

Genealogías con estacionalidad, reproducibilidad y la pandemia de gripe

J. Math. Biol. 62 (2011) 741-762
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01274025>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

El Hadi Ait Dads

Universidad Cadi Ayyad, Laboratorio de Matemáticas y Dinámica de Poblaciones, Marrakech, Marruecos

resumen

La reproducibilidad se ha utilizado en biología de poblaciones y, en particular, en epidemiología durante varias décadas. Sin embargo, una definición adecuada para modelos con coeficientes periódicos solo se propuso hace unos años. La definición implica el radio espectral de un operador integral. Como en el estudio de modelos epidémicos estructurados en un entorno constante, es deseable explicar la importancia biológica. Mostramos en este artículo que la reproducibilidad de los modelos periódicos sigue siendo una tasa de crecimiento asintótica por generación. También insistimos en la diferencia entre esta reproducibilidad teórica para modelos periódicos y la obtenida ajustando una exponencial al comienzo de una curva epidémica.

1. Introducción

Recordemos brevemente algunas nociones sobre la reproducibilidad en un entorno constante (Diekmann y Heesterbeek, 2000). Considere una población estructurada con m "tipos" de personas infectadas. $J_i(t)$ es el número de nuevas infecciones por unidad de tiempo, en el tiempo t , de tipo i con $1 \leq i \leq m$. Esta es la incidencia, que no debe confundirse con la cantidad de personas infectadas. Definimos $J(t) = (J_1(t), \dots, J_m(t))$. Muchos modelos epidémicos conducen, después de la linealización cerca del estado estacionario sin enfermedad, a un sistema de ecuaciones de renovación.

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J(t-\tau) d\tau + H(t), \quad \forall t \geq t_0. \quad (1)$$

$H(t)$ es una función vectorial dada por las condiciones iniciales. $K(\tau)$ es una matriz cuadrada con coeficientes positivos o cero. La reproducibilidad se define como el radio espectral de la matriz de la próxima generación.

$$R_0 = \rho(\mathcal{K}), \quad \mathcal{K} = \int_0^\infty K(\tau) d\tau.$$

Se interpreta de la siguiente manera. Definimos

$$J(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad J^{(1)}(t) = H(t), \quad J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau, \quad t \geq t_0, \quad n \geq 1.$$

$J^{(n)}(t)$ es el vector de incidencias pertenecientes a la generación n en el tiempo t . $\|G^{(n)}\|$ es el tamaño de la generación n , con

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^\infty J^{(n)}(t) dt, \quad \|G^{(n)}\| = \sum_{i=1}^m |G_i^{(n)}| = \sum_{i=1}^m G_i^{(n)}. \quad (2)$$

Como (Inaba y Nishiura, 2008) han señalado, tenemos

$$G^{(n+1)} = \int_{t_0}^\infty \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau dt = \int_0^\infty K(\tau) \int_{t_0+\tau}^\infty J^{(n)}(t-\tau) dt d\tau = \mathcal{K} G^{(n)}.$$

Si la matriz \mathcal{K} es primitivo, entonces el teorema de Perron y Frobenius implica que $G^{(n)}/(R_0)^n$ converge si $n \rightarrow +\infty$ hacia un vector propio con componentes estrictamente positivos de \mathcal{K} . R_0 es la tasa de crecimiento asintótico por generación:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0.$$

En modelos epidémicos estructurados por edad, la estructura de la población no es un todo discreto sino, por ejemplo, el intervalo $(0, +\infty)$. La teoría es entonces muy similar: R_0 es el radio espectral de un operador integral de próxima generación con un núcleo $\mathcal{K}(x, y)$ y

$$G^{(n+1)}(x) = \int_0^\infty \mathcal{K}(x, y) G^{(n)}(y) dy.$$

De acuerdo con el teorema de Krein y Rutman $G^{(n)}/(R_0)^n$ converge a una función propia positiva del operador integral. R_0 sigue siendo la tasa de crecimiento asintótica por generación.

Finalmente, si la estructura de la población es discreta pero con un solo tipo ($m = 1$), se tiene $G^{(n+1)} = R_0 G^{(n)}$. En este caso particular, la reproducibilidad no es simplemente la tasa asintótica de crecimiento por generación. También es el número promedio de casos secundarios infectados por un primer caso.

En muchas aplicaciones, es más realista suponer que el entorno es periódico, por ejemplo, debido a la estacionalidad. Este es el caso de la mayoría de las enfermedades transmitidas por vectores, enfermedades transmitidas por el agua y ciertas enfermedades transmitidas por el aire, como la gripe. Muchos modelos epidémicos periódicos conducen, después de la linealización cerca del estado libre de enfermedad, a un sistema de ecuaciones integrales de la forma (1) pero con un núcleo matricial que también depende del tiempo t , periódicamente, con un período T . En el pasado, Heesterbeek y Roberts (1995) han argumentado que:

" El concepto de R_0 no tiene sentido en un entorno no autónomo ".

Grassly y Fraser (2006) pensaron que, en un entorno periódico,

" Conceptos como el número reproductivo básico R_0 ya no se aplica ".

Más recientemente, Wesley y Allen (2009) han estimado que:

" No existe un método general para calcular el número básico de reproducción, el umbral para la extinción de la enfermedad, en modelos epidémicos no autónomos ".

Bacaër y Guernaoui (2006), sin embargo, sugirieron que R_0 podría definirse como el único número real para el que existe una función vectorial continua $U(t)$, positivo, periódico con un período T , y

$$R_0 U(t) = \int_0^{\infty} K(t, \tau) U(t - \tau) d\tau \quad (3)$$

para todo t . En otras palabras, la reproducibilidad es el radio espectral del operador integral del lado derecho de (3) para el espacio de funciones continuas que son periódica con periodo T .

Varios artículos han discutido esta definición. Bacaër y Guernaoui (2006) estimaron la reproducibilidad para una epidemia de leishmaniasis y obtuvieron una fórmula analítica en un caso particular. Bacaër (2007) comparó varios métodos para calcular la reproducibilidad numéricamente, obtuvo fórmulas aproximadas cuando la amplitud de la estacionalidad es pequeña y estimó la reproducibilidad para una epidemia de chikungunya. Bacaër y Ouifki (2007) han revisado el caso donde la estacionalidad es sinusoidal, lo que lleva a una ecuación característica simple para la reproducibilidad.

Wang y Zhao (2008) estudiaron el caso particular de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, generalizaron el método de (Bacaër, 2007) utilizando la teoría de Floquet y demostraron rigurosamente algunas propiedades de reproducibilidad. Bacaër y Abdurahman (2008) han estudiado casos de resonancia, donde la reproducibilidad es muy diferente del valor obtenido al promediar los coeficientes periódicos del modelo. Thieme (2009) estudió sistemas generales periódicos en espacios ordenados de Banach. Bacaër y Gomes (2009) demostraron que la reproducibilidad todavía sirve como umbral para modelos epidémicos no lineales en un entorno periódico. Bacaër (2009) adaptó la definición a modelos periódicos en tiempo discreto.

