

# MODELOS DE LA PROPAGACIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

**Fred Brauer**  
**Carlos Castillo-Chávez**  
**Elmer De La Pava**  
**Kamal Barley**  
**Carlos W. Castillo-Garsow**

**Diego Chowell**  
**Baltazar Espinoza**  
**Paula Gonzalez Parra**  
**Carlos Hernandez Suarez**  
**Victor Moreno**



Fred Brauer  
Carlos Castillo-Chávez  
Elmer De La Pava  
Kamal Barley  
Carlos W. Castillo-Garsow  
Diego Chowell  
Baltazar Espinoza  
Paula Gonzalez Parra  
Carlos Hernandez Suarez  
Victor M. Moreno

# Modelos Para La Propagación De Enfermedades Infecciosas

10 de diciembre de 2014



MODELOS PARA LA PROPAGACIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS /Carlos Castillo-Chávez [et.al].  
Cali: Universidad Autónoma de Occidente, 2014  
Contiene referencias bibliográficas.  
ISBN:978-958-8713-65-6

570.151 - dc23

**MODELOS PARA LA PROPAGACIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

**Fred Brauer** ([brauer@math.ubc.ca](mailto:brauer@math.ubc.ca))  
Department of Mathematics  
University of British Columbia  
Mathematics Road 1984  
Vancouver, BC V6T 1Z2

**Carlos Castillo-Chávez** ([ccchavez@asu.edu](mailto:ccchavez@asu.edu))  
**Kamal Barley** ([kbarley@asu.edu](mailto:kbarley@asu.edu))  
**Diego Chowell** ([dchowell@asu.edu](mailto:dchowell@asu.edu))  
**Baltazar Espinoza** ([bespino6@asu.edu](mailto:bespino6@asu.edu))  
**Victor M. Moreno** ([vmmoren4@asu.edu](mailto:vmmoren4@asu.edu))  
Simon A. Levin Mathematical, Computational  
and Modeling Sciences Center (SAL MCMSC)  
Arizona State University  
PO Box 873901  
Tempe AZ 85287-3901  
USA

**Elmer de la Pava Salgado** ([epava@uao.edu.co](mailto:epava@uao.edu.co))  
**Paula A. Gonzalez Parra** ([pagonzalez@uao.edu.co](mailto:pagonzalez@uao.edu.co))  
Departamento de Matemáticas  
Universidad Autónoma de Occidente.  
Cali, Colombia

**Carlos W. Castillo-Garsow** ([ccastillogarsow@ewu.edu](mailto:ccastillogarsow@ewu.edu))  
Mathematics Department  
Kingston Hall 216  
Eastern Washington University  
Cheney WA 99004-2418  
USA

**Carlos Hernandez Suarez** ([carlosmh@mac.com](mailto:carlosmh@mac.com))  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Colima  
Colima, 28040, Mexico

©2014 Universidad Autónoma de Occidente

ISBN 978-958-8713-65-6  
Primera edición, diciembre de 2014

**Gestión editorial**  
Programa Editorial Dirección de Investigaciones y Desarrollo Tecnológico

**Jefe Programa Editorial**  
Jorge Enrique Salazar Ferro

**Coordinación Programa Editorial**  
Claudia Lorena González González

**Corrección de estilo**  
Juliana Caicedo Durán

**Impresión**  
Carvajal Soluciones de Comunicación

**Universidad Autónoma de Occidente** Km. 2 vía a Jamundí –Conmutador: 3188000 A.A. 2790  
Cali, Valle del Cauca –Colombia  
[www.uao.edu.co](http://www.uao.edu.co)

El contenido de esta publicación no compromete el pensamiento de la Institución,  
es responsabilidad absoluta de sus autores.

