

Sobre enfermedades infecciosas

Jorge X. Velasco Hernández

Departamento de Matemática

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

Apartado Postal 55-534

09340 México, D.F.

jxvh@xanum.uam.mx

1 Introducción

La intención de este artículo es la de presentar al lector algunos ejemplos simples de aplicaciones de las ecuaciones diferenciales. La ciencia que nos sirve de pretexto para tal fin es la biología, particularmente la epidemiología.

El estudio de las enfermedades infecciosas ha tenido siempre un interés central para las sociedades humanas. Grandes epidemias han sido causantes o al menos coadyuvantes de la desaparición o sometimiento de sociedades incapaces de protegerse contra microbios y gérmenes patógenos importados.

En estos años, todos somos testigos de los devastadores efectos de la pandemia del SIDA, de la reemergencia de la tuberculosis, el dengue y el paludismo, de las muertes fulminantes y horribles causadas por el virus de Ebola y los xantavirus de sudamérica.

Hemos finalmente entendido que la aparición de epidemias en nuestras sociedades constituyen no únicamente eventos de naturaleza biológica (un microbio invade una población y produce enfermedad y muerte) sino que son además fenómenos sociales.

La aplicación de las matemáticas a la epidemiología puede trazarse al menos hasta el año de 1760 cuando Daniel Bernoulli publicó un pequeño tratado sobre la epidemia de peste que en ese entonces se abatía sobre Europa. En este siglo que termina, el interés por la aplicación de métodos cuantitativos a la biología floreció como consecuencia del éxito de éstos en la física y en particular en biofísica y bioquímica.

Una observación temprana que fue rápidamente puesta en términos cuantitativos fue la de que las enfermedades infecciosas se transmiten por contacto entre un individuo susceptible y uno enfermo infeccioso. Hamer en 1906 formuló la ley de acción de masas que establece que el número de contactos infecciosos, es decir que producen enfermedad, por unidad de tiempo es proporcional al número total de contactos entre individuos infecciosos y sanos. Después Ronald Ross en el apéndice a su libro *The Prevention of Malaria* en la edición de 1911, formuló un modelo matemático sencillo como apoyo a su argumentación de que para erradicar el paludismo era suficiente con disminuir la población de mosquitos a un nivel bajo, sin necesariamente extinguirlos. Mas tarde, en 1927 Kermack y McKendrick formularon un modelo matemático bastante general y elaborado para describir la epidemia de peste que sufriera la India en 1906.

La epidemiología matemática es una subdisciplina de la ecología matemática con fundamentos metodológicos y conceptuales comunes. Esta subdisciplina ha tenido un gran auge en años recientes, no porque las ciencias biológicas estén llegando a un nivel de "madurez" lo suficientemente "elevado" como para matematizarse. Esa visión es arrogante y revela más que orgullo por el método matemático, ignorancia sobre el desarrollo histórico de la biología. Las ciencias biológicas han tenido un desarrollo paralelo al de la física desde la Revolución Científica del s. XVII y tal desarrollo ha sido distinto. El hecho de que ahora la matemática tenga tal importancia en algunas áreas de la biología que permitan el uso de nombres como "epidemiología matemática" por ejemplo, tiene que ver con la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el ataque de los problemas biológicos. Tal enfoque ha requerido del uso de modelos matemáticos como una herramienta conceptual, un nuevo tipo de microscopio, con el cual se pueden describir, explicar y en algunos casos, predecir comportamientos específicos.

Para ejemplificar las ideas que acabo de expresar describiré en forma escueta e incompleta, algunas de las formas en que los modelos matemáticos se han aplicado a problemas epidemiológicos. Me limitaré a presentar ejemplos de modelación matemática dinámica con ecuaciones diferenciales y no me meteré con procesos estocásticos ni estadística. Estas disciplinas matemáticas son de una importancia metodológica fundamental y serán tratadas en un futuro artículo.

2 Kermack-McKendrick: ¿Qué produce un brote epidémico?

En la figura 1 reproducimos la gráfica de mortalidad durante la epidemia de peste que asoló Bombay en los años de 1905 y 1906. Los pequeños puntos describen los casos observados y la línea continua las predicciones de Kermack y McKendrick basadas en su modelo publicado en 1927. El ajuste es poco preciso, obviamente, pero aunque desde este punto de vista el modelo aparentemente no sirve, cualitativamente la forma de la curva predicha es bastante similar al patrón observado en los casos reales. Mas aún, la intención del modelo no es la predicción exacta de los casos fatales durante la epidemia, meta que se sabía de antemano no iba a lograrse, sino contestar a la pregunta: ¿qué factores determinan tanto la magnitud como la terminación de la epidemia en la población de Bombay y, en general, en cualquier población humana?

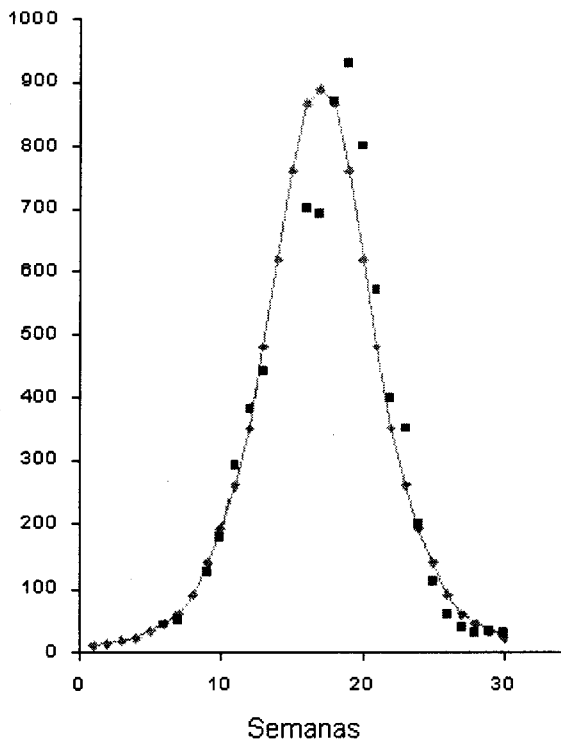


Figura 1.

