

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 Semailia
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 en entornos periódicos. Para la epidemia de Chichaoua, se estima que $R_0 \simeq 1,94$. La epidemia se detendría si la población de vectores se dividiera por el cuadrado de este número: $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

1. Introducción

La leishmaniasis es un complejo de enfermedades transmitidas por 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: leishmaniasis visceral zoonótica o antroponótica y 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 parásitos. Hay aproximadamente 500,000 nuevos casos humanos de leishmaniasis visceral y 1-1.5 millones de casos de leishmaniasis cutánea en todo el mundo cada año (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 2000, pero el informe mensual detallado no está disponible.

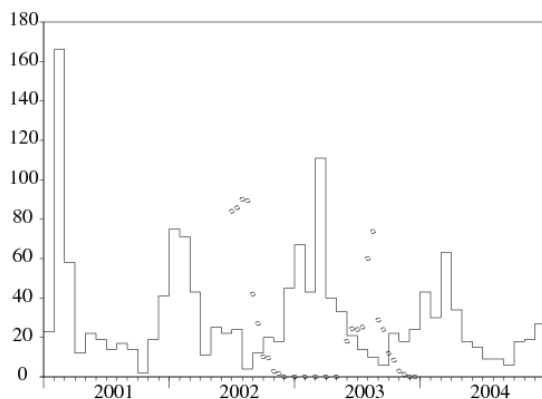


Figura 1. Eje horizontal: tiempo. Eje vertical y curva de escalera: número mensual de casos reportados de leishmaniasis cutánea en Imintanoute en la provincia de Chichaoua en Marruecos. Rondas (escala no significativa): evolución de la población de *Phlebotomus sergenti*, el vector probable (Guernaoui 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 perros para esta epidemia particular. La Figura 1 también muestra estimaciones de población de *Phlebotomus sergenti* obtenido 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 la reproducibilidad, que mide el esfuerzo necesario 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 el inicio de los casos sintomáticos, que es mayor en invierno y primavera. Ver figura 1.

Los primeros modelos matemáticos para las enfermedades transmitidas por vectores se remontan a Ronald Ross (1911), quien estudió la malaria. Nuestro modelo es en cierto modo una extensión de su segundo modelo (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. En (Heesterbeek y Roberts, 1995b, §2.3), 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, la definición 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 de la epidemia de leishmaniasis cutánea en Imintanoute. La población de vectores no es cero durante seis meses al año. Pero los casos humanos se encuentran durante todo el 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 influencia periódica en el contexto de la epidemiología. Este es el caso con (Williams y Dye, 1997). Pero la discusión es principalmente sobre distribuciones exponenciales. Sin embargo, varios trabajos discuten distribuciones generales en otras áreas de la dinámica de la población:

- Coale (1972) utiliza series de Fourier para estudiar los nacimientos periódicos en modelos demográficos lineales de 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) estudian 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 de modo que el modelo se reduce a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Además, se proporciona un algoritmo para calcular la reproducibilidad 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 la infección y los síntomas se estima mediante una distribución Gamma con un promedio de 6 meses y una desviación estándar de 1.5 meses. $R_0 \simeq 1,94$. El modelo sugiere que la epidemia terminaría si la población de vectores se dividiera por el cuadrado de este número: $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

El plan 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 de la situación sin infección. La sección 4 presenta una simulación con parámetros ajustados a los datos epidémicos de la ciudad de Imintanoute. Luego se estima el umbral epidémico para esta epidemia particular. La Sección 5 presenta una definición general de reproducibilidad en un entorno periódico y discute su vínculo con el trabajo anterior.

2. El modelo

Definimos

- $s(t)$: 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 ambos

- personas cuyos síntomas han aparecido recientemente y han sido cubiertos con tejido; ya no pueden transmitir la enfermedad,
- personas cuyas cicatrices se han curado y que son inmunes.

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 con 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 flebotomo 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 $R(0)$. $p(t) = s(t) + i(t)$ es solución de

$$p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

$P = S(t) + I(t) + R(t)$ De hecho es constante. $f(\tau)$ es la distribución de probabilidad del tiempo transcurrido desde la infección hasta los síntomas en humanos. $g(\tau)$ es la probabilidad de no haber desarrollado síntomas τ unidades de tiempo después de la infección. Tenemos entonces

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

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

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 $I(t) = R(t) = 0$. $p(t)$ es la única solución periódica de $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. La 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 parcial lineal. Para hacer la discusión más simétrica, definimos

- $i(t, \tau)$, τ es el tiempo transcurrido desde la infección en moscas de arena,
- el vector de columna $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$.

Tenemos 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 $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$. Así tenemos

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

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

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

$A(t, \tau)$ es una función periódica del período T con respecto a t . $\bar{u}(t)$ es una función dada. El coeficiente $A_{i,j}(t, \tau)$ en la línea i y columna j de la matriz $A(t, \tau)$ es la expectativa del número de individuos de tipo i (los vectores son de tipo 1, humanos de tipo 2) que un individuo infectado de tipo j infectará por unidad de tiempo en el tiempo t si ha sido infectado en ese momento $t - \tau$.