Impreso en Colombia  
Printed in Colombia



*Para todos los jóvenes de habla hispana que tienen curiosidad acerca del mundo en que viven y pretenden cambiarlo mediante el descubrimiento de nuevos conceptos utilizando múltiples disciplinas científicas.*

Los autores pretenden mediante la presente colección de apuntes ofrecer una introducción al modelaje Matemático, el cual es una herramienta versátil para explorar diferentes tipos de problemas de interés cotidiano, que incluyen pero no se limitan a las siguientes disciplinas científicas: Sostenibilidad Ambiental, Epidemiología, Dinámica poblacional, etc.

Así mismo, se ofrecen diversos recursos que permiten al estudiante profundizar en las técnicas utilizadas en el modelaje Matemático, para usarlas como herramientas en la resolución de problemas de índole social o científica.

Uno de los recursos recomendados es el repositorio del Instituto de Matemáticas y Biología Teórica (MTBI) de la Universidad estatal de Arizona (ASU):

<https://mtbi.asu.edu/research/archive>

Through this collection of notes, the authors wish to provide an introduction to Mathematical Modeling. The idea is to make this tool available to young students who are eager to explore a wide variety of problems that are affecting our everyday life such as: problems in Sustainability, Epidemiology, Ecology and Population Biology, etc.

At the same time, the authors wish to provide a plethora of resources to aid in the understanding and conceptualization of the techniques used to solve real life problems through Mathematical Modeling.

The recommended resources include many papers published by the authors (available on-line free of charge) and the Arizona State University's Mathematical and Theoretical Biology Institute's repository (MTBI) at : <https://mtbi.asu.edu/research/archive>

# Prefacio

La Biología evolutiva y sus divisiones: la Biología moderna, la Ecología, la Epidemiología, la Genética, entre otras; son parte del desarrollo de la Biología actual. Es importante destacar que la relación de la Biología Evolutiva con cada una de estas áreas que estructuran la Biología moderna, es sistémica o mejor, holística. Este sistema se entiende como una unidad cuyos elementos interactúan juntos, ya que continuamente se están afectando unos a otros, de modo que avanzan hacia una meta común, la conservación de las especies. Esta estructura sistémica, obliga a tener presente todas las interrelaciones dentro de estas disciplinas para la comprensión de sucesos de tipo biológico que hoy afectan a la humanidad, como el VIH, la resistencia a los medicamentos por parte de los parásitos y gérmenes, etc.

Una importante herramienta que ha generado mucho desarrollo dentro de cada una de las disciplinas de la Biología Moderna, ha sido la matemática acompañada de la estadística y la computación. Hoy se estudian algunos problemas biológicos en la intersección de estas disciplinas; cada una tiene definido su objeto de conocimiento y, en cuanto a su método, se ubican en dos campos disjuntos: el teórico y el experimental. Así, hoy se cuenta con un enfoque interdisciplinario para el estudio de los problemas biológicos donde la Biología, origina los problemas y la Matemática, aporta el método de estudio.

Grandes epidemias han afectado a la población humana a lo largo de la historia. Muchas poblaciones han sido incapaces de protegerse de microbios y gérmenes; de alguna manera u otra todos hemos vivido los efectos de la pandemia del SIDA, del resurgimiento de la Tuberculosis (TB), el dengue y la malaria, de las muertes causadas por el virus AH1N1, el SARS, etc.

¿Puede la Matemática ayudar en el entendimiento de la propagación de este tipo de enfermedades? ¿Cómo modelar matemáticamente la epidemia de la violencia y sus consecuencias en la salud? La matematización de la Biología, permite explicar y predecir el comportamiento de algunos sistemas complejos, lo que también permite encontrar soluciones a algunos problemas ambientales y poblacionales. El hecho que ahora la Matemática tenga tal importancia en algunas áreas de la Biología, y se hayan desarrollado áreas como la “Epidemiología Matemática” o la “Ecología Matemática”, por ejemplo; tiene que ver con la necesidad de un enfoque multidisciplinario en la solución de problemas de tipo biológico. Tal enfoque ha requerido el uso de modelos matemáticos y de simulación, como una herramienta conceptual con la cual se pueden describir, explicar y predecir comportamientos específicos. Podemos establecer que actualmente la matemática aplicada es una herramienta poderosa para lograr entender la dinámica de estos problemas y predecir los posibles efectos de las diferentes alternativas de solución.

