

Sobre el tamaño final de las epidemias con estacionalidad

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93413 Bondy, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal
Centro de Matemáticas y Aplicaciones Fundamentales, Universidad de Lisboa, Portugal

Resumen

Primero estudiamos un sistema SIR de ecuaciones diferenciales con coeficientes periódicos que describe una epidemia en un entorno estacional. A diferencia de un entorno constante, el tamaño final de la epidemia puede no ser una función creciente de la reproducibilidad \mathcal{R}_0 . Además, pueden ocurrir grandes epidemias incluso si $\mathcal{R}_0 < 1$. Pero como en un entorno constante, el tamaño final de la epidemia converge a 0 si $\mathcal{R}_0 < 1$ y si la fracción inicial de personas infectadas converge a 0. El tamaño final de la epidemia es mayor que la fracción $1 - 1/\mathcal{R}_0$ de la población inicial no inmune si $\mathcal{R}_0 > 1$. En resumen, la reproducibilidad conserva la propiedad de umbral clásica, pero muchas otras propiedades ya no son ciertas en un entorno estacional. Estos resultados teóricos deben tenerse en cuenta al analizar los datos de enfermedades emergentes transmitidas por vectores (virus del Nilo Occidental, dengue, chikungunya) o transmitidas por el aire (SARS, influenza pandémica). Todas estas enfermedades están influenciadas por la estacionalidad.

1. Introducción

Considere el siguiente sistema SIR, que describe una epidemia:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t)SI - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I. \quad (1)$$

Tasa de contacto $\beta(t)$ y la tasa de curación $\gamma(t)$ son continuos, positivos y τ -periódico. Aquí

- $S(t)$ es la fracción saludable de la población
- $I(t)$ es la fracción que está infectada
- $R(t)$ Es la fracción que se ha recuperado de la infección y es inmune.

Entonces $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Considere la condición inicial

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

con $i > 0$, $r \geq 0$ y $i + r < 1$. Tenga en cuenta que los casos triviales $i = 0$ y $i + r = 1$ están excluidos y que el caso especial donde $r = 0$ corresponde a una enfermedad emergente para la cual la población no tiene inmunidad. Si

$$R^* = \lim_{t \rightarrow +\infty} R(t),$$

entonces $R^* - r$ es el tamaño final de la epidemia R^* depende de las funciones $\beta(t)$ y $\gamma(t)$ y parámetros t_0 , i y r . Para enfatizar esta dependencia, podemos escribir $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$. El sistema (1) con $\beta(t)$ El γ periódico y constante puede usarse para enfermedades virales como la gripe y el SARS, que se transmiten por aire y que se propagan en una escala de tiempo rápida en relación con los procesos demográficos y el período de inmunidad.

Si $\beta(t)$ y $\gamma(t)$ son constantes, (1) es el "sistema simplificado de Kermack y McKendrick" (1927) (Thieme, 2003). En este caso, hay una fórmula implícita para R^*

$$(1 - R^*) \exp\left[\mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r}\right] = 1 - i - r, \quad (3)$$

donde $\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$ es "reproducibilidad". Se sigue que R^* es una función creciente de \mathcal{R}_0 , independiente de t_0 y una función creciente de i . Todas estas propiedades son algo intuitivas. Si $\mathcal{R}_0 < 1$ y $i \rightarrow 0$, entonces $R^* \rightarrow r$. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ entonces

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0),$$

como se verifica fácilmente al estudiar el lado izquierdo de (3); ver también (Thieme, 2003, Teorema 18.6). R^* converge si $i \rightarrow 0$ hacia un límite positivo si $\mathcal{R}_0 > 1$. En el caso de una enfermedad emergente donde $r = 0$, este límite puede identificarse con seroprevalencia después del final de la epidemia. Entonces (3) da una estimación de \mathcal{R}_0 . Esto proporciona una estimación de la cobertura de vacuna necesaria para prevenir una epidemia de la misma enfermedad en otras regiones con características similares. (Bacaër y Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer y Ouifki, 2007; Wang y Zhao, 2008; Bacaër, 2009) han estudiado el problema de definir la reproducibilidad de los sistemas periódicos. En resumen, tenemos para el sistema (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1 - r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

De hecho, linealizando (1) cerca del equilibrio sin enfermedad ($S = 1 - r, I = 0, R = r$), se ve que

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1 - r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$ obviamente es el umbral para esta simple ecuación lineal periódica. Pero también podemos mostrar que \mathcal{R}_0 es el radio espectral del operador integral de próxima generación sobre el espacio de funciones continuas periódicas

