

El modelo de Kermack y McKendrick para la peste en Bombay y la reproducibilidad de un tipo con estacionalidad

J. Math. Biol. 64 (2012) 403–422
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01340008>

Nicolas Bacaër

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

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

Resumen

La figura que muestra cómo el modelo de Kermack y McKendrick se ajusta a los datos de 1906 para la epidemia de peste en Bombay es una de las figuras más frecuentemente reproducidas en libros sobre modelos matemáticos en epidemiología. En este artículo, mostramos que la suposición de parámetros constantes en este modelo conduce a valores numéricos poco realistas para estos parámetros. Además, los informes publicados en ese momento muestran que las epidemias de peste ocurrieron en Bombay con una estacionalidad notable cada año desde 1897 y al menos hasta 1911. Por lo tanto, la epidemia de 1906 no es realmente un buen ejemplo de una epidemia que se detiene porque la cantidad de personas susceptibles ha caído por debajo de un cierto umbral, como lo sugirieron Kermack y McKendrick, pero un ejemplo de una epidemia estacional. Presentamos un modelo estacional para la peste en Bombay y calculamos las reproductividades netas asociadas con ratas y pulgas. Al hacerlo, la noción introducida por Roberts y Heesterbeek se extiende a los modelos periódicos.

1. Introducción

Los modeladores de epidemiología conocen bien la figura que muestra cómo el modelo de Kermack y McKendrick (1927; 1991) se ajusta a los datos de 1906 para la epidemia de peste en Bombay (Figura 1). Se ha reproducido en libros sobre epidemiología matemática (Keeling y Rohani, 2008; Waltman, 1974), biología matemática (Banks, 1994; Britton, 2003; Cavalli-Sforza y Feldman, 1981; Edelstein-Keshet, 2005; Hastings, 1997; Mangel, 2006; Murray, 2002; Olinick, 1978; Shigesada y Kawasaki, 1997), ecuaciones diferenciales (Braun, 1993) y la historia del modelado matemático (Bacaer, 2011; Israel, 1996). Los datos, cuyo origen no especifican Kermack y McKendrick (1927), provienen de un informe de encuesta sobre la peste en India publicado en 1907 (Advisory Committee, 1907b, p. 753).

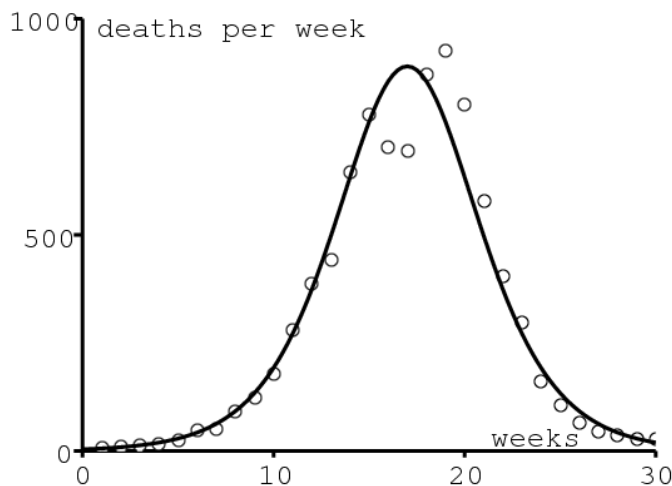


Figura 1. Número semanal de muertes por peste en Bombay entre el 17 de diciembre de 1905 y el 21 de julio de 1906 (Advisory Committee, 1907b, p. 753). La ecuación de la curva es $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$ como en (Kermack y McKendrick, 1927).

Sin embargo, Kermack y McKendrick no obtuvieron la curva de campana de la figura 1 directamente de su modelo original, un sistema de tres ecuaciones diferenciales, porque no tenían una solución explícita. En su lugar, utilizaron una cierta aproximación, para lo cual obtuvieron una solución explícita: el número de muertes por unidad de tiempo dz/dt estaba en la forma

$$\frac{dz}{dt} \simeq \frac{A}{\cosh^2(Bt - \phi)}, \quad (1)$$

donde los tres parámetros A , B y ϕ dependen de manera complicada de los parámetros del modelo. El ajuste de los datos dio $A = 890$ por semana, $B = 0,2$ por semana y $\phi = 3,4$. Kermack y McKendrick también mencionaron varios supuestos que simplifican su modelo; Por ejemplo, su modelo no tiene en cuenta explícitamente las ratas y las pulgas que transmiten la peste. Se dieron cuenta de que:

" Ninguno de estos supuestos se cumple estrictamente y, en consecuencia, la ecuación numérica solo puede ser una aproximación muy aproximada. No es de esperar un ajuste ajustado, y no se deben deducir los valores reales de las diferentes constantes . "

A pesar de esta advertencia, puede valer la pena estudiar esto más de cerca. En particular, uno puede preguntarse:

- ¿Cuáles son los valores de los parámetros del modelo original que corresponden al ajuste de la figura 1?
- ¿Qué es la reproducibilidad? R_0 asociado?

Recibimos estas preguntas de Yann Dartois, un profesor de matemáticas que quería mostrar a sus alumnos una simulación del sistema original de ecuaciones diferenciales y cómo se ajusta a los datos, sin tener que explicar los cálculos complicados que conducen a la aproximación. (1) Recientemente, (Dietz, 2009) también trató de encontrar los parámetros del modelo y calcular R_0 . Sin embargo, se cometieron algunos errores en los cálculos y no se notó nada especial.

En la sección 2, recordamos el contexto histórico y las fórmulas obtenidas por Kermack y McKendrick. En la sección 3, presentamos los cálculos que nos permiten encontrar los valores de los parámetros a partir del ajuste, los aplicamos al caso de la peste en Bombay y explicamos que los valores obtenidos son poco realistas. Por lo tanto, debemos cuestionar la suposición de valores constantes para los parámetros. La Sección 4 discute el papel de la estacionalidad, que seguramente es responsable del declive de la epidemia en 1906, y propone un modelo periódico para esta epidemia de peste. El modelo incluye pulgas, ratas y humanos como en (Keeling y Gilligan, 2000; Keeling y Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009). Sin embargo, tenga en cuenta que (Monecke et al., 2009) considera solo epidemias de un año sin tener en cuenta la estacionalidad. Uno de los modelos en (Keeling y Gilligan, 2000) era estacional pero miraba la escala del siglo, de modo que

" Los efectos de las fluctuaciones estacionales se promedian. "

La Sección 5 presenta primero una definición de la reproducibilidad de un tipo para modelos periódicos. Esto se aplica al modelo en la sección anterior. Esto extiende el trabajo de Roberts y Heesterbeek sobre modelos en un entorno constante (Heesterbeek y Roberts, 2007; Roberts y Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007). La Sección 6 vincula la reproducibilidad de un tipo de nuestro modelo periódico con la reproducibilidad de un modelo reducido. La última sección menciona algunas posibles vías para el trabajo futuro.

2. Peste bubónica en Bombay y las fórmulas obtenidas por Kermack y McKendrick

La peste bubónica apareció en Bombay, ahora Mumbai, en agosto de 1896 (Gatacre, 1897). Se volvió endémico, reapareció en los años siguientes con un fuerte carácter estacional, como veremos en la sección 4. La plaga también se extendió por la India, lo que causó más de diez millones de muertes entre 1898 y 1918 (Pollitzer, 1954, p. 26). En enero de 1905, el Secretario de Estado de India, la *Royal Society* y el Instituto Lister creó un comité asesor. Su comisión de trabajo tenía su sede en Bombay. La comisión realizó numerosos experimentos de laboratorio y estudios de campo para estudiar todos los aspectos de la enfermedad. Como resultado, no menos de ochenta y cuatro "Informes de estudio de plagas en India", con cientos de tablas, diagramas y mapas, se publicaron entre septiembre de 1906 y abril de 1917 como números especiales del *Journal of Hygiene*. Este diario ha sido digitalizado y está disponible de forma gratuita en www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/. La mayor parte de la información en nuestro artículo proviene de estos informes.