En este libro se pretende mostrar los principales aspectos de la modelización matemática en epidemiología. El presente libro contiene material más que suficiente para entender el tipo de problemas aquí planteados. El objetivo es motivar a los jóvenes estudiantes de la utilidad del modelado matemático. Fred Brauer dice: “ lo ideal sería enseñar el arte de la elaboración de modelos matemáticos, pero que este arte es difícil de enseñar y es mejor aprender con la práctica”. Por esta razón se han presentado muchos ejemplos con todas las

herramientas matemáticas necesarias para la comprensión del tema tratado. Se espera que con el estudio de estos ejemplos, se adquieran buenas ideas sobre el proceso de elaboración de modelos matemáticos.

Los dieciséis capítulos de esta monografía pertenecen a lo que podríamos identificar como la Epidemiología Matemática clásica. Como los objetivos de esta monografía son proveer una versión en español para aquellos cuyo conocimiento de otras lenguas sea limitado, hemos decidido incorporar capítulos sobre estimación de parámetros, y breves capítulos sobre modelos estocásticos, incluyendo una introducción breve a la probabilidad.

# Índice general

Introducción .....	1
1. Modelo de Kermack y McKendrick .....	5
2. Modelos de compartimentos .....	11
3. Período de exposición no infeccioso .....	17
4. Tiempos de espera .....	25
5. Población total variable .....	33
6. Transmisión por vectores .....	39
7. Propagación del VIH .....	71
8. Estructura social .....	75
9. Sistema Axiomático de apareamiento .....	79
10. SIDA con infectividad variable .....	85
11. Transmisión de la Influenza .....	93
12. Introducción a los modelos probabilísticos .....	105
13. Modelos estocásticos en epidemiología .....	115
14. Modelos estocásticos para la dispersión espacial de especies .....	123
15. La dinámica de un virus dentro del huésped .....	129
16. La importancia de la Pedagogía Matemática en el Modelaje Matemático .....	133
Bibliografía .....	142
Referencias .....	142
A. Publicaciones elegidas del Dr. Fred Brauer y Dr. Carlos Castillo-Chávez .....	149



# Introducción

El presente trabajo es una colección informal de notas en las que se muestran técnicas utilizadas en el análisis matemático de modelos epidemiológicos a nivel poblacional. Es a través de la modelación de procesos biológicos que la epidemiología teórica recibe su mayor aporte. Si bien estamos convencidos que en los siguientes capítulos se presentaran suficientes modelos interesantes para atraer e inspirar a los matemáticos, cabe mencionar, que el principal objetivo de estas notas es el de motivar e interesar a estudiantes e investigadores de las Ciencias Biológicas en el uso generalizado de modelos matemáticos como herramientas poderosas y útiles en el estudio de procesos epidemiológicos. Es por ello que se enfatiza que el origen de la Epidemiología Matemática o teórica se debe, en gran parte, al trabajo de médicos que como Ross [1] y McKendrick [2], se enfrentaron directamente al estudio de la transmisión y control de las enfermedades infecciosas usando modelos matemáticos. Estamos convencidos que sólo con la interacción sostenida entre epidemiólogos teóricos, matemáticos y profesionales de la salud, se puede garantizar la utilidad del uso de la epidemiología teórica como una rama legítima e indispensable de la investigación epidemiológica.