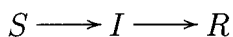
En la época de estas personas, la visión aceptada sobre la naturaleza de las epidemias era que para que un brote epidémico llegara a su fin

era necesario que el número de personas susceptibles de contraer la enfermedad se agotara o, alternativa o simultáneamente, la virulencia del agente infeccioso decreciera durante el transcurso de la epidemia, es decir, el agente infeccioso se volviera más benigno. Los resultados del modelo de Ronald Ross para el paludismo indicaban que probablemente ninguna de las dos hipótesis era correcta; sin embargo, el paludismo involucra mecanismos de transmisión ausentes en la peste y por ello, estrictamente hablando, las conclusiones de Ross no eran directamente aplicables en este caso. El enfoque que Kermack y McKendrick tomaron está basado en el uso de herramientas matemáticas que permiten la postulación explícita de mecanismos responsables para el funcionamiento o comportamiento de un fenómeno, entre otras cosas, de una manera precisa y bastante más clara. Por supuesto que las hipótesis expresadas en el modelo matemático construido están basadas en el marco teórico y conceptual en el que el problema objeto de estudio está contenido. De hecho, en nuestra opinión, la construcción del modelo matemático no empieza con la postulación de ecuaciones, sino cuando se plantea un tipo de pregunta que requiere de un enfoque cuantitativo y formal para su respuesta. Obviamente la pregunta y su planteamiento particular depende fuertemente del marco teórico y conceptual en el que el problema es concebido.

Estamos interesados en modelar el proceso de transmisión de una enfermedad infecciosa. Para ello es costumbre dividir a la población hospedera en subclases o compartimientos que reflejan el estado común de individuos con respecto a la infección. Esta división varía de enfermedad a enfermedad pero los compartimientos más comunes son los siguientes. Llamaremos individuos susceptibles a aquellos que pueden enfermarse pero que se encuentran sanos; individuos en estado latente a aquellos que ya han adquirido la infección pero son incapaces de transmitirla todavía; individuos infecciosos serán aquellos que están enfermos y pueden transmitir la enfermedad; finalmente los individuos removidos del proceso epidemiológico por muerte o inmunidad aquellos que se han recuperado de la enfermedad y adquieren inmunidad, permanente o temporal, contra el agente infeccioso.

En la modelación de cualquier proceso biológico es de suma importancia tomar en cuenta las distintas escalas espaciales y temporales en las cuales dicho proceso se mueve. En el caso particular que nos ocupa modelaremos un proceso epidémico cuya escala temporal es mucho más corta que la escala temporal demográfica de la población hospedera. Este supuesto se traduce en suponer que la población total hospedera es constante de tamaño N . Asimismo la población será dividida

únicamente en tres diferentes subclases para facilitar su discusión y análisis (omitiremos el estado latente): individuos susceptibles S , individuos infecciosos I e individuos inmunes permanentemente R . Durante el proceso de infección los individuos de la población son transferidos a los compartimientos mencionados de la forma siguiente:



Las ecuaciones correspondientes son:

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -\beta SI, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I, \\ \dot{R} &= \gamma I, \end{aligned} \tag{1}$$

y describen el proceso siguiente: los individuos susceptibles son infectados al entrar en contacto con individuos enfermos a una tasa βSI ; una vez enfermos se recuperan de la enfermedad a una tasa γI . La tasa β es la tasa de infección y es el producto de dos constantes, ϕ la probabilidad de infección por contacto infecciosos, y c el número de contactos per cápita por unidad de tiempo, es decir $\beta = \phi c$. Por otro lado γ es la tasa de curación o adquisición de inmunidad.

Los modelos del tipo de (1) son ciertamente muy simples si pensamos en la complejidad aparente del proceso epidemiológico que representan. El modelo (1) es una caricatura de la realidad enfocado en un pequeño subconjunto de los muchos procesos que ocurren cuando un agente infeccioso invade una población. Si este modelo es capaz de capturar adecuadamente este subconjunto, ignorando factores y detalles poco importantes para su objetivo, puede ayudarnos a desarrollar nuestra intuición dinámica sobre el proceso que nos ocupa. Este tipo de modelos son denominados estratégicos por algunos autores. Sencillez en el modelo no significa descuido en la definición de sus parámetros. Dado que (1) es un modelo hecho a posteriori para explicar las causas de un brote epidémico, es necesario que los parámetros involucrados puedan ser estimados, aunque sea de manera muy burda, a partir de los datos disponibles. En general β , la tasa de infección, es difícil de estimar directamente. Sin embargo γ y un muy importante parámetro llamado R_0 , el número reproductivo básico, y que será definido más tarde, pueden estimarse con más facilidad. Por el momento nos centraremos en la estimación de γ para después concentrarnos en el número reproductivo básico, R_0 .

Un modelo matemático puede ser visto como un experimento mental a la Galileo. Dado un conjunto de hipótesis razonables basadas en un

marco teórico específico, podemos explorar las consecuencias dinámicas que se esperan de su postulación a través del modelo matemático. El experimento mental que propongo al lector es el siguiente. Supóngase que un agente infeccioso invade una población humana. Supóngase que los servicios de salud pública detectan el brote ya avanzada la epidemia. Al tiempo $t = 0$ una orden ejecutiva de sanidad ordena encarcelar a todos los individuos infecciosos que se puedan encontrar (que suman I_0 al tiempo $t = 0$) para ponerlos en cuarentena, aislados sin posibilidades de contagiar a otras personas. Si la dinámica de mi epidemia está regida por (1), entonces el efecto de mi redada sobre la población de enfermos encarcelados está descrita únicamente por la ecuación

$$\dot{I} = -\gamma I, I(0) = I_0.$$

Esta ecuación es una de las pocas que se pueden resolver explícitamente obteniendo:

$$I(t) = I_0 e^{-\gamma t}.$$

Esta solución podemos reescribirla, para efectos de nuestra interpretación, como

$$e^{-\gamma t} = \frac{I_0}{I(t)},$$

que representa la fracción de la población infecciosa original que permanece infecciosa t unidades de tiempo después de que la transmisión fue detenida (inicio del encarcelamiento). Podemos ahora suponer que esta fracción es un estimador de la probabilidad de permanecer infeccioso t unidades de tiempo después de haber sido encerrado. Nuestro objetivo ahora es encontrar la distribución de probabilidad correspondiente.