La epidemia de peste estacional de 1906, que duró de enero a julio de 1906, fue la primera epidemia que estudió la comisión y también la que recibió más atención. Pero en realidad era de "gravedad moderada". La comisión pudo establecer definitivamente el papel de las ratas y sus pulgas en la propagación de la plaga. Cabe señalar que el Sr. Kesava Pai, con quien McKendrick debía escribir un artículo en 1911, y el director del Instituto Pasteur de India en Kasauli, donde McKendrick iba a trabajar entre 1905 y 1920, eran miembros de la comisión.

En (Kermack y McKendrick, 1927), Kermack y McKendrick estudiaron un modelo matemático con tres compartimentos: $x(t)$ gente sana $y(t)$ personas infectadas con peste y $z(t)$ personas muertas o inmunes. Las ecuaciones fueron

$$\frac{dx}{dt} = -kxy, \quad \frac{dy}{dt} = kxy - \ell y, \quad \frac{dz}{dt} = \ell y, \quad (2)$$

donde $k > 0$ es una especie de tasa de contacto y $\ell > 0$ mortalidad o tasa de curación. Los autores pudieron demostrar que si las condiciones iniciales son $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$ y $z(0) = 0$, entonces

$$\frac{dz}{dt} = \ell \left(x_0 + y_0 - x_0 e^{-kz/\ell} - z \right),$$

Una ecuación que no parece tener una solución explícita. Asumieron que la expresión adimensional $kz(t)/\ell$ sigue siendo relativamente pequeño y usó la aproximación $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$ para obtener

$$\frac{dz}{dt} \simeq \ell \left[y_0 + \left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right) z - \frac{x_0 k^2}{2\ell^2} z^2 \right].$$

Esta ecuación de Riccati tiene una solución explícita $z(t)$ que da una cantidad de muertes por unidad de tiempo igual a (1), donde

$$A = \frac{\ell^3 Q^2}{2x_0 k^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{\frac{kx_0}{\ell} - 1}{Q}, \quad Q = \sqrt{\left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right)^2 + 2x_0 y_0 \frac{k^2}{\ell^2}}.$$

Tenga en cuenta con (1) que A es el máximo de dz/dt (alrededor de 900 por semana en la Figura 1) y que $t^* = \phi/B$ es el momento en que se alcanza el máximo (19 semanas después del inicio en la Figura 1). Entonces, en realidad solo hay un parámetro desconocido en el proceso de ajuste, digamos B , y Kermack y McKendrick probablemente han probado varios valores. Después de una primera estimación de B , probablemente se dieron cuenta de que su ajuste a la curva completa podría mejorarse cambiando ligeramente los parámetros: $A = 890$ por semana y $t^* = \phi/B = 17$ semanas Finalmente, optaron por $B = 0,2$ por semana y por lo tanto $\phi = 3,4$. Sin embargo, el modelo tiene cuatro parámetros: x_0 , y_0 , k y ℓ . ¿Cómo deducir cuatro parámetros desconocidos de solo tres ecuaciones?

3. Valores de parámetros

Con $R = kx_0/\ell$, se tiene

$$A = \frac{\ell Q^2 x_0}{2 R^2}, \quad B = \frac{Q \ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{R-1}{Q}, \quad Q = \sqrt{(R-1)^2 + 2 R y_0 / x_0}.$$

Entonces $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ y

$$x_0 = \frac{2 R y_0}{Q^2 - (R-1)^2} = \frac{2 R y_0}{(R-1)^2 \left(\frac{1}{\tanh^2(\phi)} - 1 \right)} = \frac{2 R y_0 \sinh^2(\phi)}{(R-1)^2}. \quad (3)$$

Pero las ecuaciones para A y B también indica que $\ell = 2B/Q$ y

$$x_0 = \frac{2R^2 A}{\ell Q^2} = \frac{R^2 A}{BQ} = \frac{R^2 A \tanh(\phi)}{B(R-1)} = \frac{R^2 A \sinh(\phi)}{B(R-1) \cosh(\phi)}. \quad (4)$$

Con las ecuaciones (3) y (4), obtenemos

$$R(R-1) = \frac{2 B y_0 \sinh(\phi) \cosh(\phi)}{A} = \frac{B y_0 \sinh(2\phi)}{A}. \quad (5)$$

La única raíz positiva de esta ecuación cuadrática en R es

$$R = \frac{1 + \sqrt{1 + 4B y_0 \sinh(2\phi)/A}}{2}. \quad (6)$$

Tenemos cuatro incógnitas pero tres ecuaciones. Varias opciones para parámetros (x_0, y_0, k, ℓ) corresponde al mismo triplete (A, B, ϕ) . Podríamos decidir arreglar uno de los parámetros: el período infeccioso promedio $1/\ell$ plaga, el tamaño inicial x_0 de la población sana en Bombay en 1905 o el número inicial de personas infectadas y_0 . No parece posible arreglar k a priori.

Al principio, podría pensar que la elección del período infeccioso es relativamente simple. De acuerdo con (Advisory Committee, 1907b, p. 765), la duración promedio de la enfermedad en casos fatales es aproximadamente 5,5 días Sin embargo, también hay un periodo de incubación de alrededor de 3 días en promedio (Advisory Committee, 1907b, p. 765). Finalmente, no debemos olvidar que el modelo (2) es una simplificación del proceso de infección. Las ratas infectadas infectan sus pulgas, que infectan a otras ratas y ocasionalmente a los humanos. La epidemia de peste en humanos está completamente determinada por la epizootia en ratas, solo unos días tarde (Advisory Committee, 1907b, figura III).

Imagine entonces que el sistema (2) es un modelo para la peste en ratas. En experimentos de laboratorio, las ratas Bombay a las que se transmitió efectivamente la peste murieron en promedio 9 días después de su primera exposición a las pulgas infectadas (Advisory Committee, 1906a, p. 445). Pero, una vez más, no debe olvidarse que esta duración puede tener poco que ver con el "período infeccioso aparente", ya que las pulgas dejan a las ratas solo cuando ya están muertas. De acuerdo con (Advisory Committee 1908, p. 285), los experimentos han demostrado que las pulgas pueden permanecer infecciosas durante dos semanas durante la temporada de peste, pero solo una semana fuera de esa temporada. Por lo tanto, existen variaciones estacionales considerables, a las que volveremos en la sección 4. En consecuencia, en el marco de un modelo autónomo tan simple como (2), la elección de $1/\ell$ No es fácil.

Ahora considere el tamaño inicial x_0 de la población sana en Bombay en diciembre de 1905. En ese momento, la población de Bombay se concentraba casi por completo en la "Isla de Bombay" y sus 22 millas cuadradas. El censo de febrero de 1906 dio una población de aproximadamente un millón de habitantes (Advisory Committee, 1907b, p. 726). Nosotros elegimos $x_0 = 10^6$. La ecuación (4) muestra que R es la solución de la ecuación cuadrática

$$(A \tanh \phi) R^2 - (B x_0) R + B x_0 = 0.$$

Numéricamente, obtenemos $R \simeq 202$ y $R \simeq 1,005$. Pero (5) muestra que $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$. Eso da $y_0 \simeq 446\,000$ y $y_0 \simeq 0,06$. las dos soluciones son absurdas, la primera porque la epidemia de 1906 mató a unas 10.000 personas, la segunda porque y_0 Es una cantidad de personas. Por lo tanto, no es posible tomar a toda la población como una población en riesgo.

