

El umbral epidémico de las enfermedades transmitidas por vectores con estacionalidad.

El caso de la leishmaniasis cutánea en Chichaoua en Marruecos

J. Math. Biol. 53 (2006) 421-436
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01285109>

Nicolas Bacaër

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

Souad Guernaoui

Laboratorio de ecología de animales terrestres
Facultad de Ciencias Semlalia, BP 2390 Marrakech, Marruecos

Resumen

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad transmitida por vectores transmitida a los humanos por las moscas de arena. En este artículo, desarrollamos un modelo matemático que tiene en cuenta la estacionalidad de la población de vectores y la distribución del período de latencia entre la infección y los síntomas en humanos. Los parámetros se ajustan a los datos de la provincia de Chichaoua en Marruecos. También proponemos una generalización de la definición de reproducibilidad (R_0), adecuado para entornos periódicos. Para la epidemia de Chichaoua, se estima que $R_0 \simeq 1,94$. El modelo sugiere que la epidemia terminaría si la población de vectores se dividiera por $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

1. Introducción

La leishmaniasis es un complejo de enfermedades de vectores causadas por protozoos del género *Leishmania*. El parásito se transmite a los humanos por las picaduras de moscas de arena hembra (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). La enfermedad es endémica en muchas regiones de África, América del Sur, América Central, el sur de Europa, Asia y Oriente Medio. La leishmaniasis comprende cuatro entidades principales desde un punto de vista ecoepidemiológico: la leishmaniasis visceral zoonótica o antroponótica y la leishmaniasis cutánea zoonótica o antroponótica. En formas antroponóticas, los humanos son la única fuente de infección para los vectores de moscas de arena; En los ciclos de transmisión zoonótica, los animales son reservorios que mantienen y propagan los parásitos de *Leishmania*. Aproximadamente cada año 500 000 nuevos casos humanos de leishmaniasis visceral y 1 a 1,5 millones de casos de leishmaniasis cutánea en todo el mundo (Desjeux, 2004). La leishmaniasis visceral es fatal si no se trata. La leishmaniasis cutánea generalmente cura por sí sola, pero puede dejar cicatrices desfigurantes.

Según el Ministerio de Salud Pública de Marruecos (2001), la leishmaniasis cutánea antroponótica debida a *Leishmania tropica* es una enfermedad emergente en la provincia de Chichaoua: entre principios de 2000 y finales de 2004, 1877 los casos han sido reportados oficialmente. La Figura 1 muestra la evolución mensual del número de casos reportados en la ciudad de Imintanoute, que representa aproximadamente el 80% de los casos en la provincia, entre principios de 2001 y finales de 2004. Algunos casos (43 en total) ya se observaron durante el año 2000, pero el informe mensual detallado no está disponible.

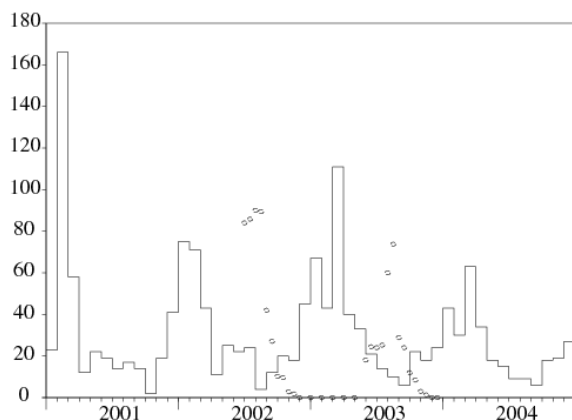


Figura 1. Eje horizontal: tiempo. Eje vertical y curva de escalera: número mensual de casos reportados de leishmaniasis cutánea en Imintanoute en la provincia de Chichaoua en Marruecos. Rondas (escala no significativa): evolución de la población de *Phlebotomus sergenti*, el vector probable (Guernaoui et al., 2005).

Un estudio de campo (Guernaoui et al., 2005) ha demostrado que las moscas de arena de la especie *Phlebotomus sergenti* son responsables de la transmisión y que la transmisión es antroponótica: no se han detectado reservorios animales como los perros. Epidemia particular. La Figura 1 también muestra estimaciones de población de *Phlebotomus sergenti* obtenidas con trampas una o dos veces al mes desde junio de 2002 hasta diciembre de 2003 (tesis doctoral de S. Guernaoui). Tenga en cuenta que la población de vectores cae a cero entre diciembre y mayo. Esto se debe al ciclo de vida particular de las moscas de arena en esta región: durante estos meses, solo los huevos y las larvas sobreviven escondidos en el suelo. Cuando la temperatura aumenta al comienzo de cada verano, las larvas se convierten en adultos que vuelan. La metamorfosis se detiene cuando reaparece la temporada de frío.