A pesar de este trabajo, los especialistas en modelización de epidemias aún no han adoptado ampliamente la definición (3), como se puede ver con estimaciones recientes de "reproducibilidad" para la pandemia de H1N1 (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbahloul et al., 2009). Estas estimaciones se obtuvieron ajustando un exponencial al comienzo de la curva epidémica. Esto no tiene en cuenta la estacionalidad. Sin embargo, la estacionalidad es seguramente un factor importante para las epidemias de gripe (Lipsitch y Viboud, 2009).

Mostramos en este artículo que, como en el caso de poblaciones estructuradas en un entorno constante, la reproducibilidad definida por (3) se interpreta en un entorno periódico como una tasa de crecimiento asintótica por generación. Más precisamente, demostramos en la sección 2 que la generación n tiene un tamaño $\|G^{(n)}\|$ con

$$\limsup_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0. \quad (4)$$

El pequeño truco que condujo a la fórmula de recurrencia. $G^{(n+1)} = \mathcal{K} G^{(n)}$ Desafortunadamente, en un entorno constante no funciona en un entorno periódico. Por lo tanto, la prueba de (4) se basa en los resultados relativos al comportamiento asintótico de las ecuaciones de renovación periódicas obtenidas, por ejemplo, por (Jagers y Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984). Uno puede preguntarse si el límite superior en (4) todavía puede ser reemplazado por un límite simple. La Sección 3 considera un modelo epidémico particular con un solo tipo de persona infectada, donde la tasa de contacto, la probabilidad de transmisión y la velocidad de recuperación dependen del tiempo, pero no del tiempo transcurrido desde la infección: una demostración diferente muestra que el límite superior bien puede ser reemplazado por un límite simple. La Sección 4 considera el caso de modelos con tiempo discreto. La sección 5 destaca el problema de estimar la reproducibilidad para la pandemia de gripe H1N1 actual. La reproducibilidad puede no predecir el tamaño final de una epidemia. Dos apéndices reúnen algunas pruebas.

2. La tasa de crecimiento asintótico por generación

Considere una población con m diferentes tipos de personas infectadas. $P_i(t, \tau)$ es el número de personas de tipo i , en el tiempo t , que han sido infectadas por τ unidades de tiempo. $P = (P_1, \dots, P_m)$ es la solución de la ecuación diferencial parcial

$$\frac{\partial P}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial P}{\partial \tau}(t, \tau) + B(t, \tau) P(t, \tau) = 0, \quad \tau > 0, t > t_0, \quad (5)$$

con la condición inicial $P(t_0, \tau)$ y con la condición al borde

$$P(t, 0) = \int_0^{\infty} A(t, \tau) P(t, \tau) d\tau, \quad t > t_0. \quad (6)$$

Asumimos

- matrices cuadradas $A(t, \tau)$ y $B(t, \tau)$ son funciones continuas y periódicas del período T con respecto a t
- por todo $1 \leq i, j \leq m$,

$$A_{i,j}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,i}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,j}(t, \tau) \leq 0 \quad \forall i \neq j, \quad \sum_i B_{i,j}(t, \tau) \geq 0. \quad (7)$$

En otras palabras, consideramos un proceso de ramificación a varios tipos en tiempo continuo en un entorno periódico. Vamos a introducir la función matricial $\Pi(t, t', \tau)$ con

$$\Pi(t', t', \tau) = I, \quad \frac{\partial \Pi}{\partial t}(t, t', \tau) = -B(t, \tau + t - t') \Pi(t, t', \tau), \quad \forall t > t', \forall \tau \geq 0.$$

I es la matriz de identidad de tamaño m . Si por ejemplo $m = 1$,

$$\Pi(t, t', \tau) = \exp\left(-\int_0^{\tau} B(t' + s, \tau + s) ds\right).$$

Volvamos al caso general. $m \geq 1$. Definimos

$$K(t, \tau) = A(t, \tau) \Pi(t, t - \tau, 0), \quad (8)$$

que es periódico con respecto a t . Con las hipótesis (7), $\Pi(t, t', \tau)$ y $K(t, \tau)$ son matrices con coeficientes positivos o cero (Aronsson y Kellogg, 1978). Si M es una matriz cuadrada de tamaño m ,

$$\|M\| = \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |M_{i,j}|.$$

Es la norma de la matriz asociada con la norma del vector (2). Suponemos que hay constantes estrictamente positivas α , β y γ con

$$\|A(t, \tau)\| \leq \alpha, \quad \|\Pi(t, t', \tau)\| \leq \gamma e^{-\beta(t-t')}, \quad \forall t \geq t' \quad \forall \tau \geq 0. \quad (9)$$

El siguiente lema recuerda la definición del parámetro maltusiano en un entorno periódico (Coale, 1970 y 1972; Williams y Dye, 1997). Para ayudar al lector, el apéndice 1 proporciona evidencia adaptada de (Jagers y Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984; Thieme, 2009). \mathcal{P} es el espacio de funciones continuas periódicas del periodo T , $V : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$, con

$$\|V\|_\infty = \max\{\|V(t)\|; t \in \mathbb{R}\}, \quad V \in \mathcal{P}.$$

Lema 1. *Considere el operador lineal acotado*

$$L_s : V(t) \mapsto \int_0^\infty e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t - \tau) d\tau, \quad s > -\beta, \quad V \in \mathcal{P}.$$

El radio espectral de este operador lineal es $\rho(s)$. Supongamos que hay $s_0 > -\beta$ con $\rho(s_0) > 1$. Entonces hay un número único $r > -\beta$ con $\rho(r) = 1$. Llamamos a este número r el parámetro maltusiano.

El siguiente corolario recuerda la definición de R_0 y su enlace con el parámetro maltusiano r (Bacaër y Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Thieme, 2009).

Corolario 1. *Definimos $R_0 = \rho(0)$.*

- $r > 0$ Si $R_0 > 1$
- $r = 0$ Si $R_0 = 1$
- $r < 0$ Si $R_0 < 1$.

Lema 2. *Definimos $J(t) = P(t, 0)$. Entonces para $t \geq t_0$,*

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J(t - \tau) d\tau + J^{(1)}(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad (10)$$

$$J^{(1)}(t) = \int_{t-t_0}^\infty A(t, \tau) \Pi(t, t_0, \tau + t_0 - t) P(t_0, \tau + t_0 - t) d\tau, \quad (11)$$

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau, \quad (n \geq 1), \quad (12)$$

$$\|J^{(n)}(t)\| \leq (\alpha \gamma)^n e^{-\beta(t-t_0)} \frac{(t-t_0)^{n-1}}{(n-1)!} \int_0^\infty \|P(t_0, \tau)\| d\tau. \quad (13)$$

Evidencia. La ecuación de renovación (10) se obtiene aplicando el método de línea característica a (5) - (6). La desigualdad (13) es verdadera para $n = 1$ debido a (9) y (11), y se demuestra por inducción con (12).

El siguiente lema recuerda el comportamiento asintótico de las ecuaciones de renovación periódicas, estudiadas por (Coale, 1970 y 1972) y (Williams y Dye, 1997), demostradas por (Jagers y Nerman, 1985; Michel et al., 2005) si $m = 1$, y por (Thieme, 1984, p. 261) si $m \geq 1$. Thieme (1984) supone que el núcleo dado por (8) tiene un soporte compacto con respecto a τ : $K(t, \tau) = 0$ para τ lo suficientemente grande. Como esta última condición es demasiado restrictiva desde un punto de vista matemático (pero no desde un punto de vista biológico), el apéndice 2 describe una adaptación de la prueba dada por (Michel et al., 2005) al caso donde $m \geq 1$.

