + \int_0^t H(s)e^{-\mu(t-s)}\bar{F}_{k,I}(t-s)ds$$

Utilizando un cambio de variable para las integrales

$$\begin{aligned} S(t) &= S(0)e^{-\mu t} + N(1 - e^{-\mu t}) - \int_0^t \frac{\beta}{N} S(t-s)I(t-s)e^{-\mu t} ds \\ I(t) &= I(0)\bar{F}_{k,N}(t)e^{-\mu t} + \int_0^t \frac{\beta}{N} S(t-s)I(t-s)e^{-\mu s}\bar{F}_{k,I}(s)ds \end{aligned}$$

Los valores de equilibrio para $S(t)$ e $I(t)$, son los valores para cuando $t \rightarrow \infty$. En este caso además la supervivencia se hace cero, y la acumulada uno

$$\begin{aligned} S_\infty &= N - \frac{\beta}{N} S_\infty I_\infty \int_0^\infty e^{-\mu s} ds \\ I_\infty &= \frac{\beta}{N} S_\infty I_\infty \int_0^\infty e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) ds \end{aligned}$$

Siendo $\int_0^\infty e^{-\mu s} ds = \frac{1}{\mu}$ entonces la ecuación para el valor de equilibrio de $S(t)$ es

$$S_\infty = N - \frac{\beta}{\mu N} S_\infty I_\infty \quad (\text{A.19})$$

La integral $\int_0^\infty e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) ds$, se integra por partes. Primeramente se calcula

$$\int_0^\infty \bar{F}_{k,I}(s) ds = \int_0^\infty s f_{k,I}(s) ds = \int_0^\infty s (\gamma k)^k \frac{s^{k-1} e^{(-s\gamma k)}}{(k-1)!} ds$$

Con el cambio de variable $u = s(\gamma k)$

$$\int_0^\infty \bar{F}_{k,I}(s) ds = \left(\frac{1}{\gamma k} \right) \frac{1}{(k-1)!} \int_0^\infty u^k e^{-u} du$$

Con un nuevo cambio de variable $k = z - 1$, el resultado es la función $\Gamma(z - 1) = \Gamma(k) = k(k - 1)!$, por lo tanto

$$\int_0^{\infty} \bar{F}_{k,I}(s) ds = \frac{1}{\gamma}$$

Luego

$$\int_0^{\infty} e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) ds = \left[-\frac{1}{\mu} e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) \right]_0^{\infty} - \frac{1}{\mu} \int_0^{\infty} e^{-\mu s} [-\dot{\bar{F}}_{k,I}(s)] ds$$

El término $\left[-\frac{1}{\mu} e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) \right]_0^{\infty} = \frac{1}{\mu}$. Se reemplaza $[-\dot{\bar{F}}_{k,I}(s)]$ por la densidad de probabilidad (mediante el uso de las igualdades) por lo tanto

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} e^{-\mu s} (\gamma k)^k \frac{s^{k-1} e^{(-s\gamma k)}}{(k-1)!} ds &= \int_0^{\infty} (\gamma k)^k \frac{[s(\gamma k + \mu)]^{k-1} e^{-s(\gamma k + \mu)}}{(\gamma k + \mu)^{k-1} (k-1)!} ds \\ &= (\gamma k)^k \frac{1}{(\gamma k + \mu)^k} = \left[\frac{k}{\mu/\gamma + k} \right]^k \end{aligned}$$

Finalmente

$$\int_0^{\infty} e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) ds = \frac{1}{\mu} \left[1 - \left(\frac{k}{\mu/\gamma + k} \right)^k \right] = \bar{\tau}_k \quad (\text{A.20})$$

Si el valor de equilibrio para $I(t)$ es distinto de cero, es decir el caso en el que existe endemia. Se obtiene

$$1 = \frac{\beta}{N} S_{\infty} \int_0^{\infty} e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) ds$$

Entonces se define

$$R_{0,k} = \frac{N}{S_{\infty}} = \beta \int_0^{\infty} e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) ds = \beta \bar{\tau}_k \quad (\text{A.21})$$

Conocido el valor de S_{∞} (expresado en término de $R_{0,k}$). Encontramos la expresión para I_{∞}

$$I_{\infty} = \frac{\mu N}{\beta} (R_{0,k} - 1) \quad (\text{A.22})$$

Finalmente podemos encontrar la expresión para $\frac{\beta}{N} S_{\infty} I_{\infty} = \frac{\beta}{N} \frac{N}{R_{0,k}} \frac{\mu N}{\beta} (R_{0,k} - 1)$ por lo tanto

$$\frac{\beta}{N} S_{\infty} I_{\infty} = \frac{\mu N}{R_{0,k}} (R_{0,k} - 1) \quad (\text{A.23})$$