El objetivo de este trabajo es desarrollar un modelo matemático de esta epidemia, estimar ciertos parámetros del ciclo de transmisión y estimar el umbral epidemiológico, señaló R_0 , que mide el esfuerzo requerido para detener la epidemia. Es interesante observar que este estudio en particular nos ha llevado a una nueva definición general de reproducibilidad en un entorno periódico.

(Bensalah et al., 1994; Burattini et al., 1998; Chaves y Hernández, 2004; Hasibeder et al., 1992; Kerr et al., 1997; Rabinovich y Feliciangeli, 2004) ya han desarrollado varios modelos matemáticos para la leishmaniasis. Solo (Bensalah et al., 1994) simula una población de vectores fluctuantes pero sin análisis matemático y sin datos de campo.

Para nuestro modelo, insistimos en dos puntos. Primero, hay fluctuaciones estacionales muy marcadas en la población de vectores; Los modelos más simples se obtienen suponiendo que la población de vectores es periódica con un período igual a un año. En segundo lugar, hay un retraso de varios meses entre la infección, que tiene lugar en verano u otoño, cuando la población de vectores no es cero, y la aparición de casos sintomáticos, que es más alta en invierno y primavera. (ver figura 1).

Los primeros modelos matemáticos para enfermedades transmitidas por vectores se remontan a Ronald Ross (1911), quien estudió la malaria. Nuestro modelo es, en cierto modo, una extensión del "segundo" modelo de Ross, según el nombre de Lotka (1923). La población de vectores se comparte entre vectores sanos e infectados. Los humanos se comparten entre sanos, infectados e inmunes. Además, se supone que la población de vectores fluctúa periódicamente. (Anderson y May, 1991, p. 404) ha estudiado numéricamente la influencia de la estacionalidad en las enfermedades transmitidas por vectores; (Heesterbeek y Roberts, 1995a y 1995b) y (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 148) dan resultados matemáticos en relación con la teoría de Floquet para ecuaciones diferenciales periódicas. Nota en (Heesterbeek y Roberts, 1995b, §2. 3) que la definición del umbral epidémico que supuestamente reemplaza la reproducibilidad, cuando la población de vectores es periódica, es un poco extraña: en el caso particular donde la población de vectores es constante, es el radio espectral de una matriz similar (en el sentido de la teoría de matrices) pero no igual a la matriz de la próxima generación. Además, este trabajo no contiene un retraso entre la infección y los síntomas en humanos que no sea un retraso distribuido exponencialmente. Vemos en la Figura 1 que un retraso fijo daría un mal ajuste a los datos para la epidemia de leishmaniasis cutánea en Imintanoute, ya que la población de vectores no es cero durante seis meses al año, pero los casos en humanos ocurren durante todo el año. del año. Un retraso distribuido es necesario. Los primeros modelos en epidemiología con un retraso distribuido se remontan a Kermack y McKendrick (1927) e involucran ecuaciones diferenciales parciales. Pocos estudios combinan estos retrasos distribuidos con una influencia periódica en el contexto de la epidemiología: este es el caso con (Williams y Dye, 1997), pero la discusión se centra principalmente en distribuciones exponenciales. Sin embargo, varios trabajos discuten distribuciones generales en otros dominios de dinámica de poblaciones: Coale (1972) usa series de Fourier para estudiar los nacimientos periódicos en modelos demográficos lineales en tiempo continuo; Thieme (1984) estudia las ecuaciones integrales de Volterra con núcleo periódico en un marco abstracto con una aplicación a poblaciones de plantas; (Jagers y Nerman, 1985) estudia los procesos de ramificación en un entorno periódico; (Anita et al., 1998) estudia la cosecha óptima de una población estructurada por edad con fertilidad periódica. Thieme (1984) proporciona la justificación teórica para el estudio de nuestro modelo linealizado.