En la actualidad, aproximadamente uno de cada tres seres humanos es portador de macro-parásitos (veáse a Anderson [3]). El hecho que miles de millones de individuos sean afectados directamente por macro-parásitos, y que la mayoría de estos individuos vivan en países en desarrollo con recursos muy limitados, demanda la planeación efectiva de programas de salud pública. Los modelos matemáticos constituyen una herramienta útil y económica en la planeación y evaluación de una gran variedad de programas de salud pública. Además, dichos modelos son útiles en estudios epidemiológicos de campo, dado que el costo de estos últimos es muy elevado y, por consiguiente, el uso de modelos matemáticos puede convertirse en la opción más económica y efectiva.

Los modelos teóricos incluidos en esta colección son de utilidad general, pero no deben ser aplicados directamente a situaciones particulares. La biología no es como la física; los detalles y la variabilidad son fundamentales en muchas ocasiones. La epidemiología, en un sentido general, es una área de investigación interdisciplinaria, y el estudio de problemas de interés social requiere la participación de individuos con habilidades y talentos diferentes; el estudio de la propagación del SIDA ha ilustrado esta situación en forma definitiva. Sociólogos, economistas, matemáticos, epidemiólogos, administradores de programas de salud pública, médicos y estadísticos, integran sus conocimientos y puntos de vista con un motivo único: la erradicación del SIDA.

La investigación hacia enfermedades de importancia social y económica, proporciona una manera de contribuir directamente a la sociedad e indirectamente a la comunidad científica. Las experiencias de Ross [1] y McKendrick [2] indican que la modelación de enfermedades infecciosas específicas, relacionando estudios epidemiológicos de campo y sociológicos locales, no sólo proveen una área de investigación relevante, sino que además garantizan problemas científicos relevantes.

Algunos libros de matemáticas aplicadas, a menudo concluyen con una serie de problemas de investigación; la mayoría de estos problemas son de tipo matemático, es decir, matemá-

ticas aplicadas a las matemáticas. Estudiantes genuinamente interesados en las aplicaciones encuentran naturalmente este tipo de problemas irrelevantes. Este tipo de estudiantes debe iniciar sus proyectos de investigación con preguntas biológicas como: ¿Cuál es el efecto de períodos largos y variables de infectividad en la transmisión del SIDA?, ¿Cuál es el efecto del uso generalizado de antibióticos en la distribución de cepas resistentes a los antibióticos en el caso de la gonorrea?; o ¿Cuál es el efecto de la especificidad en preferencia de vectores por diferentes tipos de hospedarios en la dinámica de infecciones como malaria, dengue, o leishmaniasis?

El estudio continuo de problemas de este tipo (es decir, el estudio de preguntas de la epidemiología teórica), nos lleva rápidamente a la frontera del conocimiento biológico, matemático, y estadístico. Preguntas de tipo más práctico como las relacionadas con el diseño, la aplicación y evaluación de medidas de control, también nos llevan rápidamente a la frontera de estas áreas (véase a [4, 5, 6, 7]).

Estas notas están orientadas a proveer a nuestros lectores las herramientas matemáticas básicas para la iniciación de investigaciones en epidemiología. Todo nuestro esfuerzo será compensado si los modelos y métodos descritos aquí, motivan a algunos estudiantes de matemáticas o de biología a trabajar en cuestiones relevantes a la epidemiología teórica y aplicada, haciendo uso de modelos matemáticos. Los problemas son fascinantes, su solución importante, y los desafíos y dificultades teóricas (matemáticas y biológicas) que presentan, son una fuente inagotable de conocimiento nuevo.

Estas notas son una introducción a la epidemiología matemática, y un bosquejo de los avances más recientes en esta área de la biología teórica. Los primeros cinco capítulos cubren aspectos fundamentales de la modelación, y el análisis matemático de procesos epidemiológicos a nivel poblacional. El sexto capítulo cubre, en un nivel elemental, modelos epidemiológicos con población variable cuyo estudio ha despertado gran interés teórico recientemente. El séptimo capítulo discute modelos aplicables a la transmisión del paludismo. Este tipo de modelos es de inmensa tradición histórica, pues a través de su formulación y análisis se fundaron las bases de la epidemiología teórica moderna a nivel poblacional. La dinámica del paludismo es una fuente constante de inspiración para biólogos teóricos y biomatemáticos.