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t - x) dx,$$

donde $K(t, x) = \beta(t)(1 - r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$ es la tasa de producción de casos secundarios en el momento t por una persona infectada en ese momento $t - x$ (Bacaër y Guernaoui, 2006, §5). Este punto de vista está cerca de la definición "habitual" de reproducibilidad en un entorno constante como el número promedio de casos secundarios producidos por un caso inicial. Pero la estacionalidad introduce un nivel de complejidad similar al de los modelos epidémicos estructurados por edad, para los cuales la reproducibilidad es el radio espectral de un operador integral (Diekmann y Heesterbeek, 2000). También es fácil ver que la reproducibilidad es el único número real positivo para el cual el siguiente sistema lineal periódico tiene un multiplicador de Floquet dominante igual a 1:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

Ver (Bacaër, 2007, §3.4) y (Wang y Zhao, 2008). \mathcal{R}_0 también aparece en el análisis de los procesos periódicos de nacimiento y muerte (Bacaër, 2007, §5.2). Tenga en cuenta que llamamos reproducibilidad a lo que algunos autores llamarían reproducibilidad efectiva. Ellos mantendrían \mathcal{R}_0 para el cociente $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$. En todos los casos, la reproducibilidad no depende de la condición inicial.

En la sección 2, comenzamos estudiando qué propiedades del sistema simplificado de Kermack y McKendrick siguen siendo ciertas en el caso periódico. Resulta que R^* puede no ser una función creciente de reproducibilidad, que es una función periódica del instante inicial, y que puede no ser una función creciente de i . La primera y la tercera de estas observaciones son algo contradictorias. La primera observación implica que puede ser imposible estimar la reproducibilidad de los datos de seroprevalencia. Las simulaciones también muestran que pueden ocurrir grandes epidemias incluso cuando $\mathcal{R}_0 < 1$. Esto ocurre si la enfermedad se introduce durante un período favorable, si la fracción inicial de personas infectadas no es demasiado pequeña, si la estacionalidad es suficientemente marcada y si el período promedio de infección es corto en comparación con una temporada. La epidemia de chikungunya de 2007 en Italia fue quizás tal caso (ECDC, 2009). No debe concluirse que la reproducibilidad $e_s > 1$ simplemente por la observación de un pico epidémico y se debe prestar atención a la forma en que se define la reproducibilidad si la estacionalidad es importante. Las simulaciones también muestran que el tamaño final de la epidemia puede ser muy sensible a pequeños cambios en la reproducibilidad. Esto puede explicar por qué es tan difícil predecir el futuro de una epidemia influenciada por la estacionalidad. Esto se notó durante la epidemia de chikungunya en 2005 y 2006 en Reunión.

Mostramos en la Sección 3 que, como en el sistema simplificado de Kermack y McKendrick, $\mathcal{R}_0 = 1$ es un umbral para el sistema no lineal periódico (1). Mostramos más precisamente eso

- si $\mathcal{R}_0 < 1$ y $i \rightarrow 0$, entonces $R^* - r \rightarrow 0$.
- si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ para $0 < i < 1 - r$.

Tenga en cuenta que en caso de que $\mathcal{R}_0 > 1$, se tiene $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$. Entonces, la epidemia divide la población inicial no inmune por un número mayor que \mathcal{R}_0 . En cierto sentido, es como la teoría clásica de la vacunación para sistemas con coeficientes constantes (Anderson y May, 1991). Se han demostrado o pueden demostrarse teoremas de umbral similares para diversas generalizaciones del sistema simplificado de Kermack y McKendrick (1927) (Thieme, 2003; Diekmann y Heesterbeek, 2000; Anderson y May, 1991; Ma y Earn, 2006; Arino et al., 2007). Pero nuestro método de demostración será diferente porque no podemos encontrar una ecuación para el tamaño final similar a (3) cuando el sistema tiene coeficientes periódicos. También mostramos en la Sección 3 que el teorema del umbral sigue siendo válido para un sistema periódico SEIR

y para un sistema periódico que describe una enfermedad transmitida por vectores. La reproducibilidad se define y calcula cada vez como en (Bacaër, 2007, §3.4); ver también (Wang y Zhao, 2008).

2. Simulaciones numéricas.

Para que sea simple y debido al interés actual en la influenza pandémica, utilizamos el sistema RIS periódico, aunque la discusión también se extenderá a una enfermedad transmitida por vectores, la chikungunya. Podemos comprobar que observaciones cualitativas similares siguen siendo válidas para el sistema del §3.3. Consideremos por lo tanto (1) con, por ejemplo, $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$ donde $\tau = 1$ representa la estacionalidad y no se puede cambiar. Suponemos en esta sección que $r = 0$, como con una enfermedad emergente, y estamos estudiando cómo R^* depende de otros parámetros: $\bar{\beta}$, ε , γ , t_0 y i .