Queda por comprobar si obtenemos valores realistas para los parámetros con una elección de y_0 . Digamos por ejemplo $y_0 = 1$ Al comienzo de la curva epidémica. De hecho, (Kermack y McKendrick, 1927) (ver Figura 1) no especifica qué evento corresponde al instante $t = 0$. Una vez elegido y_0 , la ecuación (6) da R . Podemos calcular $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ y $\ell = 2B/Q$. Finalmente x_0 está dado por (3) y $k = R\ell/x_0$. Con $y_0 = 1$, obtenemos $\ell \simeq 4,32$ por semana, $x_0 \simeq 57\,368$ y $k \simeq 0,0000823$ por semana. Tenga en cuenta que el período infeccioso promedio sería $1/\ell \simeq 0,23$ semana tampoco 1,6 días La población en riesgo sería $N = x_0 + y_0 \simeq 57\,369$. La reproducibilidad sería $R_0 = kN/\ell \simeq 1,09$ y numéricamente casi igual a R . Este R_0 parece bastante pequeño en comparación con los valores típicos para otras enfermedades infecciosas (Anderson y May, 1991; Keeling y Rohani, 2008, p. 21), especialmente porque la epidemia de peste no es causada por un retraso aumento de la densidad de población hasta el umbral $R_0 = 1$ pero casi seguro al llegar en bote de ratas infectadas. La tercera pandemia de peste comenzó en 1894 en Hong Kong. Sin embargo, como el "período infeccioso aparente" $1/\ell$ (cuya interpretación es difícil, como vimos anteriormente) también es muy corta, el tiempo de duplicación $\log(2)/(kx_0 - \ell)$ Al comienzo de la epidemia tiene un valor razonable, unos 13 días. Un problema mayor surge cuando consideramos a la población en riesgo $N \simeq 57\,000$. Informes vistos sobre la distribución geográfica de casos de peste en humanos (Advisory Committee, 1907b, mapa I, p. 727 y p. 787-794), parece que todas las áreas densamente pobladas de la isla de Bombay se vieron afectadas por la epidemia. No hay una razón obvia por la cual solo 57,000 personas están en riesgo cuando la población total es de alrededor de un millón.

Uno podría preguntarse si una opción ligeramente diferente de y_0 (se supone que es un número entero) podría conducir a valores de parámetros más razonables. Esto se muestra en la Tabla 1, donde incluimos R_0 más bien que k . Todas las curvas epidémicas correspondientes (no mostradas) permanecen cercanas a las de la figura 1, pero la aproximación se deteriora a medida que y_0 aumenta

Tabla 1. Sensibilidad de los parámetros a la elección de

| y_0 |
|-------|
| |
| |
| |
| |

| y_0 | x_0 | $1/\ell$ (días) | R_0 |
|-------|--------|-----------------|-------|
| 1 | 57 368 | 1,6 | 1,09 |
| 2 | 35 439 | 3,0 | 1,17 |
| 3 | 28 202 | 4,3 | 1,24 |

La Tabla 1 parece sugerir que nuestro proceso de estimación no es realmente sólido. Pero recordemos que R_0 se supone que está justo por encima de 1, donde el modelo es muy sensible a pequeños cambios en los valores de los parámetros. En todos los casos, los diferentes valores de x_0 y $N = x_0 + y_0$ en la Tabla 1, todos son demasiado pequeños para ser realistas.

Hasta ahora se ha asumido implícitamente que todas las infecciones conducen a la muerte. Pero (Advisory Committee, 1907b, p. 762) menciona 11010 muertes entre 12245 infecciones, es decir, el 90% de la mortalidad. Porque $z(t)$ incluye tanto a los muertos como a los sanados, la curva para dz/dt (figura 1) debe escalararse con un nuevo máximo A igual a $890/90\% \simeq 989$, los parámetros B y ϕ permaneciendo idéntico. Con $y_0 = 1$, los nuevos parámetros son $x_0 \simeq 69\,183$, $1/\ell \simeq 1,5$ días y $R_0 \simeq 1,08$. Hay poca diferencia con el caso donde hay un 100% de mortalidad. la población estimada en riesgo sigue siendo demasiado pequeña.

En resumen, parece que el ajuste a la curva epidémica bajo el supuesto de parámetros constantes conduce a valores de parámetros poco realistas. No es suficiente, como escriben Kermack y McKendrick (1927, p. 715), que

" La curva calculada, que implica que las tasas no variaron durante el período de la epidemia, se ajusta aproximadamente a las cifras observadas. "

4. Estacionalidad

La solución al problema en la sección anterior es realmente muy simple. El modelo (2) debe ser abandonado. La curva en la Figura 1 se puede obtener con valores de parámetros más realistas, incluida la estacionalidad. Nuestro objetivo ahora es desarrollar un modelo estacional realista de la epidemia de peste y estimar la reproducibilidad correspondiente. Incluiremos los dos hospedadores principales, ratas y pulgas, para los cuales la reproducibilidad T de un tipo es una mejor medida del esfuerzo requerido para controlar la epidemia. Por lo tanto, también discutiremos el cálculo de T para modelos estacionales, que pueden ser de mayor interés.

La plaga apareció en Bombay en agosto de 1896, pero la primera epidemia real comenzó en la primavera de 1897. Se volvió endémica. Las muertes por la peste se registraron casi todos los meses hasta al menos 1911, con picos en marzo o abril de cada año (Figura 2). La alta mortalidad se observó invariablemente entre diciembre y junio, baja mortalidad entre julio y noviembre. La plaga siguió siendo frecuente en Bombay hasta 1923 (Pollitzer, 1954, p. 28). Esta estacionalidad regular es muy diferente de las epidemias de peste del siglo XIV al XVIII en Europa, que ocurrieron de manera irregular y fueron objeto de modelos anteriores (Keeling y Gilligan, 2000; Keeling y Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009).

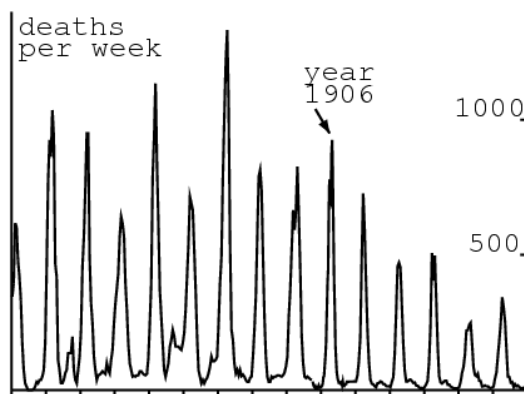


Figura 2. Número semanal de muertes por peste en Bombay entre enero de 1897 y diciembre de 1911. Los datos provienen de (Advisory Committee, 1907b, p. 753), (Advisory Committee, 1908, figura I), y (Advisory Committee 1912, p. 222–226).

((Advisory Committee 1908; St John Brooks, 1917) estudió el origen de esta estacionalidad. Una comparación con las estadísticas meteorológicas mostró que la epidemia no podía sostenerse cuando la temperatura promedio era superior a 80°F , o 26.7°C . Se llegó a una conclusión similar para otras partes de la India, con la humedad jugando un papel secundario (St John Brooks, 1917). Los bacilos de la peste son sensibles a la temperatura. Los experimentos de laboratorio mostraron que la proporción de pulgas en el estómago a partir de las cuales se produce una multiplicación abundante de bacilos de la peste puede ser varias veces mayor en clima frío que en clima cálido (Advisory Committee 1908, p. 283–285). Correlativamente, las pulgas pueden permanecer infecciosas durante mucho más tiempo en climas fríos que en climas cálidos. Se obtuvieron resultados similares usando una habitación fría o una habitación calentada.