El octavo capítulo aplica la teoría desarrollada en los primeros seis capítulos a la formulación y el análisis de modelos teóricos sobre la propagación del SIDA en poblaciones homosexuales. El noveno capítulo y el décimo capítulo están íntimamente relacionados. El noveno capítulo introduce un modelo bastante general para la propagación de la gonorrea en poblaciones heterosexuales con modos arbitrarios de apareamiento, mientras que el décimo capítulo presenta un sistema axiomático para la descripción de estos modos de apareamiento. Una fórmula general que describe cualquier modo específico de apareamiento como una perturbación arbitraria de modos aleatorios de apareamiento es derivada. Tales perturbaciones son una función de las preferencias en el apareamiento de los individuos de los distintos grupos bajo consideración, y por consiguiente dependen de una serie de factores incluyendo raza, nivel socioeconómico, edad, etc. El estudio de modos de apareamiento y su aplicación a procesos epidemiológicos, es una de las áreas de investigación más activa de la epidemiología matemática en la actualidad. El capítulo 10 presenta resultados analíticos obtenidos recientemente en el estudio de modelos matemáticos para la propagación sexual del SIDA. Estos modelos incorporan la infectividad como función de la duración de la infección, es decir la infectividad variable.

El capítulo 11 presenta un modelo discreto de transmisión de influenza, se incluye además un problema de control óptimo que se resuelve usando la versión discreta del principio de Pontryagin. Finalmente se considera la estimación de parámetros asociados al problema usando mínimos cuadrados y mínimos cuadrados generalizados. El capítulo 12 presenta herramientas básicas para construir modelos probabilísticos, mientras que los capítulos 13 y 14 aplican estos conceptos a la construcción de modelos en epidemiología y a la dispersión espacial de agentes biológicos. La epidemiología tradicionalmente describe la propagación de enfermedades infecciosas a nivel poblacional [8, 9]. En el capítulo 15 nos enfocamos brevemente en la dinámica del virus en un distinto nivel: a nivel del sistema del individuo

que está infectado por alguna enfermedad infecciosa. En este capítulo se describe como el virus se transmite de célula a célula. El capítulo 16 expone el principal problema pedagógico en la enseñanza del modelaje matemático: la interpretación adecuada del problema. Enfatiza además, la importancia del aprender a realizar modelos matemáticos y comprender algunas debilidades del modelaje matemático al afrontar un problema de la vida real.



# Capítulo 1

## Modelo de Kermack y McKendrick

### Modelo de Kermack y McKendrick

El artículo clásico de Kermack y McKendrick [2] ha sido muy influyente en las últimas cinco décadas. Su modelo SIR, Susceptible-Infecioso-Recuperado y sus variantes, se han convertido en prototipos de sistemas no lineales utilizados no sólo por los estudiantes interesados e informados sobre las aplicaciones de las matemáticas a la biología, sino también para explicar a los responsables de las políticas, epidemiólogos y expertos en salud pública sobre la importancia del estudio de la dinámica de las enfermedades transmisibles. Los campos de la salud pública y la epidemiología han sido dominados, por buenas razones, por el uso de modelos estadísticos. Sin embargo, como se espera ilustrar en este libro, el uso de modelos dinámicos aporta una nueva dimensión, ya que permite a teóricos y prácticos la posibilidad de formular nuevas preguntas dentro de un marco que permite explorar el impacto de intervenciones en la dinámica de la transmisión de enfermedades contagiosas. Además, los modelos utilizados (a diferencia de, por ejemplo, las correlaciones) deben dar cuenta de los mecanismos responsables de los patrones observados en la transmisión de una enfermedad contagiosa. Este proceso ayuda a identificar, cuantificar, evaluar e implementar políticas de intervención dirigidas a reducir el efecto de la epidemia o incluso de brotes pandémicos a través de la reducción del impacto de tales mecanismos.