La figura 1a muestra que el tamaño final de la epidemia R^* puede no crecer con reproducibilidad $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$. Los valores de los parámetros son $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ semana = $1/52$ año $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-3}$, y tomamos dos valores para $\bar{\beta}$ que corresponden a $\mathcal{R}_0 = 2$ y $\mathcal{R}_0 = 2,5$. Con el mayor valor reproductivo, la epidemia tiene lugar durante la temporada desfavorable. $0,5 < t/\tau < 1$, cuando $\beta(t)$ Está por debajo del promedio. Cuando llega la temporada favorable ($1 < t/\tau < 1,5$), el suministro de personas sanas ya está en marcha, por lo que no se produce una nueva epidemia. Para el valor reproductivo más pequeño, el suministro de personas sanas no se ha iniciado lo suficiente, se está produciendo una segunda ola epidémica y el tamaño final de la epidemia es mayor. Esta última situación es precisamente lo que sucedió en 2005 y 2006 en Reunión, una pequeña isla en el Océano Índico que es un territorio francés de ultramar. Un primer pico pequeño ocurrió en mayo de 2005, justo antes del inicio del invierno del sur. La epidemia ha pasado el invierno a un nivel bajo. Un segundo pico epidémico mucho mayor ocurrió a principios del verano siguiente en enero de 2006 e infectó a unas 250,000 personas, o un tercio de la población de la isla. Finalmente, tenga en cuenta que si el tamaño final de la epidemia no es una función de reproducción reproductora monótona, entonces es imposible estimar la reproducibilidad a partir de los datos de seroprevalencia. Sin embargo, mostraremos en la sección 3 que $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Por lo tanto, sabemos al menos que $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R^*)$, que proporciona un límite superior para la reproducibilidad.

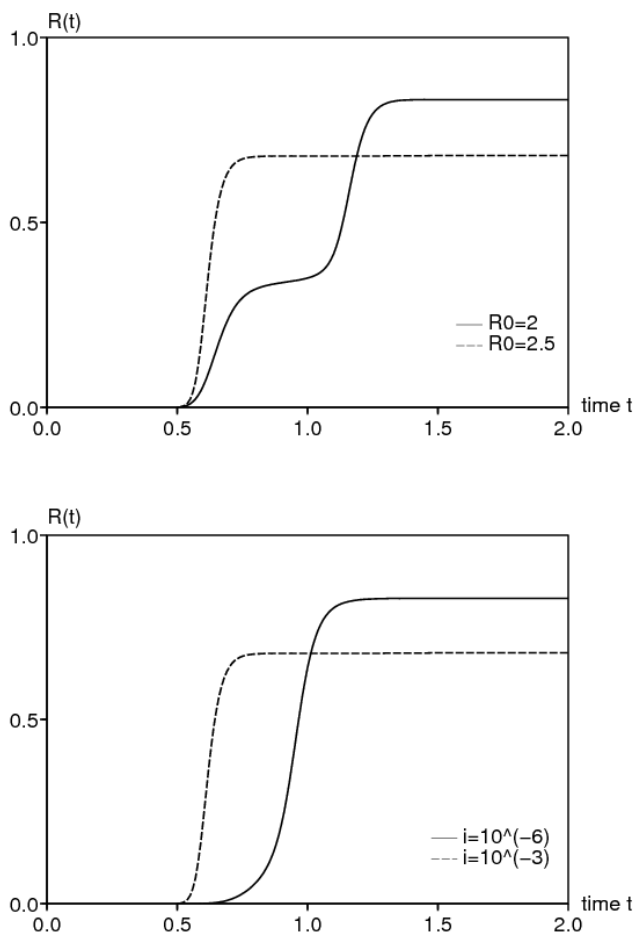


Figura 1. El tamaño final de la epidemia puede no aumentar: a) con reproducibilidad \mathcal{R}_0 ; b) con la fracción inicial i de personas infectadas.

Asimismo, la Figura 1b muestra que el tamaño final de la epidemia puede no aumentar con la fracción inicial i de personas infectadas. Los valores de los parámetros son $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ año $t_0/\tau = 0,5$, $\mathcal{R}_0 = 2,5$ (que determina $\bar{\beta}$), y tomamos

cualquiera $i = 10^{-6}$ cualquiera $i = 10^{-3}$. De nuevo, $i = 10^{-6}$ reduce el número de personas sanas más lentamente durante la temporada desfavorable.