En resumen, desde el punto de vista general de la dinámica de la población, nuestra contribución es hacer más explícita la definición del umbral epidémico para las enfermedades transmitidas por vectores con una población periódica de vectores. La definición parece nueva incluso en el caso en que el período de incubación se distribuye exponencialmente para que el modelo se reduzca a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Además damos un algoritmo para el cálculo de R_0 en el caso general Desde el punto de vista de la epidemiología, nuestra contribución es estimar ciertos parámetros en la transmisión de la leishmaniasis cutánea durante una epidemia en Marruecos: el tiempo entre infección y síntomas se estima mediante una distribución Gamma de promedio 6 mes y desviación estándar 1,5meses finalmente llegamos a la estimación $R_0 \simeq 1,94$. El modelo sugiere que la epidemia terminaría si la población de vectores se dividiera por $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

El resumen del artículo es el siguiente. La sección 2 presenta el sistema de ecuaciones diferenciales utilizado para modelar la epidemia. La sección 3 analiza el modelo, en particular la estabilidad del estado sin infección. La sección 4 presenta una simulación con parámetros ajustados a los datos epidémicos de la ciudad de Imintanoute. Luego estimamos el umbral epidémico R_0 para esta epidemia particular La sección 5 presenta una definición general de reproducibilidad R_0 en un entorno periódico y discute su vínculo con trabajos anteriores.

2. El modelo

Sean

- $s(t)$: número de moscas de arena sanas en el tiempo t ;
- $i(t)$: número de moscas de arena infectadas;
- $S(t)$: número de humanos sanos;
- $I(t, \tau)$: humanos infectados en el tiempo t estructurados por el tiempo τ desde la infección;
- $R(t)$: número de humanos inmunizados.

Para simplificar el modelo, no tenemos en cuenta el período de tiempo durante el cual los humanos o los vectores están infectados pero aún no son infecciosos. El grupo de humanos "inmunes" contiene tanto a personas cuyos síntomas han aparecido recientemente y se han cubierto con tejido para que ya no puedan transmitir la enfermedad, como a personas cuyas cicatrices se han curado y que están inmune Los casos reportados son personas que entran en el estado R . Se supone que las cicatrices se cubren tan pronto como aparecen; obviamente es una simplificación de la situación real. El número total de humanos infectados es $I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$. Vamos a presentar las notaciones

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$: población humana total;
- $p(t) = s(t) + i(t)$: población total de moscas de arena;
- $\Lambda(t)$: tasa de aparición de moscas de arena;
- μ : mortalidad de la mosca de arena;
- β : frecuencia de picaduras de moscas de arena;
- $\alpha(\tau)$: tasa de avance de la infección de inmunidad en humanos;
- γ : tasa de pérdida de inmunidad;
- π : probabilidad de transmisión de leishmaniasis cutánea de una mosca de arena a un humano durante una picadura;
- $\hat{\pi}$: probabilidad de transmisión de leishmaniasis cutánea de un humano a un flebótomo durante una picadura.

El modelo consta de las siguientes ecuaciones:

$$s'(t) = \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, \quad (1)$$

$$i'(t) = \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t),$$

$$S'(t) = -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), \quad (2)$$

con condiciones iniciales $s(0)$, $i(0)$, $S(0)$, $I(0, \tau)$ y $R(0)$. Tenga en cuenta que $p(t) = s(t) + i(t)$ comprobar $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ y que $P = S(t) + I(t) + R(t)$ De hecho es constante. Si $f(\tau)$ es la distribución de probabilidad del tiempo transcurrido desde la infección hasta los síntomas en humanos y si $g(\tau)$ es la probabilidad de no haber desarrollado síntomas τ unidades de tiempo después de la infección, luego

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (3)$$

Entonces $\alpha(\tau) = f(\tau)/[1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$.

3. Análisis

Suponemos que $\Lambda(t)$ es una función periódica de período T . Entonces el sistema (1) - (2) tiene una solución periódica sin enfermedad dada por $s(t) = p(t)$, $i(t) = 0$, $S(t) = P$ y $I(t) = R(t) = 0$ donde $p(t)$ es la única solución periódica de $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. Su estabilidad se estudia linealizando el sistema. Se tiene

$$\begin{aligned} \tilde{i}'(t) &= \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t), \\ \tilde{I}(t, 0) &= \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau), \end{aligned}$$

con la condición inicial $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ y $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$. Este sistema incluye tanto una ecuación diferencial lineal ordinaria como una ecuación diferencial lineal parcial. Para hacer la discusión más simétrica, introduzcamos $i(t, \tau)$ donde τ es el tiempo transcurrido desde la infección en moscas de arena y el vector de columna $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$. Entonces

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau, \end{aligned}$$

con $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$. Entonces

$$\begin{aligned} J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{t-\tau}^t \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau. \end{aligned}$$

Con la notación $u(t) = J(t, 0)$, la ecuación anterior es de la forma

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (4)$$

donde $A(t, \tau)$ es T -periódico en t y $\bar{u}(t)$ es una función dada. Tenga en cuenta que el coeficiente $A_{i,j}(t, \tau)$ en la línea i y la columna j de la matriz $A(t, \tau)$ es la expectativa del número de individuos tipo i (los vectores son de tipo 1, los humanos de tipo 2) que un tipo individual infectado j infecta por unidad de tiempo en el tiempo t si estaba infectado en ese momento $t - \tau$.