Definamos la función continuamente diferenciable y estrictamente creciente

$$F(t) = 1 - e^{-\gamma t}$$

que representa la fracción de la población que ha dejado de ser infecciosa al tiempo t . Si suponemos que esta fracción estima la probabilidad de haber dejado de ser infeccioso al tiempo t , entonces $F(t)$ es claramente una función de distribución cuya función de densidad es simplemente su derivada

$$\gamma e^{-\gamma t}.$$

Contando con la función de densidad podemos estimar el tiempo medio de residencia en el estado infeccioso de un individuo típico calculando la siguiente integral:

$$\int_0^\infty \gamma e^{-\gamma t} dt = \frac{1}{\gamma},$$

de donde resulta que $1/\gamma$ es el tiempo medio de duración de la enfermedad. En la tabla siguiente se presentan para delicia del lector una muestra de los valores de este parámetro para enfermedades conocidas y muy probablemente sufridas por él o ella.

Enfermedad	$1/\gamma$ (días)
Sarampión	6-7
Paperas	4-8
Tosferina	7-10
Rubeola	11-12
Difteria	2-5
Polio	14-20
Viruela	2-3
Escarlatina	14-21

Todavía nos queda el problema de estimar R_0 , el número reproductivo básico. Este parámetro es importante para determinar cuándo un agente infeccioso será capaz de invadir una población de organismos susceptibles. Su definición es la siguiente.

Definición 1. El símbolo R_0 denota al número reproductivo básico que se define como el número de infecciones secundarias que un individuo infeccioso típico produce en una población formada de individuos susceptibles únicamente.

Dada la definición anterior, no es difícil ver que si $R_0 > 1$ los individuos infecciosos al inicio de la enfermedad incrementarán el número de nuevas infecciones, es decir, se producirá un brote epidémico, y que si por el contrario $R_0 < 1$ los individuos enfermos serán, como población, poco eficientes transmisores y la enfermedad acabará por desaparecer. Si $R_0 = 1$ cada individuo infeccioso simplemente se reemplazará a sí mismo y no se producirá un brote epidémico.

Para poder estimar el R_0 correspondiente al modelo (1) necesitamos todavía un poco más de trabajo. Los parámetros de un modelo y el

análisis del mismo a veces no se llevan bien. Los parámetros del modelo le dan claridad biológica y hacen que su interpretación sea directa. Sin embargo, a la par de estas virtudes, muchas veces complican su estudio matemático pues deben ser acarreados durante todo el análisis. Por ello es muchas veces conveniente reparametrizar el modelo para reducir, en la medida de lo posible, el número de parámetros con el que uno deba cargar. En este caso, para fines ilustrativos, efectuaremos el siguiente cambio de variables

$$\begin{aligned}x &= \frac{\beta}{\gamma}S \\y &= \frac{\beta}{\gamma}I \\z &= \frac{\beta}{\gamma}R.\end{aligned}$$

Podemos ahora reescalar el tiempo de tal manera que nuestra unidad de medida sea la duración del período infeccioso $1/\gamma$. Tomando $\tau = \gamma t$ el sistema (1) queda entonces de la forma

$$\begin{aligned}\frac{d}{d\tau}x &= -xy, \\ \frac{d}{d\tau}y &= (x-1)y, \\ \frac{d}{d\tau}z &= y,\end{aligned}\tag{2}$$

Podemos hacer varias observaciones sobre (2). Dado que $x, y \geq 0$ para todo tiempo, x es una función no creciente y z una función no decreciente con respecto al tiempo. Además, dado que $x + y + z$ es constante, es necesario que la siguiente relación se satisfaga para toda t

$$x + y + z = x_0 + y_0 + z_0.$$

Por otro lado, si $x_0 \leq 1$ tanto x como y son funciones decrecientes del tiempo; de hecho, dado que y decrece a una tasa exponencial, necesariamente $y \rightarrow 0$ conforme $t \rightarrow \infty$.

Antes de proseguir definamos “ $'$ ” = $\frac{d}{d\tau}$. De la primera ecuación en el modelo anterior observamos que $x'/x = -y$ de donde

$$x' + y' = -xy + (x-1)y = -y = x'/x.$$

Integrando esta relación, obtenemos (obsérvese que es independiente de z)

$$x(t) + y(t) - \ln x(t) = x_0 + y_0 - \ln x_0. \quad (3)$$

Observemos que en el caso en el que $x_0 > 1$ entonces y es una función creciente con respecto al tiempo siempre que $x > 1$. Obviamente cuando $x = 1$, y alcanza un valor máximo que denotaremos por y_{\max} . Tenemos entonces que la igualdad anterior se convierte en

$$x(t) + y(t) - \ln x(t) = 1 + y_{\max}.$$

Más aún, si $t \rightarrow \infty$, y denotamos por x_∞ el valor asintótico de x cuando $t \rightarrow \infty$, entonces

$$x_\infty - \ln x_\infty = x_0 + y_0 - \ln x_0 = 1 + y_{\max} \quad (4)$$

con la última igualdad satisfaciéndose en el caso $x_0 > 1$. Note el lector también que $y(t) \rightarrow y_\infty = 0$ si $t \rightarrow \infty$.