La Figura 2a muestra que son posibles grandes epidemias incluso si $\mathcal{R}_0 < 1$. Los valores de los parámetros son $\mathcal{R}_0 = 0,9$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ año $t_0/\tau = 0$ y $i = 10^{-3}$. El hecho que $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$ pero $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$ da una indicación de lo que está sucediendo; más generalmente, (1) muestra que $dI/dt < 0$ si $\beta(t)/\gamma(t) < 1$. La epidemia ocurre durante la temporada favorable y simplemente se detiene cuando llega el período desfavorable. El hecho de que la fracción inicial de personas infectadas no es demasiado pequeña ($i = 10^{-3}$) también juega un papel importante. De hecho, el teorema del umbral con $r = 0$ muestra que $R^* \rightarrow 0$ si $i \rightarrow 0$ y $\mathcal{R}_0 < 1$. De estas observaciones deducimos que debemos tener cuidado antes de afirmar que $\mathcal{R}_0 > 1$ tan pronto como se observe un pico epidémico. En el verano de 2007, una pequeña epidemia de chikungunya ocurrió cerca de Rávena en Italia. El verano es la mejor temporada para los mosquitos en esta región y la epidemia probablemente nunca podría haber pasado durante el invierno. En nuestra opinión, las estimaciones de reproducibilidad, todas muy superiores a 1, presentadas durante la reunión sobre modelado de chikungunya en el Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades (ECDC, 2009) deben considerarse con cautela. El problema proviene esencialmente de la definición de reproducibilidad y los supuestos del modelo. Un modelo que asume un ambiente constante similar a las condiciones del verano no puede explicar por qué la epidemia se detiene en el otoño; seguramente no es adecuado cuando el

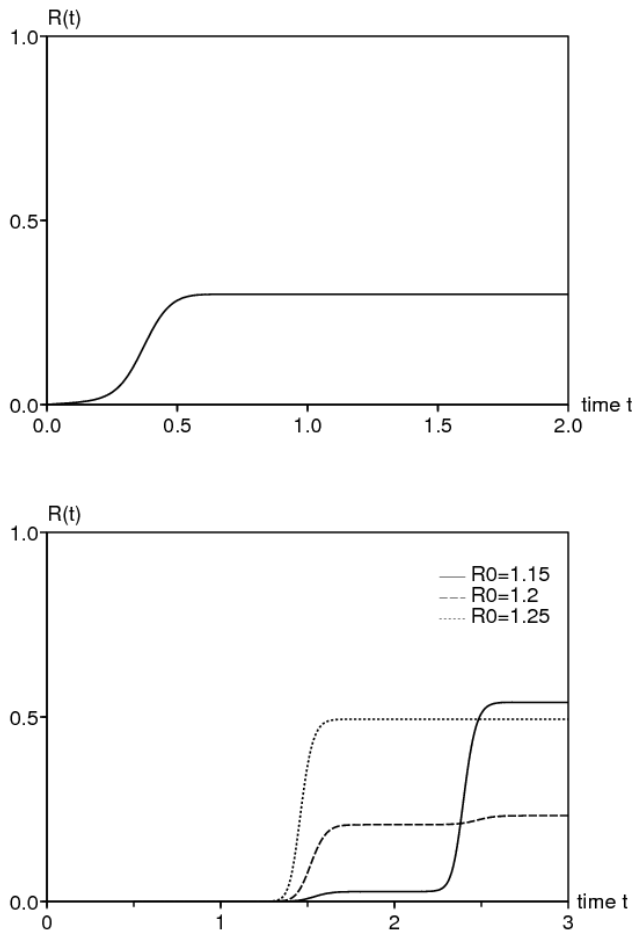


Figura 2. (a) Pueden ocurrir grandes epidemias incluso si $\mathcal{R}_0 < 1$. (b) R^* Puede ser muy sensible a pequeñas variaciones en la reproducibilidad.

La Figura 2b muestra que el tamaño final de la epidemia puede ser muy sensible a pequeñas variaciones en la reproducibilidad. Los valores de los parámetros son $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ año $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-6}$, mientras que la reproducibilidad toma uno de tres valores: 1.15 (línea continua), 1.2 (discontinua) y 1.25 (línea punteada). Obtenemos $R^* \simeq 54\%$ si $\mathcal{R}_0 = 1,15$, $R^* \simeq 23\%$ si $\mathcal{R}_0 = 1,2$ y $R^* \simeq 50\%$ si $\mathcal{R}_0 = 1,25$. En la práctica, no es posible distinguir valores tan cercanos de reproducibilidad. Sin embargo, el tamaño final de la epidemia correspondiente varía en un factor de 2. En sistemas con coeficientes periódicos como (1), predecir el tamaño final de la epidemia parece muy difícil. Quizás sea una respuesta a las críticas dirigidas contra los epidemiólogos que siguieron la epidemia de chikungunya en Reunión. Aunque una red de vigilancia ha seguido cuidadosamente la epidemia desde su inicio en abril de 2005, los epidemiólogos no han podido predecir el pico principal que ocurrió en enero y febrero de 2006. La población se ha sometido a presión del Instituto Francés de Vigilancia de la Salud Pública, responsable del monitoreo de enfermedades en Francia y sus territorios de ultramar. Nuestras simulaciones sugieren que esta presión puede no haber sido justificada. En cierto modo, los pronósticos de epidemia más allá de unas pocas semanas en un entorno estacional son quizás tan inciertos como los pronósticos del tiempo más allá de unos pocos días. El análisis de enfermedades endémicas en un entorno estacional, vinculado al caos, es una dificultad diferente de la estudiada aquí.