\mathcal{E} es el conjunto de funciones continuas periódicas del período T con valores en \mathbb{R}^2 . Equipado con el estándar supremum, es un espacio de Banach. Thieme (1984) estudió el comportamiento asintótico de ecuaciones como (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$. 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} . Este operador lineal es positivo. R_0 se caracteriza por la existencia de $w \in \mathcal{E}$ positivo y no idénticamente cero con

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

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 , definimos

$$\mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} \rightarrow \mathcal{E}$$

$$v \mapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right).$$

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 . Para todos 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 $\lambda \mapsto R_\lambda$ de $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ Es una función decreciente. Pero $R_{\lambda^*} = 1$ de acuerdo con la ecuación (5). Entonces tenemos $\lambda^* > 0$ Si $R_0 > 1$ y $\lambda^* < 0$ Si $R_0 < 1$.

Si la función $p(t)$ 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 $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. R_0 es el radio espectral de esta matriz, llamada matriz de la próxima generación (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 74). Más específicamente, obtenemos

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

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 la función $p(t)$ no es constante sino periódico, escribamos $w = (w_1, w_2)$. Entonces (6) está escrito

$$\frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau = R_0 w_1(t)$$

$$\beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu\tau} w_1(t - \tau) d\tau = R_0 w_2(t).$$

Insertemos la segunda ecuación en la primera. Si el numero r_0 y una función periódica positiva del período T , no idénticamente cero $w_1(t)$ son soluciones de

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

tenemos 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 . Visiblemente, r_0 es una función decreciente de μ . Si la función $p(t)$ es reemplazado por $\varepsilon p(t)$, entonces r_0 es reemplazado por εr_0 . Entonces, la conclusión clásica de que una enfermedad vectorial puede erradicarse si la población de vectores se divide por el cuadrado de reproducibilidad, que solo es válido a priori para una población constante de vectores, sigue siendo cierta si la población de vectores es periódico.

Algunos autores usan la notación R_0 por lo que aquí es $(R_0)^2$. (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 de 5000 habitantes. Sin embargo, ciertas partes de la ciudad están 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 $P \leq 5000$, 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 de la Figura 1 muestran las fluctuaciones estacionales en la población de vectores dentro de una constante multiplicativa entre junio de 2002 y diciembre de 2003. Los datos entre enero y diciembre de 2003 se toman como base para la población periódica de nuestro modelo. no fue estrictamente igual entre junio y diciembre de 2002 que entre junio y diciembre de 2003. La temperatura mensual promedio, por ejemplo, puede ser un poco diferente de un año a otro. Definimos

- 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. Ajustamos fácilmente las alturas de los escalones para que $\bar{p}(t)$ dada por $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ coincide con los datos Ver Figura 2a y Figura 2b. Más precisamente, durante dos momentos sucesivos de observación. $\theta_k < \theta_{k+1}$,

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

Esta opción resulta ser compatible con los datos porque tenemos $\bar{\Lambda} \geq 0$ 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 $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ y para lo cual tomamos $\bar{\Lambda}(t) = 0$.

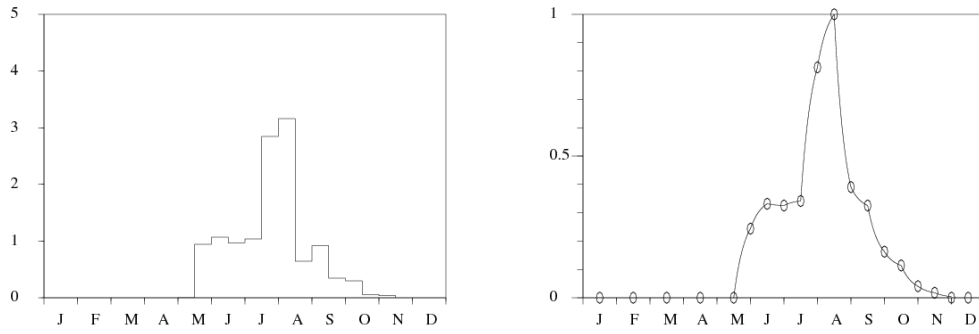


Figura 2. (a): tasa de aparición de moscas de arena $\bar{\Lambda}(t)$. (b): población de flebótomos $\bar{p}(t)$ con $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. Los puntos representan los datos de (Guernaoui et al., 2005).

Suponemos que en el tiempo $t=0$, a principios de 2000, un ser 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 $R(0) = 0$.

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

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}, \quad \tau \rightarrow +\infty.$$

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

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

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

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

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

$\bar{\Lambda}(t)$ 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 $\sqrt{\nu}/a$ la desviación estándar.

El sistema (11) - (12) ha sido 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).