Una observación empírica interesante es que en un brote epidémico siempre queda una fracción de personas sin enfermarse. Para entender por qué esto ocurre observemos que x_∞ , el tamaño final de la población susceptible, está siempre acotado por el número de susceptibles inicial x_0 . De la relación (4) tenemos que si definimos la función

$$f(x) = x - \ln x, \quad x \geq 0,$$

entonces x_∞ debe satisfacer

$$f(x_\infty) = 1 + y_{\max}. \quad (5)$$

El lector podrá fácilmente comprobar que f es positiva en $(0, +\infty)$ y que tiene un mínimo global en $x = 1$ puesto que

$$f'(x) = 1 - \frac{1}{x}, \quad f''(x) = \frac{1}{x^2}.$$

Esta propiedad de f implica la existencia de dos soluciones positivas de (5) que satisfacen

$$0 < x_* < 1 < x^*.$$

Dado que $x_\infty \leq x_0$, entonces si $x_0 < 1$ necesariamente $x_\infty = x_*$. Si, por el contrario, $x_0 > 1$, supongamos que $x_0 > x^* > 1$. Esta suposición implica que, usando (4),

$$x_0 - \ln x_0 > 1 + y_{\max} = x_0 + y_0 - \ln x_0.$$

Dado que y_0 es positivo, es imposible que $x_0 > x^*$. En consecuencia, $x_\infty = x_* < 1$. Concluimos entonces que una vez que un patógeno invade una población de susceptibles, sea esta invasión productora de un brote epidémico ($x_0 > 1$) o no ($x_0 \leq 1$), la fracción de la población que nunca se enferma es siempre positiva. Nuestro modelo indica entonces que este fenómeno es debido puramente a efectos demográficos, no tiene nada que ver, al menos en principio, con el patógeno volviéndose más benigno o los hospederos más resistentes durante el transcurso del brote epidémico.

Resumamos nuestros resultados en el siguiente teorema

Teorema 1. *No ha lugar un brote epidémico si $x_0 \leq 1$. Existe un brote epidémico si $x_0 > 1$. En cualquiera de estos dos casos, la población susceptible al final del episodio es siempre positiva.*

El Teorema 1 nos dice que la existencia o no de un brote epidémico dependerá de que el umbral $x_0 = 1$ sea rebasado. Para interpretar biológicamente nuestro resultado es necesario reexpresarlo en términos de los parámetros originales, es decir,

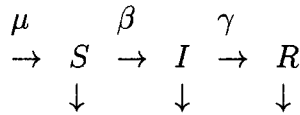
$$x_0 = \frac{\beta}{\gamma} S_0.$$

Rebauticemos x_0 como R_0 . Esta cantidad se denomina el número reproductivo básico de la enfermedad o agente infeccioso. El factor βS_0 representa en número de contactos infecciosos que un individuo contagioso produce en la población susceptible por unidad de tiempo. El factor $1/\gamma$ es, según dedujimos antes, el tiempo medio de duración del estado infeccioso. Por consiguiente R_0 representa el número de nuevos enfermos que un individuo infeccioso típico produce en una población durante el tiempo en el que es infeccioso. El Teorema 1 entonces nos dice que si $R_0 > 1$ se producirá un brote epidémico. De lo contrario, la enfermedad desaparecerá de la población hospedera. En la tabla presentamos varios valores de R_0 para enfermedades conocidas. Conociendo R_0 y γ es posible entonces estimar β .

Enfermedad	R_0
Sarampión	5-18
Paperas	7-14
SIDA	2-12
Rubeola	6-16
Difteria	4-8
Polio	6-7
Escarlatina	5-8

3 Epidemias y demografía: endemismos

En el modelo de Kermack y McKendrick, supusimos que la escala de la temporal de la enfermedad era muy rápida comparada con la dinámica demográfica de la población lo que permitió despreciar los eventos de nacimiento y muerte. Sin embargo, si la enfermedad analizada no es rápida, i.e., no ocurre en días o semanas, sino que sus efectos pueden transcurrir en meses o años, el modelo de Kermack y McKendrick no es adecuado y debe revisarse. Una manera de modificar el modelo (1) para que incorpore dinámica demográfica es suponer que los nacimientos y muertes están balanceados de tal forma que la población total N sigue siendo constante pero en forma dinámica. El diagrama de flujo correspondiente a este caso es:



La tasa μ es la tasa de crecimiento de la población que supondremos exactamente igual a la tasa de mortalidad de cada compartimiento. Las ecuaciones del modelo son entonces las siguientes

$$\begin{aligned}
 S' &= \mu N - \beta S \frac{I}{N} - \mu S, \\
 I' &= \beta S \frac{I}{N} - (\mu + \gamma) I, \\
 R' &= \gamma I - \mu R.
 \end{aligned} \tag{6}$$

Como en el modelo anterior $\beta = \phi c$ es la tasa de infección y γ es la tasa de curación. Es interesante e instructivo comparar este modelo con el modelo (1). Aparte de la introducción de la dinámica demográfica el lector observará que la forma en que modelamos el término de interacción entre individuos susceptibles e infecciosos es también distinto. En (1) este término es de la forma βSI y se conoce como la ley de acción de masas. Establece que el número total de contactos que potencialmente producen nuevas infecciones es proporcional al producto SI . Esta suposición implica que cualquier individuo infeccioso puede tener contacto cualquier miembro sano de la población con igual probabilidad. Si la población es pequeña, tal posibilidad es real; si la población es grande la suposición es ciertamente incorrecta. En este último caso una mejor hipótesis es que el número de contactos que pueden producir infección es proporcional al producto SI/N donde I/N es la frecuencia relativa de gente enferma en la población. Una vez más la interpretación de

los parámetros es directa. Usando el mismo experimento pensado que en la sección anterior tenemos que el tiempo medio de residencia de un individuo en el estado infeccioso es $1/(\gamma + \mu)$. Note el lector que este tiempo medio se ha reducido con respecto al anterior debido a que ahora un individuo infeccioso puede dejar de serlo no solamente si se cura sino también si se muere.