Para la figura 2b, elegimos $i = 10^{-6}$. En la práctica, es difícil estimar la fracción inicial i de personas infectadas. El problema es que el sistema SIR supone contactos homogéneos. Si una epidemia comienza en una ciudad a partir de un solo caso inicial, podemos pensar que la fracción i es simplemente igual a la inversa de la población de la ciudad. Pero si la ciudad es grande, entonces puede no ser razonable asumir los contactos homogéneos y uno puede pensar en usar la población del distrito de la ciudad donde se presentó el caso inicial. El problema es el mismo para las epidemias en una pequeña isla como La Reunión pero con alrededor de 800,000 habitantes concentrados a lo largo de la costa.

La Figura 3a estudia la dependencia del tamaño final de la epidemia en el momento en que comienza la epidemia. Por supuesto, el tamaño final siempre es una función periódica de t_0 dado que el sistema (1) es invariante por un desplazamiento de τ en el tiempo. Los valores de los parámetros en la Figura 3a son $\mathcal{R}_0 \in \{1; 1,5\}$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ semana o 3 semanas y $i = 10^{-3}$. Dependencia de t_0 es importante si la reproducibilidad es cercana a 1 y si el período infeccioso es corto en comparación con el período τ . En tal caso, la epidemia no puede desarrollarse durante la temporada desfavorable. La Figura 3b muestra para $\mathcal{R}_0 = 1$ "valor reproductivo" $V(t_0)$ ("Valor infeccioso" sería una expresión más apropiada) de un caso inicial introducido en el momento t_0 , calculado con la ecuación linealizada cerca del equilibrio sin enfermedad:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t) (1 - r) I(t) - \gamma(t) I(t). \quad (4)$$

Consideramos aquí el caso general, no solo el caso particular con $r = 0$ y $\gamma(t)$ constante. Recordemos que la tasa de crecimiento asintótico de (4) es $\rho = \bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}$ y que es el único número real para el cual la siguiente ecuación tiene una solución periódica distinta de cero

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t) (1 - r) J(t) - \gamma(t) J(t)$$

como podemos ver preguntando $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$ en (4). (Bacaër y Abdurahman, 2008, §2) han demostrado que el valor reproductivo en modelos de población periódicos lineales como (4) no depende de la "edad" (aquí, el tiempo transcurrido desde la infección) y está dada por cualquier solución distinta de cero de la ecuación adjunta

$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho V(t_0) = \beta(t_0) (1 - r) V(t_0) - \gamma(t_0) V(t_0).$$

Esto da

$$V(t_0) = \exp \left[\int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1 - r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt \right]$$

dentro de una constante multiplicativa. Figura 3b en comparación con la Figura 3a donde $\mathcal{R}_0 = 1$ muestra que el valor reproductivo solo da una idea vaga de la dependencia del tamaño final de la epidemia en t_0 : solo esperamos que el máximo de R^* ser alcanzado cerca $t_0 = 0$ y el mínimo cercano a $t_0 = 0,5$. Con $\mathcal{R}_0 = 1,5$, la mirada de $V(t_0)$ es similar, con un máximo en $t_0 = 0$ y un mínimo de $t_0 = 0,5$ (no se muestra) pero la Figura 3a muestra que esto es engañoso: los efectos no lineales se vuelven significativos. Con un período más largo de infección ($1/\gamma = 3$ semanas), la diferencia entre una epidemia que comienza en una estación desfavorable y otra que comienza en una estación favorable es menos pronunciada que cuando el período de infección es más corto ($1/\gamma = 1$ semana)