Todas las funciones continuas T -periódico con valores en \mathbb{R}^2 se nota \mathcal{E} ; provisto de la norma supremum, es un espacio de Banach. Thieme (1984) estudió el comportamiento asintótico de ecuaciones como (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ donde λ^* es un número real y $v \in \mathcal{E}$ es una función positiva, no idénticamente cero y tal que

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (5)$$

Específicamente, hay un número real único λ^* para lo cual podemos encontrar $v \in \mathcal{E}$ que es positivo y no idénticamente cero (Thieme, 1984; Jagers y Nerman, 1985).

Definamos R_0 como el radio espectral del operador lineal que $w \in \mathcal{E}$ combina la función $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$ también en \mathcal{E} . Recordemos que el operador lineal es positivo, R_0 se caracteriza por la existencia de $w \in \mathcal{E}$ positivo y no idénticamente cero, como

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (6)$$

Entonces R_0 tiene las propiedades de un umbral epidémico: $\lambda^* > 0$ si $R_0 > 1$, mientras que $\lambda^* < 0$ si $R_0 < 1$.

De hecho, para cualquier número real λ , definamos

$$\begin{aligned} \mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} &\longrightarrow \mathcal{E} \\ v &\longmapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right). \end{aligned}$$

El radio espectral de \mathcal{A}_λ se nota R_λ . Tenga en cuenta que esta definición coincide bien cuando $\lambda = 0$ con el de R_0 . También tenga en cuenta que para todo λ , el operador lineal \mathcal{A}_λ es positivo. De más, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ implica que $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. Las propiedades del radio espectral implican que la función $\lambda \mapsto R_\lambda$ de \mathbb{R} dentro \mathbb{R} está disminuyendo. Pero $R_{\lambda^*} = 1$ de acuerdo con la ecuación (5). Entonces si $R_0 > 1$, entonces $\lambda^* > 0$. Y si $R_0 < 1$, entonces $\lambda^* < 0$.

Tenga en cuenta que si $p(t)$ es una constante p , entonces $A(t, \tau)$ no depende de t . En este caso, considere la función constante $w(t)$ igual a un vector propio positivo de la matriz positiva $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. Vemos que R_0 es el radio espectral de esta matriz, llamada matriz de la próxima generación (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 74). Más específicamente, obtenemos

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (7)$$

donde vemos el producto del número promedio de humanos infectados con una mosca de arena infectada $\frac{\beta\pi}{\mu}$ con el número promedio de moscas de arena infectadas por un humano infectado $\frac{\beta\pi p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$.

Si $p(t)$ no es constante pero T -periódico, vamos a escribir $w = (w_1, w_2)$. Entonces (6) está escrito

$$\begin{aligned} \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau &= R_0 w_1(t) \\ \beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu\tau} w_1(t - \tau) d\tau &= R_0 w_2(t). \end{aligned}$$

Insertemos la segunda ecuación en la primera. Podemos ver que sir_0 es tal que hay una función T -periódico positivo y no idénticamente cero $w_1(t)$ quien revisa

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu\sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (8)$$

entonces

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times r_0}. \quad (9)$$

La fórmula (9) generaliza la fórmula clásica (7) para enfermedades de vectores con una población periódica de vectores estacionales. Tenga en cuenta que r_0 es una función complicada de $p(t)$, $g(x)$ y μ . Obviamente r_0 es una función decreciente de μ . Si de lo contrario $p(t)$ es reemplazado por $\varepsilon p(t)$, entonces r_0 es reemplazado por εr_0 . Entonces, la conclusión clásica de que la enfermedad del vector puede erradicarse si la población del vector se divide por $(R_0)^2$, que es válido a priori solo para una población constante de vectores, sigue siendo cierto si la población de vectores es periódica, siempre que la definición de R_0 presentado arriba.