Nuestras preguntas vuelven a ser ¿cuándo ocurrirá un brote epidémico?, ¿cuánto tiempo durará éste? Para contestarlas empezaremos por calcular R_0 . Supondremos entonces que contamos con una población compuesta casi exclusivamente por gente sana pero susceptible a la enfermedad, es decir $S \approx N$ con solo un número pequeño de gente enferma, es decir I pequeña y positiva. Para que exista un brote epidémico se requiere que

$$\beta S \frac{I}{N} - (\mu + \gamma)I > 0$$

o, equivalentemente, que

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \gamma} > 1.$$

Obsérvese que al suponer el término de interacción de la forma SI/N , el número reproductivo depende únicamente de los parámetros del modelo y no de la población de susceptibles como en el modelo de Kermack McKendrick (1). Denotemos por $(N, 0, 0)$ al punto de equilibrio libre de infección con coordenadas $S = N, I = 0, R = 0$. Es posible demostrar que si $R_0 > 1$, entonces $(N, 0, 0)$ inestable y que si $R_0 < 1$, $(N, 0, 0)$ es globalmente asintóticamente estable.

El sistema (6) puede simplificarse si observamos que N es constante y que definiendo $S = N - I - R$, es equivalente al sistema

$$\frac{d}{dt}x = F(x) - Mx, \quad x = (I, R)^T, \quad (7)$$

donde

$$F \begin{pmatrix} I \\ R \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta S \frac{I}{N} \\ \gamma I \end{pmatrix},$$

y

$$M = \begin{pmatrix} \mu + \gamma & 0 \\ 0 & \mu \end{pmatrix}.$$

Los puntos de equilibrio de (7) pueden encontrarse resolviendo

$$F(x) - Mx = 0$$

o, equivalentemente, encontrando x tales que satisfagan

$$x = M^{-1}F(x).$$

Obviamente $E_0 = (0, 0)$ es un punto fijo de F . Otro es un punto que denotaremos como E_1 cuyas coordenadas (I, R) son ambas positivas si $R_0 > 1$. Lo denominaremos como punto de equilibrio endémico.

3.1 ¿Cuándo ocurre un brote epidémico?

Para determinar si existe un brote epidémico exploraremos una alternativa a la determinación directa de R_0 como hicimos en el apartado anterior. Es sabido que la matriz jacobiana del sistema (7) proporciona información sobre la estabilidad local de los puntos de equilibrio a través de sus valores propios. Ahora bien, dado que las raíces de $F(x) - Mx = 0$ son los puntos fijos de $x = M^{-1}F(x)$, es posible conjeturar que los valores propios del jacobiano de (7) contienen información equivalente respecto a la estabilidad de los puntos de equilibrio, a la de los valores propios del jacobiano del mapeo

$$\Phi(x) = M^{-1}F(x).$$

Antes de proseguir con esta discusión, es conveniente recordar alguna definiciones importantes para lo que sigue. Sea A una matriz de orden $n \times n$.

Definición 2. El número real $s(A) = \max\{Re\lambda \mid \lambda \text{ valor propio de } A\}$ se denomina la cota espectral de A .

Definición 3. El radio espectral de una matriz A se define como $\rho(A) = \max\{|\lambda| \mid \lambda \text{ valor propio de } A\}$.

El siguiente teorema relaciona la cota espectral y el radio espectral de ciertas matrices. Una matriz A es denominada no-negativa (positiva) si todas sus entradas son no-negativas (positivas). En este caso usaremos la notación $A \geq 0$ ($A > 0$).

Teorema 2. *Supongase que H y N son matrices de orden $n \times n$ tales que $H \geq 0$, N es una matriz diagonal de elementos positivos, y $H - N$ tiene sus elementos fuera de la diagonal principal no negativos. Entonces $s(H - N) < 0$ si y solamente si $\rho(N^{-1}H) < 1$.*

El punto de equilibrio de nuestro interés en esta sección es E_0 . El jacobiano de (7) evaluado en E_0 tiene la forma

$$DF(E_0) - M$$

donde $DF(E_0)$ es la matriz

$$\begin{pmatrix} \beta & 0 \\ \gamma & 0 \end{pmatrix}.$$

Observemos ahora que la matriz jacobiana del mapeo Φ evaluada en E_0 es precisamente

$$M^{-1}DF(E_0).$$

Aplicando el teorema anterior tenemos que $s(DF(E_0) - M) < 0$ si y solamente si el radio espectral $\rho(M^{-1}DF(E_0)) < 1$. Quizás se sorprenda el lector al calcular $\rho(M^{-1}DF(E_0))$. El radio espectral es precisamente R_0 . Por lo tanto, si $R_0 < 1$, E_0 es localmente asintóticamente estable. Si $R_0 > 1$, E_0 es inestable. En el primer caso no existirá un brote epidémico; en el segundo sí lo habrá. A la matriz $T(S) = M^{-1}DF(E_0)$ se le llama *operador de la siguiente generación* pues describe la dinámica de la infección en una vecindad del punto libre de la enfermedad. El argumento S en la definición de T se pone para subrayar que este operador surge cuando suponemos que la subpoblación de susceptibles es constante (de hecho igual a N). Observemos que la sucesión

$$T(S)I_0, \quad T(S)^2I_0, \quad T(S)^3I_0, \quad T(S)^4I_0, \dots$$

describe las *generaciones de gente infectada* que surgieron a partir de la infección iniciada por $I_0 = (I(0), 0)^T$ infecciosos introducidos en la población cuando se encontraba en el estado de equilibrio E_0 , es decir:

$$I_0 \rightarrow I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow I_3 \rightarrow I_4 \rightarrow \dots$$

La matriz $T(S)$ es una matriz no negativa con valores propios $\lambda = R_0$ y $\omega = 0$. Tenemos entonces que $\lambda > 0$. Denotemos por $L = (R_0 \frac{\beta}{\gamma}, 1)$ y $W = (0, 1)$ a los vectores propios correspondientes. Dado que los