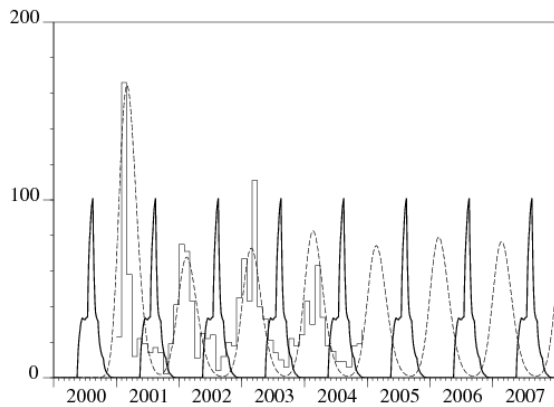


Figura 3. Número mensual de casos nuevos de leishmaniasis cutánea calculados con el modelo (línea de puntos) y número de casos informados (función de escalera). También se muestra la población de moscas de arena (en negra, escala arbitraria).

Usando estos valores de parámetros, la reproducibilidad, definida en la sección anterior, puede calcularse numéricamente. Primero, para simplificar la ecuación (8), usamos el cambio de variable $\theta = \tau + \sigma$. Se tiene

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

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

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

con

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

$w_1(t)$ es una función periódica de período T . Entonces tenemos

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

con

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

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

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

Esta ecuación solo involucra los valores de $w_1(t)$ en el intervalo $(0, T)$. Tomamos un entero N que es grande. Se toma $t_i = (i-1)T/N$, $i = 1 \dots N$. Definimos $\bar{\rho}_0$, el radio espectral del problema del valor propio de la matriz

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

Este problema es de la forma $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$. \mathcal{A} es una matriz de tamaño 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

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

Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Reproducibilidad estimada.
 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

$$\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu, \quad \theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}.$$

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 $h(\tau)$, usamos las ecuaciones (3) y (14) y una integración por partes para obtener la forma más práctica

$$h(\tau) = \frac{1}{\mu} \left[e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma \right].$$

- El radio espectral $\bar{\rho}_0$ 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 al cuadrado de este número: $(R_0)^2 \simeq 3,76$. Hemos verificado numéricamente que una simulación del sistema (11) - (12) de ecuaciones diferenciales parciales todavía da una epidemia si $\beta \pi p_{\max}$ se divide por 3.7. 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 la función $p(t)$ hubiéramos obtenido $R_0 \simeq 2,76$. Habríamos sobreestimado 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 eclosión de las 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. Se puede lograr una reducción como esta usando 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 presentada en este trabajo se generaliza de la siguiente manera. Suponemos que $A(t, \tau)$ es una matriz de tamaño n con coeficientes positivos o cero, que es una función continua. $A_{i,j}(t, \tau)$ representa la expectativa del número de individuos tipo i infectados por unidad de tiempo en el tiempo t por un individuo tipo j infectado en el tiempo $t - \tau$. Suponemos que

$$A(t + T, \tau) = A(t, \tau), \quad \int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty \quad \forall t.$$

Con hipótesis de positividad adecuadas para la función matricial $A(t, \tau)$, hay un solo número real R_0 tal que haya una función vectorial continua positiva, no idénticamente cero, periódica del período T , notada $w(t)$, con

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

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

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

tenemos entonces

$$u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t), \quad t \rightarrow +\infty.$$

$v(t)$ es una función vectorial positiva y periódica del período T con

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

Finalmente, $\lambda^* > 0$ Si $R_0 > 1$ y $\lambda^* < 0$ Si $R_0 < 1$. Esta definición de reproducibilidad 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 tenemos $A(t, \tau) = A(\tau)$, entonces tomamos por $w(t)$ un vector propio de la matriz $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. R_0 es, por lo tanto, el radio espectral de esta matriz. Por otro lado, λ^* es el único número real para el que el radio espectral de la siguiente matriz es igual a 1

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau.$$

Se puede elegir cualquier vector propio de esta matriz asociado con el valor propio 1 para $v(t)$, por lo que esta es una solución de (18).

Hay otro caso especial donde la reproducibilidad se calcula fácilmente. Este es 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 periódica con periodo T . 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 integrarla 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.

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

Entonces tenemos

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

K es una constante positiva. $w(t)$ es una función periódica si $w(t + T) = w(t)$ para todo t . Pero las funciones $p(t)$ y $\phi(t)$ son periódicos $w(t + T) = w(t)$ 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, (21) con (22) es una solución a 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 usar notación R_0 para el lado derecho de (22). Ellos utilizan \bar{R} , porque no tienen una definición general de reproducibilidad. 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 periódica 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 ($R_0 > 1$ o $\lambda^* > 0$) depende en este caso solo de los valores promedio de los coeficientes. 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 similar al de la sección 3. Como en este artículo, no se puede esperar una fórmula explícita para la reproducibilidad, pero son posibles las estimaciones numéricas.

Desde el punto de vista de la aplicación, la definición de reproducibilidad que proponemos podría usarse para estimar el riesgo de enfermedades transmitidas por vectores que aparecen en regiones previamente no infectadas. Se necesita suficiente información 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).

Gracias

Damos las gracias al Dr. A. Laamrani Elidrissi (Departamento de Enfermedades Parasitarias, Ministerio de Salud Pública, Rabat, Marruecos) por los datos relativos a los casos notificados 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 bibliográficas

- 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.