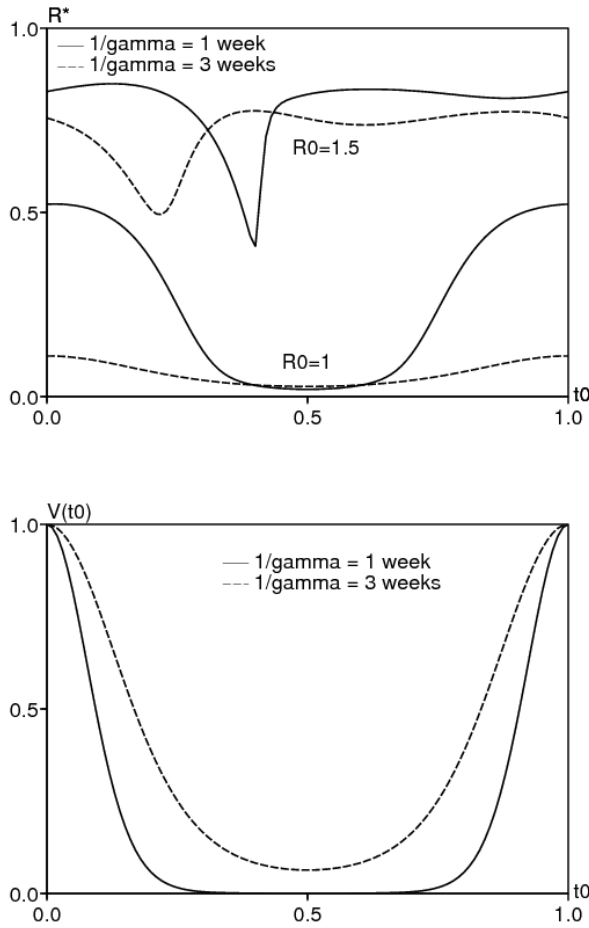


Figura 3. (a) Si \mathcal{R}_0 está cerca de 1, el tamaño final de la epidemia depende en gran medida de t_0 si el período infeccioso es corto en comparación con la duración de la temporada. (b) "valor reproductivo" normalizado $V(t_0)$ da una idea vaga de la dependencia del tamaño final de la epidemia en t_0 (aquí, $\mathcal{R}_0 = 1$)

Aquí hay algunos comentarios sobre un método para estimar la reproducibilidad de los datos sin usar el tamaño final de la epidemia. Al comienzo de una epidemia, nosotros $t \simeq t_0$, $S \simeq 1$, $I \simeq 0$ y $R \simeq 0$. Entonces $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$ y $I(t)$ tiende a crecer exponencialmente a la velocidad $\beta(t_0) - \gamma$. Esta tasa se puede estimar con el inicio de la curva epidémica. Conociendo la duración promedio de la infección, podemos deducir $\beta(t_0)$ y por lo tanto el cociente $\beta(t_0)/\gamma$. Pero nuestro análisis muestra que este cociente no está relacionado con las propiedades de umbral del sistema. Por lo tanto, no es un buen candidato para llamarse "reproducibilidad". Si sin embargo $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$ donde $f(t)$ es conocido y periódico con un promedio igual a 1, entonces podemos calcular $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$. Tenga en cuenta que $\beta(t_0)/\gamma$ sobreestima (o subestima) \mathcal{R}_0 si $f(t_0) > 1$ (o $f(t_0) < 1$), es decir, si la epidemia comienza durante un período favorable (o desfavorable) cuando $\beta(t)$ está por encima (o por debajo) de su promedio $\bar{\beta}$. Para las enfermedades transmitidas por el aire, es difícil saber la forma de $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$ porque es difícil estimar cuantitativamente la influencia de la temperatura y la humedad en la transmisibilidad. Para las enfermedades transmitidas por vectores, se pueden medir las variaciones estacionales en la población de vectores. Por lo tanto, podemos estimar la reproducibilidad. Ver por ejemplo (Bacaër y Guernaoui, 2006).

3. Teoremas de umbral

3.1 El sistema periódico S-I-R

Observaciones preliminares De (Thieme, 2003, § A.1) se desprende que (1) - (2) tiene una única solución definida para todo t y que $S(t) > 0$ y $I(t) > 0$ para $t \geq t_0$. Además, la función $S(t)$ está disminuyendo, $R(t)$ está aumentando y $S + I + R = 1$. Entonces $S(t) \rightarrow S^*$ y $R(t) \rightarrow R^*$ si $t \rightarrow +\infty$. Porque $I = 1 - S - R$, se ve que $I(t) \rightarrow I^*$. Pero $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$. Entonces esta integral converge si $t \rightarrow +\infty$. $\bar{\gamma} > 0$ implica $I^* = 0$.

Por debajo del umbral. Supongamos $\mathcal{R}_0 < 1$. Con $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ y $R(t) \geq r$ para $t \geq t_0$, se tiene

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

Con $I(t_0) = i$, obtenemos

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1-r) - \gamma(u)] du\right).$$

Pero $dR/dt = \gamma(t)I$ y $R(t_0) = r$. Entonces

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

Si $u \rightarrow +\infty$, se tiene $\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma}] u$. Pero $\bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma} < 0$ porque $\mathcal{R}_0 < 1$. Entonces la integral en el lado derecho de (5) converge si $t \rightarrow +\infty$ y

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

Entonces $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$ si $i \rightarrow 0$.

Por encima del umbral. Asumimos $\mathcal{R}_0 > 1$. La prueba está hecha por lo absurdo. Asumimos $R^* - r < (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$. Entonces $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$. Porque $R(t)$ es una función creciente, vemos que $R(t) \leq R^*$ para $t \geq t_0$. Entonces

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-I-R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

donde $\alpha(t) = \beta(t)(1-R^*) - \gamma(t)$. De más,

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1-R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

Vamos a elegir η con $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$. Porque $I(t) \rightarrow 0$ si $t \rightarrow +\infty$, se puede encontrar $t_1 > t_0$ con $0 \leq I(t) \leq \eta$ para $t \geq t_1$. Ahora la ecuación (6) implica que

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I$$

para $t \geq t_1$. Entonces $I(t) \geq I(t_1) \exp(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du)$ para $t \geq t_1$. Debido a la elección de η , obtenemos $I(t) \rightarrow +\infty$ si $t \rightarrow +\infty$, lo que contradice $I(t) \leq 1$. Entonces $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$.