Otro factor fue la presencia estacional de pulgas de rata. Se podría capturar más, utilizando conejillos de indias como citas, entre enero y marzo que durante otros meses del año (Advisory Committee 1908, p. 296). El número promedio de pulgas encontradas en ratas capturadas entre febrero y mayo también fue el más alto (Advisory Committee 1908, p. 297). Sin embargo, las variaciones en la abundancia de pulgas pueden deberse a que las pulgas dejan ratas plagas muertas para encontrar un nuevo huésped.

La estacionalidad de la fertilidad de las ratas, estimada por la fracción de ratas jóvenes y ratas preñadas entre las ratas capturadas, parecía menos importante (Advisory Committee, 1907b, p. 748). Sin embargo, las poblaciones de ratas ciertamente han fluctuado debido a la mortalidad debida a la peste.

Con todos estos elementos, está claro que la disminución de la epidemia de 1906 en junio no debe atribuirse a la disminución de la cantidad de personas sanas por debajo de cierto umbral, como lo sugiere el modelo de Kermack y McKendrick, sino simplemente a un factor estacional que afecta a los bacilos y las pulgas. Como modelo alternativo, podríamos tratar de mantener las mismas ecuaciones (2) pero con coeficientes periódicos. Pero en este punto, parece apropiado un modelo un poco más complejo y más realista. Usaremos la notación estándar ahora (S, I, R) En vez de (x, y, z) . $S(t)$ es la cantidad de ratas sanas $I(t)$ el número de ratas infectadas y $R(t)$ El número de ratas inmunizadas. $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ es el número total de ratas vivas. Más específicamente, solo se considerará la rata negra, aunque los informes indican claramente que la epidemia de peste entre estas ratas siempre estuvo precedida, con solo unas pocas semanas de diferencia, por una epizootica similar entre las ratas marrones. $F(t)$ es el número de pulgas infectadas de vida libre, es decir, que aún no están unidas a una rata o un humano. $H(t)$ es la cantidad de humanos infectados. $D(t)$ es la incidencia de muertes por peste en humanos. Los humanos sanos y las pulgas sanas no se tienen en cuenta porque probablemente estaban en exceso: debe recordarse que hubo aproximadamente 10,000 muertes por la peste en humanos anualmente en una población de un millón. Como la peste bubónica es principalmente una epizootica entre las ratas, ya que los humanos son solo un huésped ocasional de pulgas de ratas, se tiene en cuenta la cantidad de ratas inmunes y susceptibles. Resumimos el proceso de infección de la siguiente manera:

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F + \varepsilon m' I, \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F - m' I, \quad (8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m' I - mR,$$

$$\frac{dF}{dt} = f\pi'(1 - \varepsilon - \varepsilon')m' I - cF, \quad (9)$$

$$\frac{dH}{dt} = c\omega\pi(\theta(t))F - aH, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (10)$$

La Tabla 2 da el significado de los parámetros y sus valores numéricos.

Tabla 2. Valores de los parámetros.

| | | | |
|----------------|--|---|---------------------------------------|
| $b(P)$ | fertilidad de ratas $b(P) = rP/(1 + P/K)$ | $r = 0,4/$ mes | (Leslie, 1945) |
| | | $K = 50\ 000$ | ajuste |
| $1/m$ | esperanza de vida de ratas | $m = 0,03/$ mes | (Leslie, 1945) |
| $1/c$ | tiempo para que las pulgas libres encuentren un anfitrión | $c = 30/$ mes | ((Advisory Committee, 1907a, p. 475) |
| ω | proporción de pulgas libres que encuentran un huésped humano | $\omega = 2\%$ | ajuste |
| $\pi(\theta)$ | probabilidad de transmisión de la pulga a ratas o humanos (θ en ° F) | $\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$ | ((Advisory Committee 1908, p. 283) |
| | | $\pi_0 = 90\%$ | ajuste |
| $\theta(t)$ | temperatura (° F) | figura 3 | ((Advisory Committee, 1908, figura I) |
| $1/m'$ | duración de la peste en ratas | $m' = 3/$ mes | ((Advisory Committee, 1906a, p. 445) |
| ε | proporción de ratas que se recuperan sin inmunidad | $\varepsilon = 10\%$ | ((Advisory Committee 1908, p. 284) |
| ε' | proporción de ratas inmunes curativas | $\varepsilon' = 10\%$ | ((Advisory Committee 1908, p. 284) |
| f | número promedio de pulgas por rata | $f = 4$ | ((Advisory Committee, 1907b, p. 752) |
| π' | probabilidad de transmisión de rata a pulga | $\pi' = \pi_0$ | hipótesis |
| $1/a$ | duración de la peste en humanos | $a = 4/$ mes | ((Advisory Committee, 1906b, p. 526) |
| σ | mortalidad | $\sigma = 90\%$ | ((Advisory Committee, 1907b, p. 762) |

Aquí hay algunos comentarios sobre el modelo y los parámetros:

- El lector puede notar la similitud entre este modelo y los modelos intrahospitalarios para la infección por VIH, las ratas infectadas liberan pulgas cuando mueren como las células CD4 infectadas que liberan viriones del VIH cuando explotan (Nowak y May, 2000).
- El modelo es adecuado para la peste bubónica, con mucho la más común en la India (Pollitzer, 1954, p. 28), pero por supuesto no para la peste neumónica, que fue la forma principal de la epidemia en Harbin (Dietz, 2009). La peste pulmonar puede transmitirse directamente entre humanos.
- Los experimentos de laboratorio han demostrado que la transmisión directa de la peste bubónica no puede ocurrir en ausencia de pulgas (Advisory Committee, 1906a, p. 466).

- Los datos del artículo clásico de PH Leslie (1945) se refieren a la rata marrón (tenga en cuenta que $\log(2)/m \simeq 23$ es la vida media). Sin embargo, las granjas experimentales de ratas negras, cuya población está creciendo como $e^{(r-m)t}$, dio resultados similares (Advisory Committee 1911, p. 199) El parámetro K en la expresión $deb(P)$, que está relacionado con el tamaño de la población de ratas, es un parámetro libre que se ha utilizado para el ajuste de la curva de peste en humanos.
- Nos tomamos el tiempo promedio requerido para que un chip encuentre un host $1/c \simeq 1$ día, debido a la siguiente observación: " *en un edificio en Bombay, en el que había habido una severa mortalidad de ratas, resultó ser debido a la peste, habíamos tomado pulgas de ratas en grandes cantidades en las patas de los hombres que entraron de las habitaciones de este edificio, incluso por poco tiempo* (Advisory Committee, 1907a, p. 475). Tomar $1/c \simeq 0,5$ el día casi no hace ninguna diferencia (ver también la sección 6 a continuación).
- La proporción ω de pulgas libres que encuentran un huésped humano depende de las condiciones sanitarias en Bombay (Advisory Committee, 1907b). Se utilizó como parámetro para ajustar, señalando que el número de muertes por la plaga es casi proporcional a ω .
- La probabilidad de transmisión $\pi(\theta)$ modela la dependencia de la temperatura del desarrollo de bacilos en el estómago de las pulgas. Elegimos una función suave con un umbral relativamente marcado a 80°F para que, como se indica (Advisory Committee 1908, p. 283), las pulgas tienen aproximadamente la mitad de probabilidades de transmitir la plaga en climas cálidos que en climas fríos. Máxima probabilidad de transmisión π_0 es un parámetro libre que se ha utilizado para ajustar la curva de la peste en humanos. (Gatacre, 1897, p. 11) menciona una probabilidad de transmisión por mordida menor al 15%; tenga en cuenta sin embargo que $\pi(\theta)$ es la probabilidad de transmisión global, lo que implica las picaduras múltiples de la pulga en su rata huésped.
- La Figura 3 muestra la temperatura promedio registrada en Bombay desde enero de 1897 hasta diciembre de 1906 con un intervalo de tiempo de dos semanas. Está cerca de una función periódica. Para nuestro modelo, hacemos el supuesto simplificador de que $\theta(t)$ es una función periódica real con un punto $\tau = 1$ año y con valores obtenidos promediando los diez años de datos en la Figura 3. Tenga en cuenta que no existe una correlación obvia entre la desviación de la temperatura mensual de su media y las variaciones en el tamaño de los picos epidemias estacionales en la Figura 2.
- Las proporciones ε' y ε Las ratas infectadas que sobreviven a la plaga con o sin inmunidad no son fáciles de estimar ya que muchas de las ratas utilizadas en experimentos de laboratorio ya estaban inmunizadas. Pero experimentos similares, realizados en cobayas no inmunizadas con condiciones de temperatura favorables, sugieren que el 10-20% podría sobrevivir (Advisory Committee 1908, p. 283–284). Para simplificar, asumimos que $\varepsilon = \varepsilon' = 10\%$. De esta manera, una rata infectada que sobrevive a la plaga tiene un 50% de posibilidades de ser inmunizada.
- El número de pulgas encontradas en ratas negras varía según la temporada (Advisory Committee, 1907b, p. 752; ver también (Otten, 1932) para datos de Java). Solo mantuvimos el promedio $f \simeq 4$ pulgas por rata.
- Al ser la rata un animal de sangre caliente, se supuso que la probabilidad de transmisión de la peste de la rata a la pulga no depende de la temperatura exterior y es igual al máximo de la probabilidad de transmisión de la pulga a la rata: $\pi' = \pi_0$.