Para evitar confusiones, recuerde que algunos autores llaman R_0 que hay aquí $(R_0)^2$. (Heesterbeek y Roberts, 1995b, § 2.1) discute brevemente este punto.

4. Simulación y estimación de R_0

Vamos a estimar los parámetros del modelo. La población total de Imintanoute es de alrededor 5 000 habitantes. Sin embargo, ciertas partes de la ciudad se ven más afectadas que otras porque las moscas de arena prefieren lugares donde pueden poner sus huevos, por ejemplo, cerca de vertederos de basura. Solo hay un grupo homogéneo en nuestro modelo. Una forma de abordar este problema es considerar que la población P , que inicialmente es saludable, es desconocida pero con la restricción $P \leq 5 000$, y debe determinarse al ajustar la curva epidémica a los datos.

La esperanza de vida $1/\mu$ de una mosca de arena adulta es, según el conocimiento actual, de unos 10 días. Entonces elegimos $\mu = 3$ por mes.

Los datos en la Figura 1 muestran las fluctuaciones estacionales de la población de vectores dentro de una constante multiplicativa entre junio de 2002 y diciembre de 2003. Tomamos como base para la población periódica de nuestro modelo los datos entre enero y diciembre de 2003. Por supuesto, la población de vectores no era estrictamente la misma entre junio y diciembre de 2002 que entre junio y diciembre de 2003, ya que la temperatura mensual promedio, por ejemplo, puede ser un poco diferente de un año a otro. Definamos

- p_{\max} : el número máximo de moscas de arena en un año,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$.

Suponemos que la tasa de emergencia por mes de moscas de arena $\bar{\Lambda}(t)$ es una función de escalera, el ancho de los escalones es igual al tiempo entre dos observaciones de la población de flebotomos. Puede ajustar fácilmente las alturas de los pasos para que $\bar{p}'(t)$ dado por $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ coincide con los datos (ver Figura 2a y Figura 2b). Más específicamente, si $\theta_k < \theta_{k+1}$ son dos momentos sucesivos de observación, entonces

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (10)$$

en el intervalo (θ_k, θ_{k+1}) . Esta elección resulta ser compatible con los datos en el sentido que encontramos $\bar{\Lambda} \geq 0$ en cada intervalo, excepto, por supuesto, en el último intervalo al final de la temporada de transmisión, para lo cual $\bar{p}(\theta_k) > 0$ y $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ para lo cual tomamos $\bar{\Lambda}(t) = 0$.

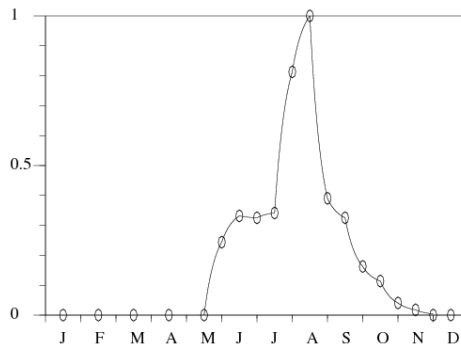
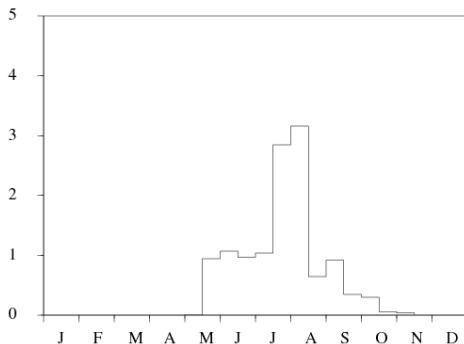


Figura 2. (a): tasa de aparición de moscas de arena $\bar{\Lambda}(t)$. (b): población de flebotomos $\bar{p}(t)$. La línea se calcula usando $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. Los puntos representan los datos de (Guernaoui et al., 2005).

Supongamos que $t = 0$, digamos a principios de 2000, un humano importa la infección a la población sana. En este momento, la población de vectores es cero. La condición inicial es: $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = P - 1$, $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Dirac masa en $\tau = 0$) y $R(0) = 0$.

Determinar $\alpha(\tau)$. Suponemos que la distribución de probabilidad $f(\tau)$ del tiempo transcurrido entre la infección y los síntomas en humanos es una distribución Gamma:

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu).$$

Para cálculos numéricos, tenga en cuenta que

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

si $\tau \rightarrow +\infty$.