Por lo tanto

$$R_{0,k} = \beta \int_0^{\infty} e^{-\mu s} \bar{F}_{k,I}(s) ds = \beta \bar{\tau}_k$$

Finalmente los puntos fijos del sistema son

$$S_\infty = \frac{N}{R_{0,k}} \quad (\text{A.24})$$

$$I_\infty = \frac{\mu N}{\beta}(R_{0,k} - 1) \quad (\text{A.25})$$

$$R_\infty = \frac{1}{N} \left(\frac{\mu N}{\beta}(R_{0,k} - 1) \right) \left(\frac{N}{R_{0,k}} \right) \left(\frac{\beta}{\mu} - R_{0,k} \right) \quad (\text{A.26})$$

Para el caso en que $k = 1$, la distribución del período infeccioso es exponencial, y se recuperan los resultados para el S.I.R con demografía.

A.3 Teoremas Utilizados

A.3.1 Teorema 1

Sea la siguiente función

$$F(t) = \int_0^t G(s)H(t-s)ds, \quad (\text{A.27})$$

Entonces

$$\frac{d}{dt}[F(t)] = G(t)H(0) + \int_0^t G(s)H'(t-s)ds \quad (\text{A.28})$$

Demostración

Utilizando la definición de derivada

$$F'(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \delta t) - F(t)}{\delta t} \quad (\text{A.29})$$

Entonces

$$\delta F(t) = \int_0^{t+\delta t} G(s)H(t+\delta t-s)ds - \int_0^t G(s)H(t-s)ds \quad (\text{A.30})$$

separando la primer integral

$$\delta F(t) = \int_0^{t+\delta t} G(s)H(t+\delta t-s)ds - \int_0^t G(s)H(t-s)ds \quad (\text{A.31})$$

$$= \int_0^t G(s)H(t+\delta t-s)ds - \int_0^t G(s)H(t-s)ds + \int_t^{t+\delta t} G(s)H(t+\delta t-s)ds \quad (\text{A.32})$$

Desarrollando en serie de Taylor a la función $H(t + \delta t - s)$

$$H(t + \delta t - s) \approx H(t - s) + H'(t - s)\delta t + (O^2)\dots \quad (\text{A.33})$$

de donde prescindimos a los términos de orden superior a dos. Reemplazando en la primer integral de (A.32)

$$\delta F(t) = \int_0^t G(s) [H(t-s) + H'(t-s)\delta t] ds - \int_0^t G(s)H(t-s)ds \quad (\text{A.34})$$

$$+ \int_t^{t+\delta t} G(s)H(t+\delta t-s)ds \quad (\text{A.35})$$

distribuyendo la primer integral, se aprecia que directamente se cancela con la segunda integral

$$\delta F(t) = \int_0^t G(s)H'(t-s)\delta t ds - \int_0^t G(s)H(t-s)ds \quad (\text{A.36})$$

$$+ \int_t^{t+\delta t} G(s)H(t+\delta t-s)ds \quad (\text{A.37})$$

Al ser δt un incremento infinitesimal, podemos sacarlo fuera de la integral

$$\delta F(t) = \delta t \int_0^t G(s)H'(t-s)ds + \int_t^{t+\delta t} G(s)H(t+\delta t-s)ds \quad (\text{A.38})$$

Tomando el límite $\frac{\delta F}{\delta t}$ cuando $\delta t \rightarrow 0$ se obtiene $F'(t)$

$$F'(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left(\frac{\delta t \int_0^t G(s)H'(t-s)ds + \int_t^{t+\delta t} G(s)H(t+\delta t-s)ds}{\delta t} \right) \quad (\text{A.39})$$

Como la segunda integral, es una integral infinitesimal se obtiene

$$F'(t) = \int_0^t G(s)H'(t-s)ds + \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left(\frac{G(t+\delta t)H(\delta t)\delta t}{\delta t} \right) \quad (\text{A.40})$$

Por lo tanto

$$\frac{d}{dt} \left[\int_0^t G(s)H(t-s)ds \right] = G(t)H(0) + \int_0^t G(s)H'(t-s)ds \quad (\text{A.41})$$

Con lo que queda demostrado el **Teorema 1**.

A.3.2 Teorema fundamental del cálculo

$$F(x) = \int_0^x f(t)dt \Rightarrow F'(x) = f(x). \quad (\text{A.42})$$

Consecuencia 1

La regla de Barrow

$$\frac{d}{dx} \left(\int_{a(x)}^{b(x)} f(t) dt \right) = f(b(x))b'(x) - f(a(x))a'(x). \quad (\text{A.43})$$