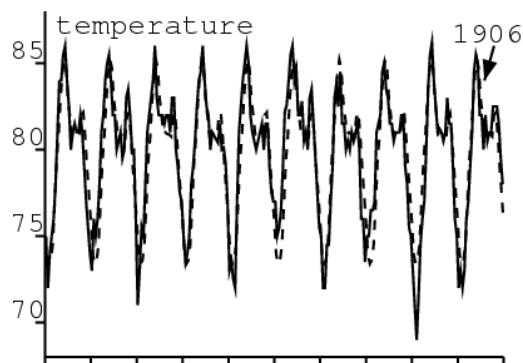


Figura 3. Temperatura media en $^\circ\text{F}$ en Bombay entre enero de 1897 y diciembre de 1906 (Advisory Committee, 1908, figura I) y su promedio periódico en líneas punteadas.

En resumen, mantuvimos tres parámetros libres principales (K , ω y π_0) para ajustar el número de muertes por la plaga. Estos parámetros se ajustaron por ensayo y error para obtener un número máximo de muertes de menos de 1000 por semana, para tener un pico epidémico en marzo o abril, y para tener una epidemia estacional que dura aproximadamente 5 meses. Finalmente elegimos: $K = 50\,000$, $\omega = 2\%$ y $\pi_0 = 90\%$. La población de ratas negras en ausencia de peste es así $S^* = K/(r/m - 1) \simeq 620\,000$, es decir, menos de una rata negra per cápita. Con nuestra elección de valores de parámetros y con una rata infectada introducida a principios de agosto de 1896, el modelo (7) - (10) converge a una solución periódica, que comparamos con los datos para los años 1904-1907 en la Figura 4.

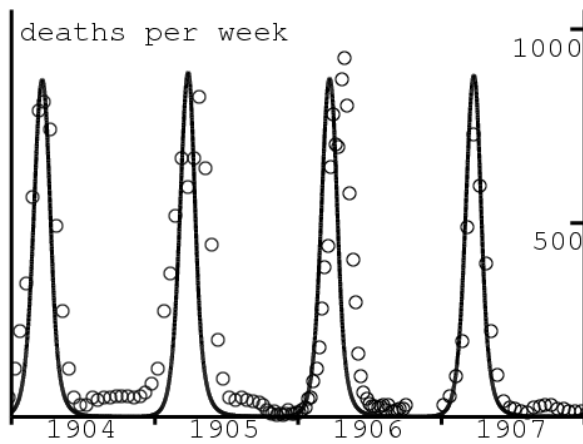


Figura 4. Número semanal de muertes por peste entre enero de 1904 y diciembre de 1907 y el componente $D(t)$ de la solución periódica del modelo estacional.

La salida del modelo no puede ajustarse a toda la serie de tiempo en la Figura 2 por las siguientes razones. El primer pico epidémico producido por el modelo después de la introducción de un caso infectado es varias veces mayor que los picos de los años siguientes, ya que todas las ratas están sanas al principio. Esto no es lo que observamos en la Figura 2. Encontramos posibles explicaciones en un informe sobre la peste en Bombay (Gatacre, 1897) publicado en 1897, es decir, un año después del comienzo de la epidemia y varios años antes de la creación del comité asesor y el comité de trabajo. El informe explica en detalle las dificultades para llegar a estimaciones confiables de mortalidad por peste en el primer año de la epidemia: algunos meses, Se estimó que las muertes contadas como debidas a la peste (Figura 2) fueron menos de un tercio del exceso de mortalidad calculado restando la mortalidad promedio de años anteriores de la mortalidad total observada durante la epidemia (Gatacre, 1897, p 2) Por el contrario, el informe publicado diez años después en 1907 tiene mucha confianza en las estadísticas de peste porque la identificación de casos de peste se había convertido en rutina (Advisory Committee, 1907b, p. 728-734). Por lo tanto, el tamaño de los primeros picos epidémicos en la Figura 2 es dudoso. Otro factor importante es la disminución de la población de 850,000 a 437,000 entre diciembre de 1896 y febrero de 1897; la gente había huido de Bombay para escapar de la plaga (Gatacre, 1897, p. 251). Esta migración, luego considerada "probablemente única en la historia del mundo" ciertamente redujo el tamaño del primer pico epidémico. La población volvió a su nivel normal unos meses después del primer pico (Gatacre, 1897, plan 3). Finalmente, los picos epidémicos más pequeños después de 1907 (Figura 2) pueden deberse a las intervenciones efectivas sugeridas por la comisión después de haber entendido cuidadosamente la epidemiología de la peste. Todo esto tiende a justificar por qué la Figura 4 se centra solo en el período 1904-1907.

La Figura 5 muestra las oscilaciones periódicas de la población de ratas. Tenga en cuenta que, en comparación con la situación libre de enfermedad, la peste dividió la población total de ratas aproximadamente por 5. La población de ratas susceptibles también es muy pequeña durante la temporada de peste de febrero a abril, pero comienza a aumentar a fines de abril cuando las temperaturas más altas reducen la transmisión. Este aumento continúa hasta el siguiente enero. El número de ratas sanas y las condiciones de temperatura son entonces favorables para una nueva epidemia. El número mínimo de ratas infectadas durante una temporada es 26, que es demasiado pequeño para ser visto en la Figura 5 pero probablemente suficiente para evitar la extinción si se tiene en cuenta la estocasticidad. La proporción de ratas inmunizadas, R/P varía entre el 25% en febrero al comienzo de la epizootia estacional y el 65% en mayo al final de la epizootia. Estos cambios en la inmunidad también se observaron en experimentos de laboratorio (Advisory Committee 1908, p. 292). Finalmente, podemos notar que, a diferencia del modelo de (Monecke et al., 2009) donde se suponía que las pulgas solo buscaban humanos después de la reducción drástica de la población de ratas (ver en particular (Monecke et al., 2009, Figura 3), la epidemia en la Figura 4 y la epizootia en la Figura 5 se superponen ampliamente, con la primera solo unas pocas semanas detrás de la segunda, como lo confirman los datos sobre el número ratas negras infectadas (vivas o muertas) examinadas en Bombay en 1905-1906 (Advisory Committee, 1907b, figura III).