Considere el sistema (1) - (2). Divida las dos primeras ecuaciones por p_{\max} . Vemos que

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (11)$$

$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (12)$$

$\bar{\Lambda}(t)$ y μ son conocidos. Los únicos parámetros desconocidos son: P , el producto $\beta \hat{\pi}$, el producto $\beta \pi p_{\max}$, γ y los dos parámetros a y ν quien define $\alpha(\tau)$. Recuerde que para la distribución Gamma, ν/a es el promedio y $\sqrt{\nu}/a$ desviación estándar

El sistema (11) - (12) fue simulado con diferentes valores de parámetros. Obtenemos un buen ajuste al número de casos reportados cada mes entre enero de 2001 y diciembre de 2004, es decir, a los datos de la Figura 1, con $P = 800$, $\beta \hat{\pi} = 1,1$ por mes, $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$ por mes, $1/\gamma = 1,2$ año $\nu/a = 6$ meses y $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ meses (ver Figura 3).

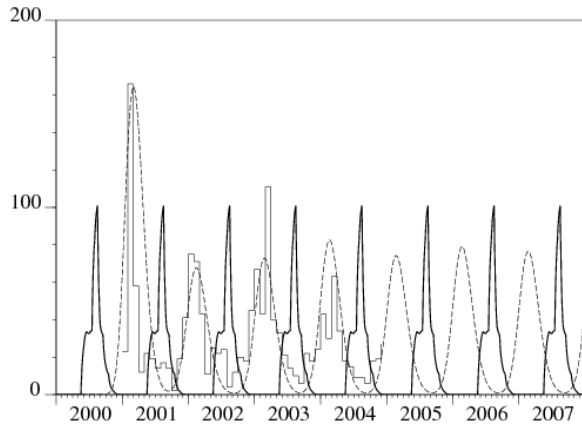


Figura 3. Número mensual de casos nuevos de leishmaniasis cutánea calculados con el modelo (línea de puntos) y número de casos informados (función de escalera). También mostramos la población de flebotomos (en negra, escala arbitraria).

Usando estos valores de parámetros, podemos calcular numéricamente R_0 , definido en la sección anterior. Primero, para simplificar la ecuación (8), usamos el cambio de variable $\theta = \tau + \sigma$ para obtener

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) e^{\mu\tau} \int_\tau^\infty e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

Nos integramos por partes y notamos que el término integrado desaparece. Venimos a

$$p(t) \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

donde ponemos

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (14)$$

Ya que $w_1(t)$ es T -periódico, vemos que

$$\begin{aligned}
\int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t - \theta) w_1(\theta) d\theta \\
&= \int_0^t h(t - \theta) w_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^\infty \int_0^T h(t + (n+1)T - \theta) w_1(\theta) d\theta \\
&= \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta,
\end{aligned}$$

donde ponemos

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^\infty h(\tau + nT). \quad (15)$$

Entonces el problema del valor propio (13) es equivalente a

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t),$$

que se puede abordar fácilmente ya que solo involucra los valores de $w_1(t)$ en el intervalo $(0, T)$. De hecho, tomemos un entero N que es grande. Vamos a tomar $t_i = (i - 1)T/N$ para $i = 1 \dots N$. Definamos \bar{p}_0 , el radio espectral del problema del valor propio de la matriz

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i - t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i - t_j + T) W_j \right\} = \bar{p}_0 W_i, \quad (16)$$

cual es de la forma $\mathcal{A}W = \bar{p}_0 W$ donde \mathcal{A} es una matriz de tamaño $N \times N$ con coeficientes positivos o cero y $W = (W_1, \dots, W_N)$. Consideremos la relación (9) entre R_0 y r_0 . Concluimos que

$$\sqrt{(\beta \hat{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{p}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Estimado R_0 . N es el número de puntos que discretizan el intervalo $(0, T)$, que representa un año.

N	25	50	100	200	400
R_0	1,901	1,926	1,938	1,940	1,940

En la práctica, calculamos los términos de (16) a partir del siguiente material:

- Para la población de vectores estándar $\bar{p}(t_i)$, la ecuación $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ y la suposición de que $\bar{\Lambda}(t)$ es una función de escalera dada por la fórmula (10) implica que $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu$ si $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$. Recordemos que $\bar{p}(t)$ se muestra en la Figura 2 (b).
- Para la función $H(\tau)$, la suma (15) se trunca, manteniendo solo los dos primeros términos. Tomar más de dos términos en la suma no cambia ninguno de los números en la Tabla 1. Para la función $h(\tau)$, que se usa para calcular $H(\tau)$, usamos las ecuaciones (3) y (14) y una integración por partes para obtener la forma más práctica $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma] / \mu$.
- El radio espectral \bar{p}_0 se calcula utilizando un software matemático digital como Scilab (www.scilab.org).