Lema 3. *Suponga que el valor reproductivo total en $t = t_0$ ser positivo, es decir $c > 0$ en el Lema 6 del Apéndice 2. Luego hay una función periódica estrictamente positiva $w(t)$ con*

$$\|J(t)\| \underset{t \rightarrow +\infty}{\sim} e^{rt} w(t).$$

Llegamos al teorema principal.

Teorema 1. *Definimos $G^{(n)}$ y $\|G^{(n)}\|$ como en (2). Entonces (4) es cierto.*

Evidencia. Definimos

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n}, \quad t \geq t_0, \quad R > 0.$$

La desigualdad (13) muestra que siempre es una serie convergente. La ecuación (12) y el teorema de convergencia monótono para el intercambio de una suma y una demostración integral de que

$$Z^{(R)}(t) - \frac{J^{(1)}(t)}{R} = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n+1)}(t)}{R^{n+1}} = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau.$$

$Z^{(R)}(t)$ es, por lo tanto, la solución de la ecuación de renovación periódica

$$Z^{(R)}(t) = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau + \frac{J^{(1)}(t)}{R}. \quad (14)$$

$Z^{(R)}(t)$ es la incidencia en una población donde la matriz $A(t, \tau)$ fue dividido por R . Reproducibilidad asociada al núcleo. $K(t, \tau)/R$ es obviamente R_0/R .

Supongamos primero que $R > R_0$. Tenemos entonces $R_0/R < 1$. Según el Corolario 1, el parámetro maltusiano $r^{(R)}$ asociado con (14) es estrictamente negativo. Según el Lema 3, hay una función periódica estrictamente positiva. $w^{(R)}(t)$ con $\|Z^{(R)}(t)\| \sim w^{(R)}(t) \exp(r^{(R)}t)$ Si $t \rightarrow +\infty$. $R > R_0$ implica que

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/R^n = \sum_{n \geq 1} \sum_{i=1}^m \int_{t_0}^\infty J_i^{(n)}(t) dt / R^n = \int_{t_0}^\infty \|Z^{(R)}(t)\| dt < +\infty.$$

Ahora supongamos que $R = R_0$. Según el Corolario 1, el parámetro maltusiano asociado con (14) es cero. De acuerdo con el Lema 3, $\|Z^{(R_0)}(t)\| \sim w^{(R_0)}(t)$ Si $t \rightarrow +\infty$ y $w^{(R_0)}(t)$ Es estrictamente positivo y periódico. Entonces tenemos

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/(R_0)^n = \int_{t_0}^\infty \|Z^{(R_0)}(t)\| dt = +\infty.$$

En resumen, $1/R_0$ es el radio de convergencia de la serie $\sum \|G^{(n)}\| z^n$. El teorema 1 luego resulta del teorema de Cauchy y Hadamard para estas series.

Notas

- Un elemento $V \in \mathcal{P}$ puede ser visto como un elemento del espacio dual \mathcal{P}^* . El producto de la dualidad es

$$\langle V, W \rangle = \sum_i \int_0^T V_i(t) W_i(t) dt.$$

Entonces

$$(L_s^* V)(t) = \int_0^\infty e^{-s\tau} K'(t + \tau, \tau) V(t + \tau) d\tau.$$

$K'(t, \tau)$ es la matriz que es la transposición de $K(t, \tau)$. (Jagers y Nerman, 1985) usan L_s^* para definir el parámetro maltusiano.

- La hipótesis $\rho(s_0) > 1$ en el Lema 1 excluye los casos en que demasiados componentes del núcleo de la matriz son cero. Si existiera $s_0 > -\beta$ tal que se cumpla al menos una de las siguientes dos condiciones

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq i \leq m} \sum_{j=1}^m \int_0^\infty e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t, \tau) d\tau > 1, \quad (15)$$

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m \int_0^\infty e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t + \tau, \tau) d\tau > 1, \quad (16)$$

tenemos entonces $\rho(s_0) > 1$. Definimos

- $\mathbf{1} \in \mathcal{P}$ función de la cual todos los componentes son idénticamente iguales a 1
- c_1 y c_2 los lados izquierdos de (15) y (16).

Tenemos entonces $L_{s_0} \mathbf{1} \geq c_1 \mathbf{1}$ o $L_{s_0}^* \mathbf{1} \geq c_2 \mathbf{1}$. En consecuencia, $\rho(s_0) \geq c_1 > 1$ o $\rho(s_0) \geq c_2 > 1$ (Drnovsek, 2000). La hipótesis (15) es una generalización de la hipótesis (5.2) de (Michel et al., 2005), que corresponde a $s_0 = 0$ y $m = 1$. Recuerde que incluso en la teoría de Lotka para poblaciones con un tipo en un entorno constante (Feller, 1941; Lotka, 1939), es necesaria una condición para garantizar que el lado izquierdo de la ecuación de Euler-Lotka tome un valor mayor que 1 para un cierto s

$$\int_0^\infty e^{-s\tau} K(\tau) d\tau = 1.$$

- Recordemos la fórmula del radio espectral.

$$R_0 = \lim_{n \rightarrow \infty} \|(L_0)^n\|^{1/n}.$$

Con

$$J^{(n)}(t) = 0, \quad \forall t < t_0,$$

(12) se convierte

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^\infty K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau.$$

Con la hipótesis (9), podemos considerar el lado derecho de esta ecuación como un operador lineal \tilde{L}_0 en el espacio de funciones $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ con valores vectoriales integrables, con

$$\|J^{(n)}\|_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} \|J^{(n)}(t)\| dt = \|G^{(n)}\|.$$

Tenemos entonces

$$J^{(n+1)} = \tilde{L}_0 J^{(n)} = (\tilde{L}_0)^n J^{(1)}.$$

$\|\cdot\|_1$ es la norma en el espacio de operadores lineales acotados en $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$. Entonces

$$\|G^{(n+1)}\| = \|J^{(n+1)}\|_1 \leq \|(\tilde{L}_0)^n\|_1 \|J^{(1)}\|_1.$$

El radio espectral de \tilde{L}_0 es dado por

$$\sigma(\tilde{L}_0) = \lim \|(\tilde{L}_0)^n\|_1^{1/n}.$$

Tenemos entonces

$$\limsup \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} \leq \sigma(\tilde{L}_0).$$

Incluso si pudiéramos mostrar $\sigma(\tilde{L}_0) = R_0$, solo tendríamos "la mitad" del Teorema 1. No es obvio: las funciones periódicas no están en $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$.

3. Un caso especial

En esta sección, consideramos un caso especial donde el límite superior en (4) puede ser reemplazado por un límite simple. Asumimos

- $m = 1$
- $A(t, \tau) = A(t)$ y $B(t, \tau) = B(t)$
- La condición inicial es una persona recién infectada: $P(t_0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Masa de Dirac).