Teorema 2. *Supongase que H y N son matrices de orden $n \times n$ tales que $H \geq 0$, N es una matriz diagonal de elementos positivos, y $H - N$ tiene sus elementos fuera de la diagonal principal no negativos. Entonces $s(H - N) < 0$ si y solamente si $\rho(N^{-1}H) < 1$.*

El punto de equilibrio de nuestro interés en esta sección es E_0 . El jacobiano de (7) evaluado en E_0 tiene la forma

$$DF(E_0) - M$$

donde $DF(E_0)$ es la matriz

$$\begin{pmatrix} \beta & 0 \\ \gamma & 0 \end{pmatrix}.$$

Observemos ahora que la matriz jacobiana del mapeo Φ evaluada en E_0 es precisamente

$$M^{-1}DF(E_0).$$

Aplicando el teorema anterior tenemos que $s(DF(E_0) - M) < 0$ si y solamente si el radio espectral $\rho(M^{-1}DF(E_0)) < 1$. Quizás se sorprenda el lector al calcular $\rho(M^{-1}DF(E_0))$. El radio espectral es precisamente R_0 . Por lo tanto, si $R_0 < 1$, E_0 es localmente asintóticamente estable. Si $R_0 > 1$, E_0 es inestable. En el primer caso no existirá un brote epidémico; en el segundo sí lo habrá. A la matriz $T(S) = M^{-1}DF(E_0)$ se le llama *operador de la siguiente generación* pues describe la dinámica de la infección en una vecindad del punto libre de la enfermedad. El argumento S en la definición de T se pone para subrayar que este operador surge cuando suponemos que la subpoblación de susceptibles es constante (de hecho igual a N). Observemos que la sucesión

$$T(S)I_0, \quad T(S)^2I_0, \quad T(S)^3I_0, \quad T(S)^4I_0, \dots$$

describe las *generaciones de gente infectada* que surgieron a partir de la infección iniciada por $I_0 = (I(0), 0)^T$ infecciosos introducidos en la población cuando se encontraba en el estado de equilibrio E_0 , es decir:

$$I_0 \rightarrow I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow I_3 \rightarrow I_4 \rightarrow \dots$$

La matriz $T(S)$ es una matriz no negativa con valores propios $\lambda = R_0$ y $\omega = 0$. Tenemos entonces que $\lambda > 0$. Denotemos por $L = (R_0 \frac{\beta}{\gamma}, 1)$ y $W = (0, 1)$ a los vectores propios correspondientes. Dado que los

vectores propios son linealmente independientes, cualquier vector $E = (I, R)^T$ puede escribirse como una combinación lineal $E = k_1L + k_2W$. Aplicando $T(S)$ a ambos lados de la igualdad obtenemos

$$T(S)E = k_1T(S)L + k_2T(S)W = k_1\lambda L + k_2\omega W.$$

Repitiendo la aplicación de $T(S)$ n veces obtenemos que

$$T(S)^n E = k_1\lambda^n L + k_2\omega^n W = \lambda^n \left(k_1L + k_2\left(\frac{\omega}{\lambda}\right)^n W \right).$$

Dado que $\omega = 0$, el comportamiento de $T(S)^n E$ estará determinado por el valor propio dominante λ , es decir

$$T(S)^n E = k_1\lambda^n L.$$

Por consiguiente, si $\lambda > 1$, las generaciones consecutivas de casos infecciosos aumentarán en tamaño; por el contrario, si $\lambda < 1$, se extinguirán. Es clara entonces la razón por la que definimos

$$R_0 = \text{valor propio dominante de } T(S) = \lambda.$$

Antes de concluir esta sección haremos una última observación. Después de n generaciones de infectados surgidos a partir de I_0 , la composición de la población infectada está dada aproximadamente por el vector $T(S)^n I_0$ (aproximadamente puesto que $T(S)$ es una aproximación *lineal* del proceso de infección). El factor de crecimiento *promedio* por generación después de n generaciones está dado por la media geométrica

$$\|T(S)^n\|^{\frac{1}{n}}.$$

Cuando n tiende a infinito, este factor de crecimiento está dado por

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \|T(S)^n\|^{\frac{1}{n}}.$$

Esta expresión es precisamente la definición del radio espectral de $T(S)$, una vez más, R_0 .

3.2 ¿Cuánto tiempo durará?

Para contestar a la pregunta planteada en el título de esta subsección, conviene recordar que hemos encontrado un punto E_1 o punto de equilibrio endémico con coordenadas positivas si $R_0 > 1$. La primera conclusión obvia es que E_1 existe (biológicamente) si el punto de equilibrio

E_0 es inestable. Es posible probar usando el criterio de Bendixon-Dulac y el teorema de Poincaré-Bendixon que la región

$$\Omega = \{(I, R) : I + R \leq 1, I, R \geq 0\} - \{(0, 0)\}$$

es la región de estabilidad asintótica del punto de equilibrio E_1 . En consecuencia, el modelo de Kermack y McKendrick con dinámica demográfica predice que una vez que un brote epidémico se produce, la enfermedad se volverá endémica, es decir, el número de personas enfermas será siempre positivo para toda t .

4 Paludismo: transmisión vectorial

Los chinos pensaban, hace ya muchos siglos, que las llamadas fiebres recurrentes (paludismo) eran producidas por un desequilibrio entre el Ying y el Yang. Los griegos, entre ellos Hipócrates, sostenían que eran causadas por las miasmas venenosas de los pantanos. Hoy existen creencias similares. Uno de los problemas, y hay muchos, para la prevención del paludismo, es la existencia de varias creencias firmemente arraigadas en la cultura popular de las comunidades que viven en regiones endémicas. ¿Cómo convencerlos que dejándose sacar una gotita de sangre de uno de sus dedos o dar permiso para que se aplique insecticida en sus casas, son acciones que pueden protegerlos del paludismo? ¿Cómo convencerlos si todo el mundo sabe que el paludismo es producto de beber agua sucia y estar cansado?