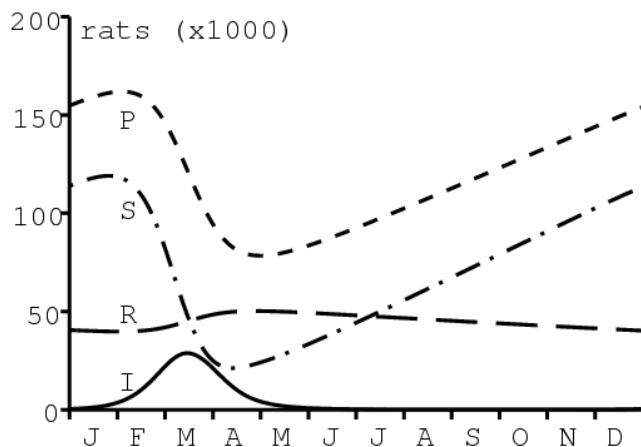


Figura 5. Población de ratas: sana (S), infectado (I), inmune (R) y total (P)

Por supuesto, como en el modelo SIR clásico con demografía periódica, el modelo (7) - (10) también tiene soluciones subarmónicas y quizás también soluciones caóticas para diferentes valores de parámetros. No se ha intentado dibujar un diagrama de bifurcación. Esta complejidad potencial puede explicar en parte por qué los picos epidémicos estacionales en la Figura 2 no son todos del mismo tamaño. La idea aquí era solo mostrar que un modelo estacional podría ajustar los datos con valores de parámetros realistas, a diferencia de (Kermack y McKendrick, 1927).

5. La reproducibilidad de un tipo con estacionalidad.

Pasemos ahora a la segunda pregunta planteada en la introducción: ¿cuál es la reproducibilidad asociada con la peste en Bombay? Usaremos el modelo periódico de la sección anterior, que incluye ratas y pulgas. Como Roberts y Heesterbeek han señalado por enfermedades infecciosas con más de un animal huésped (Heesterbeek y Roberts, 2007; Roberts y Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007), es mejor calcular lo que llaman reproducibilidad para cada diferente tipo de host Recordemos primero algunas generalidades sobre la reproducibilidad de un tipo en un entorno constante antes de extender la noción a modelos periódicos.

5.1 Ambiente constante

Considere un modelo autónomo linealizado con n estados infectados $dJ/dt = (A - B)J(t)$ donde

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$,
- A es una matriz de transmisión cuyos elementos son todos ≥ 0 ,
- B es una matriz de transición que es una matriz M invertible (Berman y Plemmons, 1994; van den Driessche y Watmough, 2002).

Tenga en cuenta que (Diekmann et al., 2010) llama $-B$ a la matriz de transición. Llamaremos a esto el modelo (A, B) . Recuerde que para una matriz B con elementos no diagonales que son ≤ 0 , las siguientes cuatro condiciones son equivalentes:

- B (o su matriz transpuesta B^T) es una matriz M invertible;
- todos los autovalores de B tienen una parte real > 0
- existe $d_1 > 0, \dots, d_n > 0$ tales como $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}|$ por todo j
- B es invertible y B^{-1} es una matriz positiva (Berman y Plemmons, 1994, pp. 134-137).

La reproducibilidad es $R_0 = \rho(K)$, el radio espectral de la matriz positiva $K = AB^{-1}$. Ver (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 105) o (van den Driessche y Watmough, 2002).

Supongamos ahora que el control se realiza en un subconjunto no vacío $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$ de todos los estados infectados. Como en (Roberts y Heesterbeek, 2003), definimos

- P : la matriz de proyección en este subconjunto, con $P_{i,j} = 0$ si $i \neq j$, $P_{i,j} = 0$ si $i = j \notin \mathcal{E}$ y $P_{i,i} = 1$ si $i \in \mathcal{E}$
- \mathcal{I} : la matriz de identidad de tamaño n
- $\hat{A} = PA$ y $A^* = (\mathcal{I} - P)A$.

En otras palabras, las filas de la matriz \hat{A} cuyo número está en \mathcal{E} son los mismos que los de la matriz A , mientras que las otras líneas son cero. Entonces $A = \hat{A} + A^*$. Porque A^* es una matriz positiva, tenga en cuenta que $\hat{B} = B - A^*$ tiene elementos no diagonales que son ≤ 0 . Para la definición de la reproducibilidad de tipo T asociada con \mathcal{E} , asumiremos que \hat{B} También es una matriz M invertible. Porque $B - (\mathcal{I} - P)A = (\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})B$, esta suposición es equivalente a $\rho((\mathcal{I} - P)K) < 1$, como en (Roberts y Heesterbeek, 2003). Porque $A - B = \hat{A} - \hat{B}$, es como tener un modelo linealizado $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$ con una matriz de transmisión \hat{A} y una matriz de transición \hat{B} . Véase también la discusión en (van den Driessche y Watmough, 2002). Llegamos a la definición:

para el modelo (A, B) , la reproducibilidad de un tipo asociado con \mathcal{E} es la reproducibilidad del modelo (\hat{A}, \hat{B}) .

Verifiquemos que esta definición coincide con la propuesta por Roberts y Heesterbeek (Roberts y Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007; Heesterbeek y Roberts, 2007):

$$\begin{aligned} T &= \rho(\hat{A}\hat{B}^{-1}) = \rho(\hat{A}(B - A^*)^{-1}) = \rho(\hat{A}B^{-1}(\mathcal{I} - A^*B^{-1})^{-1}) \\ &= \rho(PAB^{-1}(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}). \end{aligned} \quad (11)$$

De hecho, es la misma fórmula que (Roberts y Heesterbeek, 2003, ecuación (A3)), que se obtuvo de una manera ligeramente diferente. Insistamos en el hecho de que el cálculo (11) parece nuevo.

Para modelos de formulario de tiempo discreto $J(t+1) = (A + B)J(t)$ con matrices positivas A y B con $\rho(B) < 1$ (ver por ejemplo (Bacaër, 2009)), tenemos $R_0 = \rho(K)$ con $K = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$. Un cálculo similar muestra una vez más que

$$T = \rho(PA(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)A - B)^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}).$$

5.2 Ambiente periódico

Ahora considere un sistema linealizado τ -periódico $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$, que se llama modelo $(A(t), B(t))$ donde

- $A(t)$ es una matriz de transmisión continua positiva
- $B(t)$ es una matriz de transición continua con elementos no diagonales que son ≤ 0 .

Se supone además que el multiplicador de Floquet dominante $\rho(X(\tau))$ del sistema $dX/dt = -B(t)X(t)$ con $X(0) = \mathcal{I}$ es estrictamente menor que 1.

Tenga en cuenta que si $B(t)$ es constante e igual a B , entonces $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$ si y solo si todos los valores propios de B tienen una parte real > 0 , en otras palabras, si B es una matriz M invertible.

Volvamos al caso periódico. Considere, como arriba, un subconjunto \mathcal{E} de $\{1, \dots, n\}$ y la matriz de proyección P que le corresponde. Definimos

- $\hat{A}(t) = PA(t)$
- $A^*(t) = (\mathcal{I} - P)A(t)$
- $\hat{B}(t) = B(t) - A^*(t)$.