Entonces tenemos

$$K(t, \tau) = A(t) \exp\left(-\int_{t-\tau}^t B(s) ds\right). \quad (17)$$

Según Bacaër y Guernaoui (2006), el radio espectral de L_0 y las funciones propias asociadas son

$$R_0 = \bar{A}/\bar{B}, \quad U(t) = c A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R_0} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right]. \quad (18)$$

c es una constante

$$\bar{A} = \frac{1}{T} \int_0^T A(t) dt, \quad \bar{B} = \frac{1}{T} \int_0^T B(t) dt.$$

Lema 4. Para $n \geq 1$ y $t > t_0$,

$$J^{(n)}(t) = \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^{n-1} \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \quad (19)$$

Evidencia. Procedemos por inducción en n . Para $n = 1$, la fórmula resulta de (11) y de la hipótesis sobre la condición inicial $P(t_0, \tau)$. Suponga que la fórmula es verdadera para n . Tenemos con (12), (17) y (19)

$$\begin{aligned} J^{(n+1)}(t) &= \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_0^{t-t_0} A(t-\tau) \left[\int_{t_0}^{t-\tau} A(s) ds\right]^{n-1} d\tau\right] \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \\ &= \frac{A(t)}{n!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \end{aligned}$$

Nota. Por supuesto, tenemos para la incidencia total

$$J(t) = \sum_{n=1}^{\infty} J^{(n)}(t) = A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

Según (Bacaër y Guernaoui, 2006), el modelo en esta sección proviene de la ecuación para el número total de personas infectadas

$$\frac{dI}{dt} = A(t) I(t) - B(t) I(t).$$

Con $I(t_0) = 1$, la solución es

$$I(t) = \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

La incidencia total es $J(t) = A(t) I(t)$.

La siguiente propiedad proporciona una estimación del tamaño de la generación n .

Proposición 1. Para $n \geq 1$, se tiene

$$(R_0)^n \frac{e^{-BT}(1 - e^{-BT})}{BT} \leq G^{(n)} \leq (R_0)^n \frac{e^{BT}(e^{BT} - 1)}{BT}.$$

Entonces tenemos

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt[n]{G^{(n)}} = R_0.$$

Evidencia. Primero, la integración por partes da

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^{\infty} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!}.$$

El método de Laplace para la estimación asintótica de integrales no parece ser directamente aplicable aquí. Sin embargo podemos escribir

$$G^{(n)} = \sum_{k=0}^{+\infty} H_k$$

con

$$\begin{aligned} H_k &= \int_{t_0+kT}^{t_0+(k+1)T} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!} \\ &= \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!} \\ &= e^{-k\bar{B}T} \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) \left[k\bar{A}T + \int_{t_0}^{t_0+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!}. \end{aligned}$$

En consecuencia,

$$e^{-k\bar{B}T} F_k \leq H_k \leq e^{-k\bar{B}T} F_{k+1}$$

con

$$F_k = \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) [k\bar{A}T]^n \frac{d\theta}{n!} = \frac{(k\bar{A}T)^n}{n!} (1 - e^{-\bar{B}T}).$$

Con $F_0 = 0$, obtenemos

$$\sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k \leq G^{(n)} \leq e^{\bar{B}T} \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k.$$

Pero

$$e^{-BT} \int_{k-1}^k e^{-\theta BT} \theta^n d\theta \leq e^{-kBT} k^n \leq e^{BT} \int_k^{k+1} e^{-\theta BT} \theta^n d\theta.$$

Con $\int_0^\infty e^{-\theta BT} \theta^n d\theta = n!/(BT)^{n+1}$, obtenemos

$$e^{-BT} \frac{n!}{(BT)^{n+1}} \leq \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-kBT} k^n \leq e^{BT} \frac{n!}{(BT)^{n+1}}.$$

La Propuesta 1 resulta de estas estimaciones.

Nota. El caso especial de esta sección tiene otra propiedad interesante, que se deduce inmediatamente de (18) y (19): para todos $t > t_0$,

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n} = \frac{A(t)}{R} \exp \left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds \right].$$

$Z^{(R)}(t)$ es una de las funciones propias $U(t)$ de (3), como en (18).

4. Modelos periódicos en tiempo discreto.

Obviamente, podemos adaptar los resultados y las pruebas de la sección 2 al caso de los modelos de población periódicos de tiempo discreto (Bacaër, 2009). $P(t)$ es un vector de tamaño ω , cuyos componentes representan tiempos diferentes desde la infección o diferentes tipos. Asumimos

- $P(t+1) = M(t)P(t)$, $\forall t \geq t_0$,
- $M(t) = A(t) + B(t)$
- $A(t+T) = A(t)$ y $B(t+T) = B(t)$
- $A_{i,j}(t) \geq 0$, $B_{i,j}(t) \geq 0$
- $\sum_i B_{i,j}(t) \leq 1$
- el radio espectral de la matriz $B(T-1)B(T-2)\dots B(0)$ es estrictamente menor que 1.

Para simplificar el comportamiento asintótico de la población, suponemos además

- la matriz $M^*(t_0) = M(t_0+T-1)M(t_0+T-2)\dots M(t_0)$ es primitivo

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 & M(T-1) \\ M(0) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & M(1) & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & M(T-2) & 0 \end{pmatrix} \quad (20)$$

Es irreducible.

Si la matriz $M^*(t_0)$ es irreducible, en particular si es primitivo, y si (20) no tiene una fila o columna nula, entonces (20) es irreducible (Berman y Plemmons, 1979, teorema 2.2.33). Definimos para $t \geq t_0$

$$\begin{aligned} K(t, 1) &= A(t), \quad K(t, \tau) = A(t)B(t-1)B(t-2)\dots B(t-\tau+1), \quad (\tau \geq 2), \\ J^{(1)}(t) &= K(t, t-t_0+1)P(t_0), \quad J^{(n+1)}(t) = \sum_{\tau=1}^{t-t_0} K(t, \tau)J^{(n)}(t-\tau), \quad (n \geq 1), \\ G^{(n)} &= \sum_{t=t_0}^{\infty} J^{(n)}(t), \quad \|G^{(n)}\| = \sum_i G_i^{(n)}. \end{aligned}$$

Me gusta (Bacaër, 2009), R_0 es el radio espectral de la matriz

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & A(1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & A(T-1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & I & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -B(1) & I & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & \ddots & \ddots & I \\ I & 0 & \dots & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

I es la matriz de identidad. Asumimos $P(t_0) \neq 0$. Podemos adaptar la prueba de la sección 2 reemplazando las integrales con sumas. R_0 es la tasa de crecimiento asintótica por generación: la fórmula (4) sigue siendo cierta.