Finalmente parece que $R_0 \simeq 1,94$. Podríamos detener la epidemia si la población de vectores se redujera en un factor $(R_0)^2 \simeq 3,76$. Hemos verificado numéricamente que una simulación del sistema (11) - (12) de ecuaciones diferenciales parciales con el producto $\beta \pi p_{\max}$ dividido por 3,7 todavía da una epidemia, mientras que no hay epidemia si este producto se divide por 3,9. Si en lugar de utilizar el método algo complicado de esta sección, hubiéramos utilizado como fórmula aproximada (7) con el símbolo p reemplazado por el promedio de $p(t)$ fluctuante, habríamos obtenido $R_0 \simeq 2,76$, que sobreestima el esfuerzo requerido para detener la epidemia.

Actualmente no existe una droga o vacuna profiláctica que pueda usarse para prevenir la leishmaniasis. Los sitios de incubación de moscas de arena son generalmente desconocidos. Los esfuerzos de control que se centran solo en etapas inmaduras generalmente no son factibles (Feliciageli, 2004). Por lo tanto, el control de la leishmaniasis se basa en las medidas tomadas para reducir la densidad de las moscas de arena. Una reducción como esta se puede lograr mediante el uso de insecticidas. Pero la provincia de Chichaoua es una región rural pobre y esta solución probablemente requiere demasiado dinero y esfuerzo en comparación con los recursos locales. Sin embargo, su posición geográfica, a medio camino entre dos importantes zonas turísticas de Marruecos, Marrakech y Agadir, sin duda justificaría una intervención de este tipo de

5. Generalización y otras posibles aplicaciones.

La definición de reproducibilidad R_0 presentado en este trabajo se generaliza de la siguiente manera. Suponemos que $A(t, \tau)$ es una función de matriz de tamaño $n \times n$ con coeficientes positivos o cero y continuo. $A_{i,j}(t, \tau)$ representa la expectativa del número de individuos tipo i infectado por unidad de tiempo en el tiempo t por un tipo individual j infectado en el momento $t - \tau$. Suponemos que $A(t + T, \tau) = A(t, \tau)$ por todo τ y que $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty$ por todo t . Con hipótesis de positividad adecuadas para la función matricial $A(t, \tau)$, hay un solo número real R_0 tal que hay una función vectorial positiva, no idénticamente cero, continua y T -periódico $w(t)$ tal que

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

Además, si $\bar{u}(t)$ es una función vectorial dada y $u(t)$ tal que

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (17)$$

entonces $u(t) \sim e^{\lambda t} v(t)$ si $t \rightarrow +\infty$ donde $v(t)$ es una función vectorial positiva y T -periódico como

$$\int_0^{\infty} e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (18)$$

Finalmente $\lambda^* > 0$ si $R_0 > 1$ y $\lambda^* < 0$ si $R_0 < 1$. Esta definición de R_0 También se puede utilizar en otros campos de la dinámica de la población, por ejemplo, la demografía donde el verbo "dar a luz" reemplaza al verbo "infectar".

Si $A(t, \tau)$ no depende de t , es decir, si $A(t, \tau) = A(\tau)$, entonces vemos tomando por $w(t)$ un vector propio de la matriz $\int_0^{\infty} A(\tau) d\tau$ eso R_0 es el radio espectral de esta matriz. Por otro lado, λ^* es el único número real para el cual el radio espectral de la matriz $\int_0^{\infty} e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$ es igual a 1. Cualquier vector propio de esta matriz asociado con el valor propio 1 se puede elegir para $v(t)$, para que compruebe (18).

Hay otro caso especial donde la reproducibilidad R_0 fácil de calcular, es decir, el caso donde $n = 1$ y

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (19)$$

con funciones $p(t)$ y $\phi(t)$ que son T -periódico. De hecho, el problema del valor propio está escrito

$$p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (20)$$

Al derivar esta ecuación e integrar por partes, obtenemos

$$\begin{aligned} R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau + p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t - \tau) d\tau \\ &\quad + p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^{\infty} \phi(t - \tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau \\ &\quad - p(t) \left[e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) \right]_0^{\infty} \\ &\quad + p(t) \int_0^{\infty} e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t) \end{aligned}$$

Esta ecuación también está escrita.