El paludismo es el más grande asesino de la tierra. No es el SIDA. Se estima que en 1990 2.5 millones de personas murieron de paludismo en las regiones más pobres del llamado Tercer Mundo. No, el paludismo no es el SIDA: mata más gente, los fármacos para el tratamiento de la enfermedad existen, la biología y ciclo de vida son conocidos con sumo detalle, es además posible diseñar campañas preventivas para evitar epidemias y contagio. Y toda esta información se tiene desde hace muchos años. Pero no pasa nada, la gente sigue muriéndose. En eso sí se parecen.

Existen cuatro especies de protozooario que producen paludismo: *Plasmodium falciparum* (el más mortífero), *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*. La infección en el humano se inicia cuando la hembra de un mosquito (especie *Anopheles*) inyecta con su saliva la forma infecciosa del parásito (esporozoítos) en el torrente sanguíneo, miles de ellos en un solo piquete. El parásito penetra células somáticas o del hígado, sufre luego metamorfosis convirtiéndose en una

pequeña espora y allí por dos semanas aproximadamente se reproduce (a este proceso se le conoce con el nombre de esquizogonia). La célula infectada se llena de miles de esporas (llamadas merozoítos). La célula hospedera por supuesto es totalmente destruída. Durante estas dos semanas la persona infectada no presenta síntomas de la enfermedad. La fiebre típica del paludismo aparece cuando los merozoítos revientan la célula que los contenía e invaden el torrente sanguíneo. Cada merozoíto se le pega a un glóbulo rojo y lo penetra. Allí ávidamente se alimenta de hemoglobina y crece y crece hasta llenar más de la mitad del volumen del glóbulo rojo que lo contiene. La siguiente etapa de desarrollo es la esquizogonia. En esta etapa el núcleo del parásito se divide entre cuatro y veinticuatro partes dependiendo de la especie del parásito. Después un extraordinario y complejo proceso ocurre dentro del citoplasma del parásito que tiene como resultado final su reorganización alrededor de cada parte dividida del núcleo formandose pequeñas esporas, es decir, merozoítos. Estos hacen reventar el glóbulo que los contiene y al salir al torrente sanguíneo, invaden nuevos glóbulos repitiéndose el ciclo hasta la muerte de la persona o la aplicación de fármacos antipalúdicos.

4.1 El modelo de Ross-Macdonald.

Ejemplos de enfermedades en donde es necesario incorporar la heterogeneidad de las poblaciones que las sufren son las enfermedades transmitidas por insectos vectores tales como el paludismo, la enfermedad de Chagas, la esquistosomiasis, etc. En esta sección estudiaremos un modelo sencillo de la transmisión del paludismo.

Aparte de la importancia intrínseca de este problema, el modelo de Ross para el paludismo es el primero de modelos que ahora constituyen las herramientas fundamentales de la epidemiología teórica. Ross descubrió, a través de su modelo, que los mecanismos de interacción entre insectos vectores y población humana son análogos a los de transmisión de enfermedades venéreas entre los sexos.

El modelo de Ross-Macdonald contiene los parámetros listados en el cuadro siguiente

- a tasa de picadura
 b, c probabilidades de infección en humanos y mosquitos respectivamente
 m razón de número de mosquitos por persona
 δ, μ tasas de mortalidad de mosquitos y gente (resp).
 y proporción de personas palúdicas
 v proporción de mosquitos infecciosos

El diagrama de flujo correspondiente es como sigue:

$$\begin{array}{ccc}
 & abm & \mu \\
 (1-y) & \rightarrow & y \rightarrow \\
 \\
 (1-v) & \rightarrow & v \rightarrow \\
 & ac & \delta
 \end{array}$$

Usando el diagrama, es fácil construir el modelo de Ross-Macdonald que queda:

$$\begin{aligned}
 y' &= abmv(1-y) - \mu y, \\
 v' &= acy(1-v) - \delta v.
 \end{aligned} \tag{8}$$

Como es normal en este tipo de modelos, el punto de equilibrio libre de la enfermedad $E_0 = (0, 0)$, es estable o inestable dependiendo del valor del número reproductivo básico el cual calcularemos a continuación. Definamos el mapeo y la matriz siguientes

$$\begin{aligned}
 F \begin{pmatrix} y \\ v \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} abmv(1-y) \\ acy(1-v) \end{pmatrix}, \\
 M &= \begin{pmatrix} \mu & 0 \\ 0 & \delta \end{pmatrix}.
 \end{aligned}$$

Con estos dos elementos podemos encontrar el operador de siguiente generación que describe, como ya se ha indicado, la evolución de la infección en este caso en dos distintas poblaciones. El operador está dado por

$$T(S) = M^{-1}DF(E_0) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{abm}{\mu} \\ \frac{ac}{\delta} & 0 \end{pmatrix}.$$

Nótese que los elementos de la matriz describen la transmisión de vector a humano y de humano a vector respectivamente y que para completar una generación en la transmisión debemos considerar el esquema

humano \rightarrow mosquito \rightarrow humano

o el esquema

mosquito \rightarrow humano \rightarrow mosquito.

Consecuentemente, en el caso del modelo del paludismo, el radio espectral (número reproductivo básico) del operador de siguiente generación es

$$R_0 = \sqrt{\frac{a^2bcm}{\mu\delta}}.$$

Para determinar la existencia del punto de equilibrio endémico, determinaremos las intersecciones de los conjuntos donde $y' = v' = 0$ con $0 \leq y, v \leq 1$. Igualando a cero el lado derecho de (8) y despejando y de ambas expresiones obtenemos

$$\begin{aligned} y &= \frac{abmv}{abmv + \mu}, \\ y &= \frac{\delta v}{ac(1-v)}. \end{aligned}$$

Ambas curvas se intersecan en E_0 siempre. Se intersecan en un punto E_1 en el interior del cuadrante positivo $1 > y > 0, 1 > v > 0$ solamente si $R_0 > 1$, es decir, existe un punto de equilibrio endémico en este caso. Dado que la lectora o lector debe estar ya más que familiarizado con las consecuencias para E_0 de tener $R_0 > 1$, nos abstendremos de abundar en el hecho de que $R_0 > 1$ implica la existencia de un brote epidémico y la existencia de un punto de equilibrio endémico.