5) R_0 y la pandemia de gripe H1N1

Uno de los modelos estacionales más simples para la pandemia de H1N1 es el modelo SIR

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S(t)I(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S(t)I(t) - bI(t), \quad \frac{dR}{dt} = bI(t) \quad (21)$$

(Bacaër y Gomes, 2009). $a(t)$ tiene un periodo $T = 1$ año. $1/b$ es la duración promedio de la infección. $S(t)$ es la fracción de personas sanas $I(t)$ la fracción de personas infectadas y $R(t)$ la fracción de personas que se han recuperado y, por lo tanto, son inmunes. Así tenemos $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ para todo t . La mortalidad se descuida en este modelo. Presentamos algunas personas infectadas para que

$$S(t_0) = 1 - \varepsilon, \quad I(t_0) = \varepsilon, \quad R(t_0) = 0.$$

Uno de los principales objetivos del modelado en epidemiología es tratar de predecir el tamaño final de la epidemia:

$$R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t).$$

En un ambiente constante (con $a(t) = a$ independiente de t), Kermack y McKendrick (1927) encontraron una relación simple entre $R_0 = a/b$ y $R(\infty)$. $R(\infty)$ es una función creciente de R_0 , independiente de t_0 , y que varía muy poco con ϵ si ϵ es lo suficientemente pequeño. De más, R_0 puede estimarse ajustando un exponencial al comienzo de la curva epidémica. La tasa de crecimiento inicial es

$$r = a - b.$$

Conocemos la duración promedio de la infección. $1/b$. Entonces podemos calcular

$$R_0 = 1 + r/b.$$

Debido a estas propiedades, R_0 se ha vuelto muy popular entre los modeladores de epidemias. Por supuesto, hay muchos factores que complican las cosas (población no homogénea, intervenciones ...), y que son responsables del hecho de que en la práctica los modelos matemáticos rara vez han predicho correctamente el tamaño final de una epidemia.

Volvamos al sistema (21) con un coeficiente periódico. Todavía podemos ajustar un exponencial al comienzo de la curva epidémica. Este es el método utilizado por (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009) para la pandemia de H1N1. Este método solo tiene sentido porque el ajuste se realiza con uno o dos meses de datos epidémicos y porque la función estacional de los contactos, de período de un año, varía poco en una escala de tiempo tan pequeña. La tasa de crecimiento es aproximadamente

$$a(t_0) - b$$

y

$$a(t_0)/b$$

es la llamada "reproducibilidad" estimada en las referencias anteriores. Como estas referencias no consideran explícitamente el efecto de la estacionalidad, algunos autores usan la notación R_0 para el número $a(t_0)/b$. Por ejemplo, (Fraser et al., 2009) encuentra un número entre 1.4 y 1.6. Para el sistema (21), en realidad tenemos

$$R_0 = \bar{a}/b.$$

\bar{a} es el promedio de $a(t)$. Si linealizamos el sistema (21) cerca del estado de equilibrio sin enfermedad ($S = 1, I = 0, R = 0$), se tiene

$$\frac{dI}{dt} = a(t)I(t) - bI(t).$$

Este es precisamente el caso considerado en la sección 3 pero con b constante.

En este punto, uno puede preguntarse cuáles son las ventajas y desventajas de insistir en $a(t_0)/b$ en lugar de reproducibilidad $R_0 = \bar{a}/b$, como se ha hecho en los estudios ya citados sobre la gripe H1N1. De un lado $a(t_0)$ tiene la ventaja de que puede estimarse fácilmente con datos epidémicos. En comparación, estimar la reproducibilidad requeriría un conocimiento a priori de $a(t_0)/\bar{a}$, sobre el cual tenemos muy poca información. Pero, por otro lado, la reproducibilidad tiene propiedades matemáticas precisas. Según Bacaër y Gomes (2009), la reproducibilidad sirve como umbral para el sistema (21) y el presente artículo muestra que es una tasa de crecimiento asintótica por generación para las ecuaciones linealizadas cerca del estado estacionario sin enfermedad.

$a(t_0)/b$ y $R_0 = \bar{a}/b$ No parece predecir bien el tamaño final de la epidemia, incluso para amplitudes estacionales relativamente pequeñas. Considere, por ejemplo, el caso donde

$$a(t) = \bar{a}(1 + e \cos(\omega t)), \quad \omega = 2\pi/T,$$

$T = 1$ año y $b = 100$ anualmente. Duración de la infección. $1/b$ Es entre 3 y 4 días. Asumimos $R_0 = \bar{a}/b = 1,5$. Este es un valor típico para la pandemia de H1N1 (Fraser et al., 2009). También asumimos $\epsilon = I(t_0) = 10^{-4}$: presentamos un caso en una población de 10,000 personas que se mezclan homogéneamente. Tenga en cuenta que la hora t del calendario se ha configurado de manera $a(t)$ alcanza su máximo cuando $t = 0$. t_0 Es el tiempo desde este máximo.

La Figura 1 muestra líneas de nivel del tamaño final de la epidemia. $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$, cuando variamos el tiempo de introducción del primer caso infectado ($0 \leq t_0 \leq T$, eje horizontal) y el nivel e de estacionalidad ($0 \leq e \leq 1$, eje vertical). Según la elección de (t_0, e) , el tamaño final oscila entre 38% y 94%. Enfátice que estos valores diferentes de $R(\infty)$ corresponde al mismo valor de R_0 . En el eje horizontal $e = 0$ (sin estacionalidad), el tamaño final $R(\infty)$ obviamente es independiente de t_0 y $R(\infty) = 58\%$. El tamaño final varía según t_0

- del 53% al 63% si $e = 5\%$
- del 48% al 67% si $e = 10\%$
- del 42% al 70% si $e = 15\%$.

Entonces, incluso las amplitudes estacionales relativamente pequeñas tienen un efecto significativo en el tamaño final de la epidemia.

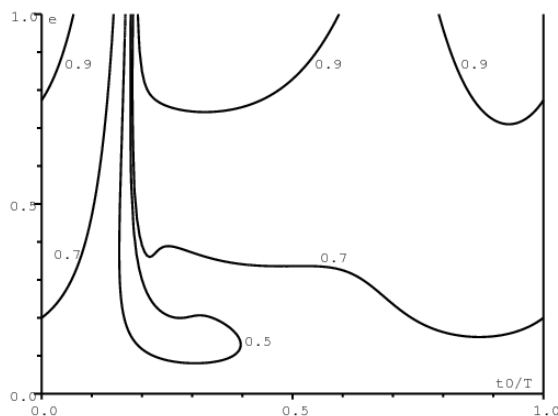


Figura 1. Líneas de contorno del tamaño final de la epidemia. $R(\infty)$ cuando el momento de la introducción del primer caso infectado (t_0 , eje horizontal) y la amplitud de la estacionalidad (e , eje vertical) varían. En toda esta figura, tenemos $R_0 = 1,5$.

La Figura 2 muestra líneas de nivel de $a(t_0)/b \in \{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$, la llamada "reproducibilidad" que se puede estimar ajustando un exponencial al comienzo de una curva epidémica. El tiempo de introducción del primer caso infectado es variado ($0 \leq t_0 \leq T$, eje horizontal) y la amplitud de la estacionalidad ($0 \leq e \leq 1$,

eje vertical) como en la Figura 1. $a(t_0)/b$ predice mal el tamaño final de la epidemia. El caso más llamativo es donde $t_0/T = 0,5$ y $e = 1$. En este caso, $a(t_0)/b = 0$ (ver Figura 2) pero $R(\infty) = 93\%$ (ver figura 1)!