Entonces $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$ y $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$. Nuevamente tenga en cuenta que la matriz $\hat{B}(t)$ tiene elementos fuera de la diagonal que son ≤ 0 . Supongamos que el multiplicador de Floquet dominante $\rho(\hat{X}(\tau))$ del sistema $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$ con $\hat{X}(0) = \mathcal{I}$ es estrictamente menor que 1. Aquí está la definición:

La reproducibilidad de un tipo asociado con \mathcal{E} en el modelo $(A(t), B(t))$ es la reproducibilidad del modelo $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$.

Recuerde que la definición de reproducibilidad para modelos periódicos se propuso en (Bacaër y Guernaoui, 2006) y que para el caso particular de modelos que son sistemas de ecuaciones diferenciales, la teoría de Floquet puede usarse para calcular R_0 (Bacaër y Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Wang y Zhao, 2008). De hecho, si $R_0 > 0$ (el caso $R_0 = 0$ no ocurre por ninguna enfermedad real), R_0 se caracteriza como el número positivo único, como el sistema lineal periódico $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$ tiene un multiplicador de Floquet dominante igual a 1. Más generalmente, R_0 es el radio espectral de un operador integral en un espacio de funciones periódicas (Bacaër y Guernaoui, 2006) y se interpreta como la tasa de crecimiento asintótica por generación (Bacaër y Ait Dads, 2011). Así, la reproducibilidad de un tipo T es el único número positivo tal que

$$\frac{dJ}{dt} = \left(\frac{\hat{A}(t)}{T} - \hat{B}(t) \right) J(t) = \left(\frac{PA(t)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t) - B(t) \right) J(t) \quad (12)$$

tiene un multiplicador de Floquet dominante igual a 1. Este número T tiene las mismas propiedades de umbral que R_0 : usando por ejemplo (Wang y Zhao, 2008, Teorema 2.2), tenemos $T > 1$ si y solo si el sistema $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$ tiene una tasa de crecimiento maltusiano > 0 . Pero esto es igual al parámetro maltusiano del sistema $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$. Entonces, el estado libre de enfermedad es inestable si y solo si $T > 1$.

De hecho, como se señaló (Thieme, 2009), una fórmula del formulario $R_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1})$ sigue siendo cierto en el caso particular de las ecuaciones diferenciales periódicas, con $(\mathcal{A}u)(t) = A(t)u(t)$ y $(\mathcal{B}u)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$ para cualquier función τ -periódico $u(t)$. Elementos fuera de la diagonal ≤ 0 de $B(t)$ y la condición $\rho(X(\tau)) < 1$ asegurar que \mathcal{B} es invertible y su inverso es un operador positivo (por ejemplo, $(\mathcal{B}^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$ si $B(t)$ es una función escalar) Por lo tanto, una fórmula para T similar a (11) sigue siendo cierta, excepto que no parece ser de uso práctico.

Para modelos τ -periódico en tiempo discreto $J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$ con matrices positivas $A(t)$ y $B(t)$ y $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$ como en (Bacaër, 2009), la reproducibilidad de un tipo todavía está dada por la reproducibilidad del modelo equivalente $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$ donde $\hat{A}(t) = PA(t)$, $\hat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$ y siempre que $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$.

Finalmente, para modelos periódicos estructurados por tiempo. x transcurrido desde la infección, que son de la forma

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} &= -B(t, x) J(t, x), \\ J(t, 0) &= \int_0^\infty A(t, x) J(t, x) dx, \end{aligned} \quad (13)$$

La reproducibilidad de un tipo se puede definir como el número real positivo T de modo que el sistema (13) con la condición en el borde

$$J(t, 0) = \int_0^\infty \left(\frac{PA(t, x)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t, x) \right) J(t, x) dx$$

tiene un parámetro maltusiano nulo (Thieme, 1984), o equivalente, una reproducibilidad (Bacaër y Guernaoui, 2006; Bacaër y Ait Dads, 2011) igual a 1, siempre que el sistema (13) tenga la condición en el borde

$$J(t, 0) = \int_0^\infty (\mathcal{I} - P) A(t, x) J(t, x) dx,$$

tiene un parámetro negativo de Malthus (o una reproducibilidad < 1). Si $A(t, x)$ y $B(t, x)$ no dependa de x , podemos ver fácilmente que esta definición coincide con (12).

5.3 Aplicación

Como ejemplo, considere el modelo en la Sección 4. El número de ratas en el estado libre de enfermedad es $S^* = K(r/m - 1)$. Definimos

- T_R : rendimiento reproductivo asociado con ratas
- T_F : la reproducibilidad asociada con las pulgas
- $J(t)$: el vector de columna $(I(t), F(t))$.

Al centrarnos en el sistema linealizado para ratas y pulgas infectadas, vemos que los sistemas lineales periódicos de ecuaciones diferenciales, definidos por las siguientes matrices, tienen un multiplicador de Floquet dominante igual a 1:

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_0 \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/\mathcal{R}_0 & -c \end{pmatrix}, \quad (14)$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/T_R \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' & -c \end{pmatrix},$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t)) \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/T_F & -c \end{pmatrix}. \quad (15)$$

Con los valores de los parámetros en la sección anterior, obtenemos $R_0 \simeq 1,3$ y $T_R = T_F \simeq 1,8$ (mas precisamente $T_R = T_F \simeq 1,78$)

Cabe señalar que se realizó un cálculo similar para las enfermedades transmitidas por vectores en (Bacaër, 2007). Lo que se llamó reproducibilidad era en realidad la reproducibilidad de un tipo (T fue llamado R_0 y R_0 fue llamado r_0) En el caso particular de los sistemas periódicos 2×2 como (14) - (15), (Bacaër, 2007) ya ha demostrado que $(R_0)^2 = T_R = T_F$, como en el caso autónomo (Roberts y Heesterbeek, 2003).

6. Dinámica lenta-rápida y el modelo SIR

En la Sección 4, se observó que la curva para el número de muertes por peste no era sensible al cambio en el parámetro c . La explicación es simple: el tiempo promedio requerido para que un chip encuentre un nuevo host, $1/c = 1$ día o $1/30$ de un mes, es la escala de tiempo más corta en el modelo (7) - (10). En consecuencia, podemos esperar que la ecuación (9) esté en el estado cuasi estacionario: $cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I$. Reemplazamos cF en las ecuaciones (7), (8) y (10). Obtenemos el siguiente sistema reducido, que no involucra c :

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I + \varepsilon m'I, \quad (16)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - m'I, \quad (17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m'I - mR, \quad (18)$$

$$\frac{dH}{dt} = \omega\pi(\theta) f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - aH, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (19)$$

Podemos verificar que la solución periódica de este sistema es muy cercana a la del sistema (7) - (10) con $c = 30$ por mes e incluso más cerca si $c = 60$ por mes (figura no mostrada). Ahora considere la ecuación (17). Como solo hay un tipo de host obligatorio en el sistema reducido, la reproducibilidad R_0 y la reproducibilidad de un tipo T coinciden y son iguales a la media del tiempo $(1-\omega) \left[\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt \right] f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$. (Bacaër y Guernaoui, 2006, ecuación (31)) dieron una fórmula que involucraba la media (con una definición correcta de R_0) Numéricamente obtenemos $T \simeq 1.79$. No podemos distinguir biológicamente este valor del valor 1.78 obtenido en la sección 5 con la teoría de Floquet.