3.2 Un sistema SEIR periódico

El modelo y la definición de \mathcal{R}_0 . Considera el sistema

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

con $S + E + I + R = 1$ y donde la tasa $\delta(t)$ pasar del compartimento latente al compartimento infeccioso también puede ser periódico con $\bar{\delta} > 0$. Considere la condición inicial

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

con $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$ y $e + i + r < 1$. Para $\lambda > 0$, definimos $\Phi(t, t_0; \lambda)$ El operador de evolución asociado con el sistema lineal τ -periódico

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

El radio espectral $\sigma(\lambda)$ de $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$ es el multiplicador de Floquet dominante de (7) y no depende de t_0 . Los coeficientes no diagonales de (7) son positivos. (Aronsson y Kellogg, 1978, Lema 2) implica que $\Phi(t, t_0; \lambda)$ es una matriz positiva para $t > t_0$. De más, $\sigma(\lambda)$ es una función decreciente de λ (Wang y Zhao, 2008). En (Bacaër, 2007, §3.4) (ver también (Wang y Zhao, 2008), reproducibilidad \mathcal{R}_0 se define como el único $\lambda > 0$ con $\sigma(\lambda) = 1$.

Algunas observaciones De (Thieme, 2003, § A.1) se desprende que

- El sistema SEIR periódico tiene una solución única definida para todas las t
- $S(t) > 0, E(t) > 0$ y $I(t) > 0$ para $t > t_0$.

$S(t)$ disminuye y converge a S^* . $R(t)$ crece y converge a R^* . Porque $\frac{d}{dt}(I + R) = \delta(t)E$, la función $I + R$ crece y converge. Entonces $I(t) \rightarrow I^*$. De más, $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$ converge si $t \rightarrow +\infty$. Entonces $\bar{\gamma} > 0$ implica $I^* = 0$. Pero $E = 1 - S - I - R$. Entonces $E(t) \rightarrow E^*$. Porque $\frac{d}{dt}(S + E) = -\delta(t)E$, la integral $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$ converge. Con $\bar{\delta} > 0$, se tiene $E^* = 0$. Vamos a mostrar $S^* > 0$. Imagina eso $S^* = 0$. Con

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du,$$

se tiene $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du = +\infty$. Pero las desigualdades

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du &\leq \left[\max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du, \\ \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du &= R(t) - r \leq 1 - r \end{aligned}$$

muestra eso $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du < +\infty$. Entonces $S^* > 0$ y $R^* = 1 - S^* < 1$.

Por debajo del umbral. Con $S = 1 - E - I - R$, se tiene

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

donde desigualdad entre vectores significa desigualdad componente por componente. Entonces $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$, donde el signo ' indica la transposición. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces $\sigma(1) < 1$ y

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

con $K > 0$ y $\xi > 0$ (Hale, 1980, Teorema 7.2). Entonces $R^* - r = \int_0^{\infty} \gamma(t)I(t)dt$ converge a 0 si e e i convergen a 0.

Por encima del umbral. $\mathcal{R}_0 > 1$. Imagine que la siguiente desigualdad es falsa: $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Entonces

$$\begin{aligned} 1 - R^* &> (1 - r)/\mathcal{R}_0 \\ \sigma((1 - r)/(1 - R^*)) &> \sigma(\mathcal{R}_0) = 1. \end{aligned}$$

Por continuidad del radio espectral y porque $R^* < 1$,

$$\exists \eta \in]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

con $\lambda = (1 - r)/(1 - R^* - \eta)$. Se tiene $S(t) \rightarrow 1 - R^*$ si $t \rightarrow +\infty$. Entonces

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

En consecuencia,

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1 - R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

y $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda)(E(t_1), I(t_1))'$ para $t \geq t_1$. En particular,

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

para todos $n \geq 1$. Los valores propios de la matriz positiva $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$ están μ_1 y μ_2 . $\mu_1 = \sigma(\lambda)$ es el valor propio dominante, según el teorema de Perron y Frobenius (Berman y Plemmons, 1979). De acuerdo con la fórmula de Liouville

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(- \int_0^{\tau} [\delta(t) + \gamma(t)]dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

Porque $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$, se tiene $\mu_2 \in \mathbb{R}$ y $0 < \mu_2 < 1$. Según el teorema de Perron y Frobenius, se puede encontrar un vector propio positivo $(p_{1,1}, p_{2,1})'$ con

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)(p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1(p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