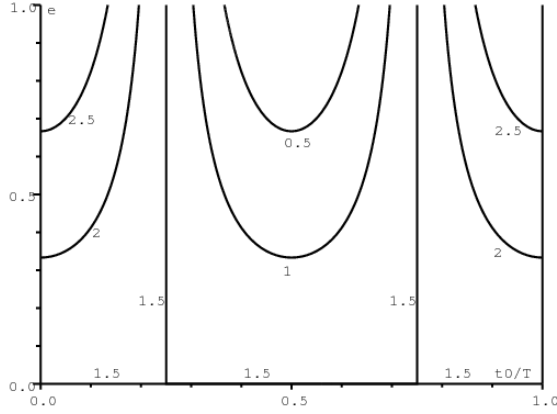


Figura 2. Líneas de nivel de $a(t_0)/b$ cuando el momento de la introducción del primer caso infectado (t_0 , eje horizontal) y la amplitud de la estacionalidad (e , eje vertical) varían.

Es difícil estimar la amplitud e de la estacionalidad para epidemias reales. (Dushoff et al., 2004) sugieren que $e = 4\%$ es suficiente para explicar la estacionalidad de la gripe. Pero su modelo endémico requiere una elección muy particular de valores de parámetros para obtener un fenómeno de resonancia. (Cauchemez et al., 2008) estiman que las vacaciones de invierno reducen la transmisión a los niños en aproximadamente un 25%, lo que sugiere que $a(t)$ Puede sufrir grandes variaciones. Shaman y Kohn (2009) encontraron recientemente una fuerte correlación entre la presión de vapor y la transmisión de la influenza en cobayas. En Suecia, la presión de vapor en el exterior varía de 5 milibares en invierno a 15 milibares en verano. La transmisión luego disminuye del 80% al 20% (Shaman y Kohn, 2009, Figura 1). Por lo tanto, se espera que valores relativamente grandes de la amplitud estacional e sean relativamente frecuentes.

Conclusión

Este artículo muestra que la reproducibilidad en un entorno periódico, definido o utilizado por (Bacaër y Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër y Ouifki (2007), Bacaër y Abdurahman, 2008; Bacaër y Gomes, 2009; Bacaër, 2009; Nakata y Kuniya, 2010; Thieme, 2009; Wang y Zhao, 2008) tienen el mismo significado biológico que en la teoría clásica en un entorno constante: es una tasa de crecimiento asintótica por generación.

La sección 5 compara R_0 con la estimación de la "reproducibilidad" que se obtiene ajustando un exponencial al comienzo de una curva epidémica. Resulta que los dos números no predicen con precisión el tamaño final de la epidemia. Estimaciones recientes de "reproducibilidad" para la pandemia de gripe H1N1 actual no han tenido en cuenta la estacionalidad, mientras que la estacionalidad es ciertamente importante para una enfermedad transmitida por el aire. Por lo tanto, las predicciones basadas en estas estimaciones y las comparaciones con pandemias anteriores deben considerarse con precaución. El problema de definir y estimar la reproducibilidad no tendría consecuencias prácticas si estas estimaciones no influyeran en las decisiones de salud pública,

Apéndice 1

Aquí hay una prueba de Lemma 1.

(i) Demostremos que el operador lineal L_s está ligado. La hipótesis (9) implica

$$\|e^{-s\tau}K(t, \tau)V(t - \tau)\| \leq \alpha\gamma e^{-(s+\beta)\tau} \|V\|_{\infty}.$$

Entonces la continuidad de la función $t \mapsto (L_s V)(t)$ resulta del teorema de convergencia dominada. $\mathcal{L}(\mathcal{P})$ es el espacio de operadores lineales acotados. Tenemos entonces

$$\|L_s\|_{\infty} \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^{\infty} e^{-s\tau} \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \frac{\alpha\gamma}{s + \beta}. \quad (22)$$

(ii) Compacidad de L_s . Como (Jagers y Nerman, 1985, p. 260) y (Bacaër, 2007) ya han señalado que utilizando la periodicidad del núcleo, un cálculo simple da

$$(L_s V)(t) = \int_0^T \hat{K}_s(t, \theta) V(\theta) d\theta, \quad 0 \leq t \leq T,$$

con

$$\hat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=0}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad 0 \leq \theta \leq t,$$

$$\hat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=1}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad t < \theta \leq T,$$

$$K_s(t, \tau) = e^{-s\tau} K(t, \tau).$$

Se tiene

$$\forall t, \quad \forall \theta \in [0, T], \quad 0 \leq \|K_s(t, t - \theta + nT)\| \leq \alpha\gamma e^{-(\beta+s)(t-\theta+nT)} \leq \alpha\gamma e^{-(\beta+s)(n-1)T}.$$

$\hat{K}_s(t, \theta)$ es por lo tanto una función continua en $\{(t, \theta) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq \theta\}$ y una función limitada en $[0, T] \times [0, T]$. $\hat{K}_s(t, \theta)$ es, por lo tanto, un núcleo "débilmente singular" y el operador integral L_s es compacto (Kress, 1999, teorema 2.22).

(iii) Monotonía de $s \mapsto \rho(s)$. Los componentes del núcleo de la matriz. $K(t, \tau)$ son positivos o cero El operador lineal L_s por lo tanto también es positivo: si $V_i \geq 0$ por todo i , lo que notamos $V \geq 0$, entonces nosotros tenemos $L_s V \geq 0$. De más, $s \leq s'$ implica que $L_s \geq L_{s'}$. $(\mathcal{P}, \|\cdot\|_{\infty})$ es un espacio de Banach y

tambi3n una red de Banach: si $|V_i| \leq |V'_i|$ por todo i , entonces nosotros tenemos $\|V\|_\infty \leq \|V'\|_\infty$. La monotonía del radio espectral para operadores positivos en redes de Banach muestra que $s \mapsto \rho(s)$ est1 disminuyendo (Burlando, 1991).

(iv) Continuidad de $s \mapsto \rho(s)$. $s \mapsto L_s$ de $(-\beta, +\infty) \rightarrow \mathcal{L}(\mathcal{P})$ es una funci3n continua porque

$$\|L_s - L_{s'}\|_\infty \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^\infty |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \alpha\gamma \int_0^\infty |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| e^{-\beta\tau} d\tau$$

y porque el lado derecho converge a 0 cuando $s' \rightarrow s$. El radio espectral es continuo sobre el espacio de operadores lineales compactos (Degla, 2008). $s \mapsto \rho(s)$ Es por lo tanto una funci3n continua.

(v) Existencia de r . Con desigualdad (22), tenemos $\|L_s\|_\infty \rightarrow 0$ Si $s \rightarrow +\infty$. Con $\rho(s) \leq \|L_s\|_\infty$, tambi3n tenemos $\rho(s) \rightarrow 0$ Si $s \rightarrow +\infty$. La continuidad de $s \mapsto \rho(s)$ y la suposici3n $\rho(s_0) > 1$ implica que hay $r \geq s_0$ con $\rho(r) = 1$.