Tenga en cuenta que (16) - (18) es una especie de versión periódica del modelo SIR (2) de Kermack y McKendrick, pero con demografía y un posible retorno después de la recuperación en la clase saludable. El número de muertes dadas por (19) sigue las variaciones de $I(t)$ con retraso $1/a$ de una semana

7. Conclusión

Incluso si ya respondimos en la sección 3 las dos preguntas de la introducción sobre los valores de los parámetros y la reproducibilidad, resultó que el modelo propuesto por Kermack y McKendrick realmente no era bueno. desde un punto de vista biológico. Incluso si la epidemia de 1906 duró solo unos pocos meses, la influencia de la estacionalidad no puede pasarse por alto. Por lo tanto, propusimos un nuevo modelo periódico en la sección 4. Dado que el modelo incluía dos hosts diferentes, se calculó la reproducibilidad de un tipo en lugar de R_0 en la sección 5. Por lo tanto, ampliamos la noción de reproducibilidad de un tipo a modelos estacionales. Finalmente, en la sección 6, agregamos algunos comentarios que vinculan la reproducibilidad de un tipo para el modelo con dos hosts y la reproducibilidad de un modelo reducido con un solo host.

Desde nuestro punto de vista, los problemas planteados por el modelo de Kermack y McKendrick para la epidemia de peste en Bombay en 1906, una enfermedad de interés público limitado hoy en día, no importaría si Este modelo solo se usó en los libros de texto como uno de los mejores ejemplos para mostrar cómo un modelo matemático puede explicar el proceso epidémico y adaptarse a los datos. El primer problema fue el tamaño N de la población en riesgo. Muchos modelos prestan mucha atención a la estimación de la reproducibilidad, que en modelos simples está estrechamente relacionada con la fracción final de la población que termina infectada. ¿Pero a qué población se aplican estos cálculos? ¿Es la población del barrio donde comienza la epidemia, la población de la ciudad, la región o todo el país? Parece que hay mucha más incertidumbre sobre N que sobre R_0 . Ambos son necesarios para predecir el tamaño final de la epidemia; y en cierto modo, N es aún más crítico para tener el orden de magnitud de la epidemia.

El segundo problema fue que el modelo de Kermack y McKendrick no tuvo en cuenta la estacionalidad, incluso si esta es una de las características más obvias de la Figura 2. Esta observación también puede resultar relevante para ciertos estudios contemporáneos sobre gripe

La estacionalidad de las epidemias de peste ha recibido una atención renovada en los últimos años tras la controversia sobre la posible participación del bacilo *Yersinia pestis* en la peste negra del siglo XIV. La estacionalidad de las epidemias de peste a principios del siglo XX en la India y su interpretación en términos de umbral de temperatura parecen contradecir los datos europeos del siglo XIV al XVIII (Cohn, 2002 y 2010; Welford y Bossak, 2009). En el futuro, quizás deberíamos tratar de explicar estas diferencias en la estacionalidad utilizando modelos matemáticos.

Agradecimientos

Este artículo fue estimulado por preguntas de Yann Dartois, de la escuela secundaria Alfred Kastler en Pontoise, por la presentación de Mick Roberts sobre la reproducibilidad de un tipo en la conferencia CMPD3 (Burdeos, junio de 2010), por una discusión con Hans Metz, y por el profesor Klaus Dietz, quien envió una copia de (Dietz, 2009).

Referencias

- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906a)
Reports on plague investigations in India, I, Experiments upon the transmission of plague by fleas. *J Hyg* 6: 425–482
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906b)
Reports on plague investigations in India, IX, On the quantitative estimation of the septicaemia in human plague. *J Hyg* 6: 524–529
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907a)
Reports on plague investigations in India, XX, A note on man as a host of the Indian rat flea. *J Hyg* 7: 472–476
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907b)
Reports on plague investigations in India, XXII, Epidemiological observations in Bombay City. *J Hyg* 7: 724–798
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1908)
Reports on plague investigations in India, XXXI, On the seasonal prevalence of plague in India. *J Hyg* 8: 266–301
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1911)
Reports on plague investigations in India, XLVII, Observations on the breeding of *Mus Rattus* in captivity. *J Hyg* 11: 193–206
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1912)
Reports on plague investigations in India, XLIX, Statistics of the occurrence of plague in man and rats in Bombay. *J Hyg* 12: 221–226
- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases in Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53: 421–436
- Bacaër N (2007)
Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69: 1067–1091
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models: growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71: 1781–1792
- Bacaër N (2011) *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer, London
- Bacaër N, Ait Dads E (2011) Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *J Math Biol* 62 (2011) 741–762
- Banks RB (1994) *Growth and Diffusion Phenomena*. Springer, Berlin
- Berman A, Plemmons RJ (1994) *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. SIAM, Philadelphia
- Braun M (1993) *Differential Equations and their Applications*, 4th edn. Springer, New York
- Britton NF (2003) *Essential Mathematical Biology*. Springer, London
- Cavalli-Sforza LL, Feldman MW (1981)
Cultural Transmission and Evolution: A Quantitative Approach. Princeton University Press
- Cohn SKJr (2002) The Black Death: end of a paradigm. *Amer Hist Rev*: 107: 703–738
- Cohn SKJr (2010) *The Black Death Transformed*. Bloomsbury Academic, London
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester
- Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG (2010)
The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface* 7: 873–885
- Dietz K (2009) Epidemics: the fitting of the first dynamic models to data. *J Contemp Math Anal* 44:97–104
- Edelstein-Keshet L (2005) *Mathematical Models in Biology*. SIAM, Philadelphia
- Gatacre WF (1897) Report on the Bubonic Plague in Bombay 1896-1897. Plague Committee, Bombay. <http://digital.nls.uk>
- Hastings A (1997) *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, New York
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (2007) The type-reproduction number T in models for infectious disease control. *Math Biosci* 206: 3–10
- Israel G (1996) *La mathématisation du réel*. Seuil, Paris
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature* 407: 903–906
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proc R Soc Lond B* 267: 2219–2230
- Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115: 700–721
- Kermack WO, McKendrick AG (1991) Contributions to the mathematical theory of epidemics (reprint). *Bull Math Biol* 53:33–55
- Leslie PH (1945) On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika* 33: 183–212
- Mangel M (2006) *The Theoretical Biologist's Toolbox*. Cambridge University Press
- Monecke S, Monecke H, Monecke J (2009)
Modelling the black death, a historical case study and implications for the epidemiology of bubonic plague. *Int J Med Microbiol* 299: 582–593
- Murray JD (2002) *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3rd edn. Springer, Berlin
- Nowak MA, May RM (2000) *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press
- Olinick M (1978) *An Introduction to Mathematical Models in the Social and Life Sciences*. Addison-Wesley, Reading MA
- Otten L (1932) The problem of the seasonal prevalence of plague. *J Hyg* 32: 396–405
- Pollitzer R (1954) *Plague*. WHO Monograph Series No. 22, Genève.
http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO/{MONO}_22_{chp1}.pdf
- Roberts MG, Heesterbeek JAP (2003) A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proc R Soc Lond B* 270: 1359–1364
- Roberts MG (2007) The pluses and minuses of R_0 . *J R Soc Interface* 4: 949–961
- Shigesada N, Kawasaki K (1997) *Biological Invasions: Theory and Practice*. Oxford University Press
- St John Brooks R (1917) Reports on plague investigations in India, LXXXIV,
The influence of saturation deficiency and of temperature on the course of epidemic plague. *J Hyg* 15: 881–899
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integr Equ* 7: 253–277
- Thieme HR (2009)
Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70: 188–211

- van den Driessche P, Watmough J (2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci* 180: 29–48
- Waltman P (1974) *Deterministic Threshold Models in the Theory of Epidemics*. Springer, Berlin
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ* 20: 699–717
- Welford MR, Bossak BH (2009) Validation of inverse seasonal peak mortality in medieval plagues, including the Black Death, in comparison to modern *Yersinia pestis*-variant diseases. *PLoS ONE* 4 (12): e8401. doi: 10.1371 / journal.pone.0008401