Nosotros elegimos $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$ con

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

Los vectores propios positivos solo pueden asociarse con el valor propio dominante (Berman y Plemmons, 1979, Teorema 2.1.4). Entonces $p_{1,2} p_{2,2} < 0$. Entonces podemos suponer que $p_{2,2} > 0$ y $p_{1,2} < 0$. Definimos

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

Entonces $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$ para todos $n \geq 1$. $\Delta = p_{1,1}p_{2,2} - p_{1,2}p_{2,1} > 0$ es el determinante de P . Entonces

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta} \left(\mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \right) \\ &\quad \left(\mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \right). \end{aligned}$$

Porque $\mu_1 > 1$, $0 < \mu_2 < 1$, $\Delta > 0$, $p_{1,1} > 0$, $p_{2,1} > 0$ y $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$, se tiene

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty.$$

Pero esto contradice el hecho de que $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$ si $t \rightarrow +\infty$. Entonces $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.3 Un sistema periódico para una enfermedad transmitida por vectores

Considere el sistema para la enfermedad transmitida por vectores

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SJ}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SJ}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

con

- $V(t)$: una población periódica de vectores
- H : la población humana total, $S + I + R = H$,
- J : el número de vectores infectados,
- δ : mortalidad de vectores,
- β (respectivamente β'): la velocidad a la que se muerden los vectores multiplicada por la probabilidad de transmisión de vector a humano (respectivamente de humano a vector).

Es un modelo razonable de epidemia para un arbovirus: dengue, fiebre del Nilo Occidental, fiebre amarilla, chikungunya, etc. La condición inicial es

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

con $i > 0$, $r \geq 0$, $i + r < 1$ y $0 \leq j \leq V(t_0)$. Reproducibilidad \mathcal{R}_0 es tal que el siguiente sistema tiene un multiplicador de Floquet dominante igual a 1

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(Bacaër, 2007). Algunos autores prefieren usar $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$. Podemos mostrar como en §3.2 que:

- $R^* - r \rightarrow 0$ si $\mathcal{R}_0 < 1$, $i \rightarrow 0$ y $j \rightarrow 0$,
- $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Permítanos resumir brevemente la evidencia. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, esto resulta de

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Si $\mathcal{R}_0 > 1$, se tiene

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

Supongamos $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$. Entonces

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta'(V(t)-\eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

El multiplicador de Floquet dominante en el lado derecho es estrictamente mayor que 1. Esto conduce, como en §3.2, a una contradicción con $I(t) \leq 1$. Entonces $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$.

4. Conclusión

Nuestro análisis muestra que el teorema del umbral para sistemas con coeficientes constantes (con los dos casos clásicos, $\mathcal{R}_0 < 1$ y $\mathcal{R}_0 > 1$) se generaliza a sistemas con coeficientes periódicos que representan la estacionalidad, siempre que la reproducibilidad \mathcal{R}_0 definirse como en nuestro trabajo anterior (Bacaër y Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer y Ouifki, 2007). De manera algo inesperada, los sistemas periódicos pueden dar lugar a epidemias bastante grandes incluso cuando $\mathcal{R}_0 < 1$; el tamaño final de la epidemia puede no crecer con \mathcal{R}_0 o con la fracción inicial i de personas infectadas.

Estas observaciones basadas en sistemas simples deberían servir como advertencia para la interpretación de epidemias influenciadas por la estacionalidad. Las epidemias emergentes de enfermedades transmitidas por vectores, a las que la teoría del cambio climático presta especial atención, deben analizarse con precaución, como hemos visto con el caso de la chikungunya en Reunión e Italia. Otro caso interesante hoy es el de la influenza pandémica en humanos, después de eso en las aves. La pandemia de 1918-1919 ocurrió en varias oleadas influenciadas por la estacionalidad. Los intentos de estimar la reproducibilidad para esta pandemia asumieron coeficientes constantes y utilizaron el inicio de la curva epidémica o el tamaño final de \mathcal{R}_0 y el comportamiento de las epidemias influenciadas por la estacionalidad no es una generalización obvia de lo que se conoce en el caso de un entorno constante.

Agradecimientos

Este trabajo comenzó mientras NB visitaba el Instituto de Ciencia Gulbenkian, con fondos del Consejo de Investigación Portugués (FCT) y la Comisión Europea (MEXT-CT-2004-14338). NB también agradece al Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades por su invitación a una reunión sobre el modelado de chikungunya.

Referencias

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology, Princeton University Press, Princeton.
- N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436.
- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population, B. Math. Biol. 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, Math. Biosci. 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, J. Dyn. Diff. Equat. 20, 699–717.
- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. B. Math. Biol. 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, B. Math. Biol. 68, 679–702.
- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007), A final size relation for epidemic models, Math. Biosci. Eng. 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, J. Math. Biol. 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis, Math. Biosci. 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) Ordinary Differential Equations, Krieger, Malabar.

- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007),
Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data,
Int. J. Epidem. 36, 881–889.