(vi) Log-convexidad de $s \mapsto \rho(s)$. Podríamos usar el Teorema 2.5 de (Kato, 1982) para la funci3n $s \mapsto L_s$ que es "completamente mon3tono" y, por lo tanto, "sobreconvexo" (Thieme, 1998, Teorema 2.5). Sin embargo, una prueba ligeramente diferente inspirada en el caso de dimensi3n finita (Bapat y Raghavan, 1997, teorema 3.3.4) puede ser interesante. Asumimos $-\beta < s_1 < s_2$ y que $s = \lambda s_1 + (1 - \lambda)s_2$ con $0 < \lambda < 1$. Nos gustarí3a mostrar

$$\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}.$$

Gracias a la continuidad del radio espectral sobre el espacio de los operadores lineales compactos y al considerar el operador asociado con el siguiente n3cleo modificado

$$K_{i,j}^\varepsilon(t, \tau) = K_{i,j}(t, \tau) + \varepsilon e^{-\beta\tau},$$

es suficiente demostrar log-convexidad con la hip3tesis adicional de que L_s es "muy positivo": si \mathcal{C} es el cono convexo cerrado de funciones positivas en \mathcal{P} , entonces nosotros tenemos $L_s(\mathcal{C} \setminus \{0\})$ est1 incluido en el interior de \mathcal{C} . De acuerdo con la "versi3n fuerte" del teorema de Krein y Rutman (Drabek y Milota, 2007, Teorema 5.4.33), existen funciones propias estrictamente positivas $V^{(1)}(t)$ y $V^{(2)}(t)$ asociado con valores propios $\rho(s_1)$ y $\rho(s_2)$ operadores lineales L_{s_1} y L_{s_2} . Definimos

$$W_i(t) = (V_i^{(1)}(t))^\lambda (V_i^{(2)}(t))^{1-\lambda}.$$

De la versi3n discreta de la desigualdad de H3lder con $p = 1/\lambda$ y $q = 1/(1 - \lambda)$,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &= \int_0^\infty \sum_j \left[e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^\lambda \left[e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau \\ &\leq \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^\lambda \left[\sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau. \end{aligned}$$

Seg3n la desigualdad de H3lder para integrales,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &\leq \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^\lambda \\ &\quad \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^{1-\lambda} \\ &= [\rho(s_1) V_i^{(1)}(t)]^\lambda [\rho(s_2) V_i^{(2)}(t)]^{1-\lambda} = \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda} W_i(t). \end{aligned}$$

Finalmente, el teorema 2.4 de (Drnovsek, 2000) (límite superior de Collatz y Wielandt) implica que $\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}$.

(vii) Supongamos que hay $r_1 < r_2$ con $\rho(r_1) = \rho(r_2) = 1$. $s \mapsto \rho(s)$ es una funci3n convexa decreciente y (log-). Entonces tenemos $\rho(s) = 1$ para $s \geq r_1$. Esto contradice el hecho de que $\rho(s) \rightarrow 0$ Si $s \rightarrow +\infty$. Entonces hay un 3nico $r > -\beta$ con $\rho(r) = 1$. Hay dos casos:

- en el intervalo $(-\beta, +\infty)$, la funci3n est1 disminuyendo estrictamente
- durante un intervalo $(-\beta, r_0)$, la funci3n est1 disminuyendo estrictamente y $\rho(s) = 0$ Si $s \geq r_0$.

Esto prueba el Corolario 1.

Ap3ndice 2

Generalizamos la prueba de (Michel et al., 2005) para el comportamiento asint3tico de una poblaci3n de un solo tipo en un entorno peri3dico en el caso de poblaciones de varios tipos. Alternativamente, esto puede verse como una generalizaci3n de las ecuaciones diferenciales parciales de la observaci3n 6.2 de (Perthame, 2007) con respecto a poblaciones con varios tipos modelados por ecuaciones diferenciales ordinarias. $A'(t, \tau)$, $B'(t, \tau)$ y $K'(t, \tau)$ son las matrices transpuestas de $A(t, \tau)$, $B(t, \tau)$ y $K(t, \tau)$. Al generalizar el Teorema 5.1 de (Michel et al., 2005), comenzamos con el siguiente lema:

Lema Hay un solo triplete (r, N, ϕ) soluci3n de problemas de doble valor propio

$$\frac{\partial N}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial N}{\partial \tau}(t, \tau) + r N(t, \tau) + B(t, \tau) N(t, \tau) = 0, \quad \forall t, \forall \tau > 0, \quad (23)$$

$$N(t, 0) = \int_0^\infty A(t, \tau) N(t, \tau) d\tau \quad (24)$$

$$N(t + T, \tau) = N(t, \tau), \quad N(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^T \int_0^\infty N_i(t, \tau) d\tau dt = 1,$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \phi}{\partial \tau}(t, \tau) - r \phi(t, \tau) - B'(t, \tau) \phi(t, \tau) = -A'(t, \tau) \phi(t, 0), \quad (25)$$

$$\phi(t + T, \tau) = \phi(t, \tau), \quad \phi(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^\infty N_i(t, \tau) \phi_i(t, \tau) d\tau = 1.$$

Evidencia. (23) - (24) por un lado y (25) por otro lado se reducen a los problemas de valores propios duales

$$N(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K(t, \tau) N(t - \tau, 0) d\tau,$$

$$\phi(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K'(t + \tau, \tau) \phi(t + \tau, 0) d\tau,$$

cuyas propiedades resultan del apéndice 1 y el teorema de Krein y Rutman.

Tenemos el siguiente lema que generaliza la ecuación (5.11) de (Michel et al., 2005):

Lema 5. $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ Es una función convexa. Asumimos que $P(t, \tau)$ es la solución de (5) - (6). Definimos

$$\mathcal{H}(t) = \sum_i \int_0^\infty \phi_i(t, \tau) N_i(t, \tau) H\left(\frac{P_i(t, \tau)e^{-rt}}{N_i(t, \tau)}\right) d\tau. \quad (26)$$

Tenemos entonces

$$\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0, \quad \forall t.$$

Evidencia. Un cálculo tedioso, similar a los cálculos de (Michel et al., 2005) y (Perthame, 2007), da

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) - \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau, \end{aligned} \quad (27)$$

con

$$\mu_{i,j}(t, \tau) = \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)}, \quad g_j(t, \tau) = \frac{P_j(t, \tau) e^{-rt}}{N_j(t, \tau)}. \quad (28)$$

De hecho, la derivada de (26) es

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[\frac{\partial \phi_i}{\partial t} N_i + \phi_i \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \right. \\ & \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial t} - r P_i - \frac{P_i}{N_i} \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Reemplazando $\partial P_i / \partial t$, $\partial N_i / \partial t$ y $\partial \phi_i / \partial t$ por (5), (23) y (25), obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[-\frac{\partial \phi_i}{\partial \tau} + r \phi_i + \sum_j \phi_j B_{j,i} - \sum_j \phi_j(t, 0) A_{j,i} \right] N_i H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \right. \\ & - \phi_i \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + r N_i + \sum_j B_{i,j} N_j \right] H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \\ & - \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} P_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \\ & \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \frac{P_i}{N_i} \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} N_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Introducimos con (28) la notación g_j . Agrupamos las expresiones que contienen derivadas con respecto a τ en un lado, las expresiones que contienen $B_{i,j}$ por otro lado. Intercambiamos los índices i y j en las sumas que contienen los coeficientes $B_{j,i}$ y $A_{j,i}$. Obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & - \sum_i \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial \tau} \left[\phi_i N_i H(g_i) \right] d\tau - \sum_{i,j} \phi_i(t, 0) \int_0^\infty A_{i,j} N_j H(g_j) d\tau \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Al integrar la primera integral, llegamos a