La pregunta que queremos contestar es: ¿es este punto de equilibrio estable?

Para contestarla podríamos echar mano de las herramientas estándar que se usan para probar la estabilidad de puntos de equilibrio en sistemas como el de Ross-Macdonald. En vez de ello, aprovecharemos esta oportunidad, la última de este pequeño artículo, para seguir apreciando las bondades de las ecuaciones diferenciales.

Nuestro propósito es ilustrar de una manera bastante elemental pero, espero, suficientemente interesante, las propiedades de sistemas de ecuaciones diferenciales que preservan un orden parcial en algún ortante de R^n , concentrándonos por supuesto, en el caso $n = 2$.

En R^2 un ortante es un conjunto

$$K = \{x = (x_1, x_2) \in R^2 : (-1)^j x_i \geq 0, i = 1, 2; j \in \{0, 1\}\}.$$

Este ortante genera un orden parcial definido de la siguiente forma

$$x \leq y \text{ si y solamente si } y - x \in \text{int}K.$$

El flujo de un sistema de ecuaciones diferenciales

$$x'(t) = f(x), \quad x \in V \subset R^2, f \in C^1, V \text{ abierto en } R^2 \quad (9)$$

preserva la relación \leq si para $x, y \in V$ y $x \leq y$, se cumple que $\phi_t(x) \leq \phi_t(y)$ para toda $t \geq 0$ donde $\phi_t(x)$ es la solución $x(t)$ de (9). Las ecuaciones diferenciales ordinarias con esta propiedad se denominan K -monótonas.

El sistema (9) se denomina cooperativo si

$$\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x) \geq 0, \quad i \neq j, \quad x \in D, \quad D \text{ convexo.}$$

Lo curioso del asunto es que un sistema cooperativo genera un sistema monótono que, además satisface la siguiente interesante propiedad.

Teorema 3. *Un sistema de ecuaciones diferenciales monótono no puede tener órbitas periódicas no triviales.*

¿Qué tiene que ver esto con el modelo de Ross-Macdonald? Primeramente observemos que buscamos soluciones en la siguiente región, subconjunto del ortante positivo K de R^2 :

$$\Omega = \{(y, v) \in R^2 : 0 \leq y, v \leq 1\},$$

en donde existe un orden parcial generado por K .

En segundo lugar, la matriz jacobiana de (8) es

$$J = \begin{pmatrix} -abmv - \mu & abm(1 - y) \\ ac(1 - v) & -acy - \delta \end{pmatrix}.$$

Obsérvese que se satisfacen las condiciones para clasificar a (8) como un sistema cooperativo. Es más, la matriz jacobiana es estable en signo, pues los signos de sus elementos no cambian para cualquier $(y, v) \in \Omega$, y simétrica en signo, pues los elementos fuera de la diagonal principal tienen el mismo signo para cualquier $(y, v) \in \Omega$. El modelo de Ross-Macdonald es entonces un sistema cooperativo y por consiguiente monótono en Ω . Aplicando el teorema 3, tenemos que no puede tener órbitas periódicas en Ω . Ahora bien, si $R_0 > 1$, el punto $(0, 0)$ es inestable (punto silla) y el punto $E_1 \in \text{int}\Omega$ existe. Aplicando el teorema de Poncaré-Bendixon obtenemos el siguiente resultado que nos indica que una vez que un brote epidémico de paludismo prospera en una población, la enfermedad se establece en ella de manera permanente.

Teorema 4. *Si $R_0 > 1$, E_0 es inestable, el punto E_1 existe y es globalmente asintóticamente estable en la región $\Omega - \{E_0\}$.*

5 Conclusiones

En este pequeño trabajo he tratado de mostrar la naturaleza multidisciplinaria de la epidemiología teórica. He intentado también mostrar algunos ejemplos de aplicación de técnicas matemáticas interesantes, cada una con profundas, importantes y útiles generalizaciones, a problemas relevantes de la epidemiología. Por supuesto que muchos de los resultados matemáticos y conceptos biológicos presentados han sido descritos de una manera muy elemental y escueta. Mi intención al hacerlo no es el de sobresimplificar y trivializar la riqueza conceptual de los problemas discutidos sino, por el contrario, la de mostrar al lector interesado, el potencial de trabajo del área. Espero haberlo logrado.

No quiero concluir todavía este trabajito sin antes mencionar que la epidemiología matemática es una de las muchas áreas de la biología en donde las matemáticas juegan un papel relevante. La ecología, la genética de poblaciones, y muchas otras disciplinas biológicas son ahora ricas en aplicaciones matemáticas en muy diversas áreas, desde procesos estocásticos hasta teoría de nudos, desde estadística espacial hasta

ecuaciones diferenciales parciales. Espero que el lector o lectora se sienta motivado a saber más sobre esta muy prometedora área de trabajo científico.

Agradecimientos. Este trabajo fue financiado por CONACYT. Agradezco a Horst Thieme por las ideas que inspiraron mi discusión sobre el modelo de Kermack y McKendrick y a Ernesto Pérez Chavela y a Lourdes Esteva por sus acertados comentarios.

Lecturas recomendadas

1. Roy M. Anderson y Robert M. May. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*. Oxford University Press, 1991.
2. Abraham Berman y Robert J. Plemmons. *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. Academic Press. New York, 1979.
3. Hans Heesterbeek. R_0 . Ph.D. thesis. Centrum voor Wiskunde en Informatica, Amsterdam, 1992.
4. W.O. Kermack y A.G. McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics-I. *Proceedings of the Royal Society* 115: 700-721, 1927.
5. Ernst Mayr. *The Growth of Biological Thought. Diversity, Evolution and Inheritance*. The Belknap Press of Harvard University, 1982.
6. Hal Smith. Systems of differential equations which generate an order preserving flow. A survey of results. *SIAM Review* 30: 87-114, 1988.