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

lo que cabe en

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (21)$$

donde K es una constante positiva. La función $w(t)$ así obtenido es T -periódico si $w(t + T) = w(t)$ por todo t . Pero las funciones $p(t)$ y $\phi(t)$ están T -periódico. La condición se verifica si y solo si

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (22)$$

Por el contrario, la función $w(t)$ dado por (21) con R_0 dado por (22) verifica la ecuación (20). La fórmula (22) aparece en (Ma y Ma, 2006, § 3.1) para un modelo de epidemia SIR con una tasa de contacto periódica y mortalidad; El análisis de su estabilidad lineal toma la forma (17) con $A(t, \tau)$ de la forma (19). Pero los autores dudan en llamar R_0 el lado derecho de (22), lo llaman \mathcal{R} , porque no tienen una definición general de R_0 . Esta expresión solo aparece al final de su análisis.

El mismo cálculo (derivación, integración por partes, etc.) a partir de (18) muestra que

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

Esta función es T -periódico si y solo si

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (23)$$

El umbral epidémico ($R_0 > 1$ donde $\lambda^* > 0$) en este caso solo depende de los valores medios de $p(t)$ y $\phi(t)$. En el caso aún más particular donde $\phi(t)$ es constante, la fórmula (23) es el resultado "demostrado" en (Williams y Dye, 1997) usando series de Fourier y series divergentes.

También deberíamos mencionar que la estabilidad lineal del modelo epidémico SEIR con una tasa de contacto periódica (Ma y Ma, 2006, § 2) se puede poner en forma (17) con una matriz $A(t, \tau)$ de tamaño 2×2 similar a la de la Sección 3. Como en este artículo, uno no puede esperar una fórmula explícita para R_0 pero las estimaciones numéricas son posibles.

Desde la perspectiva de la aplicación, la definición de R_0 que proponemos podría usarse para estimar el riesgo de enfermedades transmitidas por vectores que aparecen en áreas no infectadas previamente, siempre que haya información suficiente sobre la población de vectores y la enfermedad. Se ha convertido en un tema muy popular en epidemiología porque muchas personas piensan que el clima se está calentando y que las enfermedades tropicales del "Sur" podrían aparecer o reaparecer en el "Norte". Se menciona en particular el proyecto EDEN, " *Enfermedades emergentes en un entorno europeo cambiante* " (www.eden-fp6project.net).

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. A. Laamrani Elidrissi (Departamento de Enfermedades Parasitarias, Ministerio de Salud Pública, Rabat, Marruecos) por los datos sobre los casos reportados de leishmaniasis cutánea. Parte de este trabajo se realizó mientras el primer autor visitaba el Laboratorio de Procesos Estocásticos

y Sistemas Dinámicos en la Universidad Cadi Ayyad en Marrakech, Marruecos. También agradecemos a un periodista anónimo por señalar las referencias (Williams y Dye, 1997; Ma y Ma, 2006), que nos ayudaron con la sección 5.

Referencias

- Anderson R. M., May R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford.
- Anita S., Iannelli M., Kim M. Y., Park E. J. (1998) Optimal harvesting for periodic age – dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648 – 1666.
- Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismail R. (1994) Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* 71, 431–438.
- Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. (1998) Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* 6, 337–356.
- Chaves L. F., Hernandez M. J. (2004) Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* 92, 245–252.
- Coale A. J. (1972) *The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis : current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 305–318.
- Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester
- Feliciangeli M. D. (2004) Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* 18, 71–80.
- Guernaoui S., Boumezzough A., Pesson B., Pichon G. (2005) Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. *J. Med. Entomol.* 42, 697–701.
- Hasibeder G., Dye C., Carpenter J. (1992) Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology* 105, 43–53.
- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995a) Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* 33, 415–434.
- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995b) Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* 3, 779–787.
- Jagers P., Nerman O. (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kerr S. F., Grant W. E., Dronen Jr N. O. (1997) A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* 98, 187–197.
- Lotka A. J. (1923) Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* 3, 1–121.
- Kermack W. O., McKendrick A. G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* 115, 700–721.
- Ma J., Ma Z. (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Ministère de la Santé Publique du Maroc (2001) *Etat d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires*. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- Rabinovich J. E., Feliciangeli M. D. (2004) Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 373–382.
- Ross R. (1911) *The Prevention of Malaria*. John Murray, London.
- Thieme H. R. (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J. Integral Equations* 7, 253–277.
- Williams B. G., Dye C. (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math. Biosci.* 145, 77–88.