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H(g_i(t, 0)) - \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j} N_j}{N_i(t, 0)} H(g_j) d\tau \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Esto lleva a (27) si tenemos en cuenta la condición en el borde (6), que muestra que

$$g_i(t, 0) = \frac{P_i(t, 0) e^{-rt}}{N_i(t, 0)} = \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)} \frac{P_j(t, \tau) e^{-rt}}{N_j(t, \tau)} d\tau.$$

Volvamos a la prueba de Lema 5. De la desigualdad de Jensen con $\int_0^\infty (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau = 1$, y de la versión discreta de esta desigualdad

$$H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) \leq \int_0^\infty H\left(\frac{\sum_j \mu_{i,j} g_j}{\sum_j \mu_{i,j}}\right) \left(\sum_j \mu_{i,j}\right) d\tau \leq \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau.$$

Entonces la primera línea en (27) es negativa. La segunda línea de (27) también es negativa porque

- el término correspondiente a $i = j$ se cancela
- para $i \neq j$, la convexidad de H implica que la expresión dentro de las llaves es positiva, mientras que $B_{i,j} \leq 0$, $\phi_i \geq 0$ y $N_j \geq 0$.

Entonces tenemos $\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0$.

Llegamos así a la generalización del Teorema 5.2 de (Michel et al., 2005).

Lema 6. *Suponemos*

- $P(t, \tau)$ es la solución de (5) - (6) con la condición inicial $P(t_0, \tau)$.
- $c = \sum_i \int_0^\infty P_i(t_0, \tau) \phi_i(t_0, \tau) d\tau$.

Tenemos entonces

$$\sum_i \int_0^\infty |P_i(t, \tau) e^{-r(t-t_0)} - c N_i(t, \tau)| \phi_i(t, \tau) d\tau \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0. \quad (29)$$

Evidencia. Tenga en cuenta que

$$e^{rt_0} P_i(t, \tau) - c N_i(t, \tau) e^{rt}$$

También es una solución de las ecuaciones lineales (5) - (6). Con la función convexa $H(x) = |x|$, aplicamos Lemma 5 a esta solución. $\mathcal{H}(t)$, el lado derecho de (29) disminuye con el tiempo t y, por lo tanto, converge a un límite ℓ . El hecho que $\ell = 0$ se demuestra con argumentos similares a los de (Michel et al., 2005, p. 1259) o (Perthame, 2007, §3.6).

Corolario. $\|P(t, 0)\| \sim c e^{r(t-t_0)} \|N(t, 0)\|$ Si $t \rightarrow +\infty$.

Referencias bibliográficas

- Aronsson G, Kellogg RB (1978) On a differential equation arising from compartmental analysis. *Math Biosci* 38 : 113–122.
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53 : 421–436.
- Bacaër N (2007) Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69 : 1067–1091.
- Bacaër N, Ouifki R (2007) Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor. *Math Biosci* 210 : 647–658.
- Bacaër N, Abdurahman X (2008) Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment. *J Math Biol* 57 : 649–673.
- Bacaër N, Gomes MGM (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull Math Biol* 71 : 1954–1966.
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71 : 1781–1792.
- Bapat RB, Raghavan TES (1997) Nonnegative matrices and applications. Cambridge University Press.
- Berman A, Plemmons RJ (1979) Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences. Academic Press, New York.
- Boëlle PY, Bernillon P, Desenclos JC (2009) A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A (H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. *Euro Surveill* 14(19) : pii = 19205.
- Burlando L (1991) Monotonicity of spectral radius for positive operators on ordered Banach spaces. *Arch Math* 56 : 49–57.
- Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, Flahault A, Ferguson NM (2008) Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature* 452(7188) : 750–754.
- Coale AJ (1970) The use of Fourier analysis to express the relation between time variations in fertility and the time sequence of births in a closed human population. *Demogr* 7 : 93–120.
- Coale AJ (1972) The Growth and Structure of Human Populations, A Mathematical Investigation. Princeton University Press, Princeton.
- Degla G (2008) An overview of semi-continuity results on the spectral radius and positivity. *J Math Anal Appl* 338 : 101–110.
- Diekmann O, Heesterbeek, JAP (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases. Wiley, Chichester.
- Drabek P, Milota J (2007) Methods of Nonlinear Analysis, Applications to Differential Equations. Birkhauser, Bale.
- Drnovsek R (2000) Bounds for the spectral radius of positive operators. *Comment Math Univ Carol* 41 : 459–467.
- Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJD (2004) Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. *Proc Nat Acad Sci* 101 : 16915–16916.
- Feller W (1941) On the integral equation of renewal theory. *Ann Math Stat* 12 : 243–267.
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al (2009) Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : early findings. *Science* 324 : 1557–1561.
- Grassly NC, Fraser C (2006) Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc R Soc B* 273 : 2541–2550.
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (1995) Threshold quantities for helminth infections. *J Math Biol* 33 : 415–434.
- Inaba H, Nishiura H (2008) The basic reproduction number of an infectious disease in a stable population : the impact of population growth rate on the eradication threshold. *Math Model Nat Phenom* 3(7) : 194–228.
- Jagers P, Nerman O (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann Prob* 13 : 254–268.
- Kato T (1982) Superconvexity of the spectral radius, and convexity of the spectral bound and the type. *Math Z* 180 : 265–273.
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115 : 700–721.
- Kress R (1999) Linear Integral Equations, 2e mid. Springer, New York.
- Lipsitch M, Viboud C (2009) Influenza seasonality : lifting the fog. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3645–3646.
- Lotka AJ (1939) Théorie analytique des associations biologiques, 2e partie. Hermann, Paris.
- Michel P, Mischler S, Perthame B (2005) General relative entropy inequality : an illustration on growth models. *J Math Pures Appl* 84 : 1235–1260.
- Munayco CV, Gomez J, Laguna-Torres VA et al (2009) Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A(H1N1)v in a southern hemisphere setting : Peru. *Euro Surveill* 14(32) pii : 19299.
- Nakata Y, Kuniya T (2010) Global dynamics of a class of SEIRS epidemic models in a periodic environment. *J Math Anal Appl* 363 : 230–237.
- Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G (2009) Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Euro Surveill* 14(22) : pii = 19227.
- Perthame B (2007) Transport Equations in Biology. Birkhäuser, Bäle.
- Pourbohloul B, Ahued A, Davoudi B et al (2009) Initial human transmission dynamics of the pandemic(H1N1) 2009 virus in North America. *Influenza Other Respi Viruses* 3(5) : 215–222.
- Shaman J, Kohn M (2009) Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3243–3248.
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integral Equ* 7 : 253–277.
- Thieme HR (1998) Remarks on resolvent positive operators and their perturbation. *Discrete Contin Dynam Syst* 4 : 73–90.
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite population structure and time-heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70 : 188–211.
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ* 20 : 699–717.
- Wesley CL, Allen LJS (2009) The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. *J Biol Dyn* 3 : 116–129.
- Williams BG, Dye C (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math Biosci* 145 : 77–88.