Consideremos una población en la cual un número reducido de sus miembros padece alguna enfermedad infecciosa que se puede transmitir a otros miembros de la misma población [2]. El objetivo que perseguimos ahora es determinar qué proporción de la población total será infectada y por cuanto tiempo, usando un modelo matemático que incorpore en su estructura los mecanismos de transmisión que consideramos importantes. Iniciamos la formulación del modelo dividiendo a la población en tres subclases que serán designadas con las letras  $S$ ,  $I$  y  $R$ .  $S(t)$  denotará el número de individuos susceptibles de contraer la enfermedad al tiempo  $t$ ,  $I(t)$  el número de individuos capaces de transmitirla; es decir, individuos infecciosos, y  $R(t)$  el número de individuos que han perdido la posibilidad de ser infectados; ya sea por haber sido convenientemente aislados del resto, por haber sido inmunizados o por haber fallecido a consecuencia de la enfermedad.  $R(t)$  es pues el número de individuos removidos o retirados de la población al tiempo  $t$ . Aunque los factores por los cuales un individuo entra a este último compartimiento son diversos desde un punto de vista epidemiológico, todos son matemáticamente equivalentes ya que en nuestro modelo los individuos en  $R(t)$  no contribuyen a la posterior transmisión de la enfermedad. Como se observó anteriormente, uno de los primeros modelos elaborados para tratar de explicar los rápidos cambios (incrementos y decrementos) en las tasas de enfermos durante brotes epidémicos, fue propuesto por Kermack y McKendrick en 1927 [2]. Ejemplos sobresalientes de epidemias que motivaron el desarrollo de este tipo de modelos incluyen la “Gran Epidemia

de la Peste” en Londres (1665-1666), la epidemia de cólera en la misma ciudad (1865) y la epidemia de peste en Bombay (1906) [8].

El modelo en cuestión es el siguiente

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau}I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \frac{1}{\tau}I(t),\end{aligned}$$

y está basado en las siguientes suposiciones:

- I Todas las muertes son causadas por la enfermedad; es decir, la mortalidad por causas naturales durante la epidemia se considera insignificante. También se supone que durante el transcurso de la epidemia la tasa neta de crecimiento es cero. Esta suposición implica la relación  $\frac{d(S+I+R)}{dt} = 0$ , de donde se sigue que el tamaño total de la población es constante, puesto que los individuos que murieron debido a la enfermedad siguen siendo contados como miembros de la población. Esta hipótesis es razonable para epidemias de corta duración.
- II La transmisión de la enfermedad se supone regida por la ley de acción de masas entre infectados y susceptibles, siendo la tasa de nuevas infecciones proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infectados. Esta suposición es reflejada en los términos  $-\beta S(t)I(t)$  y  $\beta S(t)I(t)$  en las ecuaciones para  $S(t)$  e  $I(t)$  respectivamente, donde  $\beta S(t)I(t)$  es el número de miembros que pasa de la clase susceptible a la infectada por unidad de tiempo; es decir, lo que los matemáticos llaman la incidencia.
- III También se puede suponer que la transmisión de la enfermedad está regida por lo que ahora llaman “incidencia común” entre infectados y susceptibles, donde la tasa de nuevas infecciones es proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles y la proporción infectada de la población. Esta suposición es reflejada en los términos  $-\beta S(t)\frac{I(t)}{N(t)}$  y  $\beta S(t)\frac{I(t)}{N(t)}$  en las ecuaciones para  $S(t)$  e  $I(t)$  respectivamente, donde  $\beta S(t)\frac{I(t)}{N(t)}$  es el número de miembros que pasa de la clase susceptible a la infectada por unidad de tiempo, es decir, lo que los matemáticos llaman “incidencia”.
- IV La tasa de remoción de individuos infectados es constante e igual a  $\frac{1}{\tau}$ ; es decir, una fracción  $\frac{1}{\tau}$  de miembros infectados pasa a la clase de removidos por unidad de tiempo.
- V En la versión del modelo de Kermack y McKendrick descrita en esta sección, la población  $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$  es constante y por lo tanto matemáticamente hablando no hay diferencia entre la ley de acción de masas y la llamada incidencia común. Sin embargo, la diferencia conceptual es significativa y de extrema importancia cuando la población es variable; es decir, el caso en que la diferencia entre muertes y nacimientos es significativa (esto es, cuando la selección biológica actúa), véase [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Del modelo anterior, Kermack y McKendrick (1927) [2] derivaron un teorema que demuestra la existencia de una constante adimensional llamada “número de contacto” o “número reproductivo básico”, cuya magnitud determina si la enfermedad es abatida, y en tal caso el número de individuos infectados decrece monótonamente a cero; o si se produce un brote epidémico donde el número de enfermos crece a un máximo y después decrece a cero. La mayoría de los modelos epidemiológicos que han sido estudiados exhiben un fenómeno umbral de este tipo, véase por ejemplo: [3, 9, 8, 20, 21, 22, 9, 21, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33] Como  $S + I + R$  es constante, podemos dividir cada una de las variables dependientes de nuestro modelo por el tamaño total de la población  $N$ , y obtener que  $\frac{S}{N} + \frac{I}{N} + \frac{R}{N} = 1$ . Abusando de nuestra notación, designaremos a estas nuevas variables  $\frac{S}{N}$ ,  $\frac{I}{N}$ , y  $\frac{R}{N}$  con los mismos símbolos  $S$ ,  $I$ , y  $R$ , ya que de esta forma podemos escribir  $S + I + R = 1$ . Luego podemos substituir  $R = 1 - S - I$  en el sistema anterior y obtener un par de ecuaciones diferenciales ordinarias equivalentes:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta SI(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau}I(t)\end{aligned}$$

De aquí podemos deducir que  $\frac{dS(t)}{dt} < 0$  y  $\frac{dI(t)}{dt} < 0$  para toda  $t$  si y solamente si  $S(t) < \frac{1}{\beta\tau}$ . Esto implica que si  $S(0) < \frac{1}{\beta\tau}$ , entonces  $\frac{dI(t)}{dt} < 0$  para toda  $t$ , por lo que la infección desaparecería; pero si  $S(0) > \frac{1}{\beta\tau}$ , entonces  $\frac{dI(t)}{dt} > 0$  sólo mientras  $S$  decrece hacia el valor  $\frac{1}{\beta\tau}$ , después de lo cual  $\frac{dI(t)}{dt}$  será negativa. Si ahora suponemos que un número pequeño de individuos infecciosos es introducido en una población únicamente compuesta por susceptibles, entonces es posible demostrar que el número reproductivo básico está dado por

$$\mathcal{R}_0 = \beta\tau.$$

Obsérvese que en este caso  $\mathcal{R}_0$  es independiente de la población total  $N$ , lo cual tiene sentido ya que la población es constante. En el modelo que supone la ley de acción de masas se tendría que  $\mathcal{R}_0 = \beta N\tau$ , es decir, una función lineal de la población  $N$ . Bajo tal suposición se tendría que si la población se duplica, entonces el número reproductivo básico se duplicaría. El uso de la ley de acción de masas en modelos con población variable puede llevarnos a resultados absurdos – como números reproductivos inmensos en situaciones en que se desconoce el valor de  $N$ . Esta situación se vió muy clara en el caso del “síndrome respiratorio agudo severo” (SARS), que es una neumonía atípica que apareció por primera vez en noviembre de 2002 en la provincia de Cantón, China ([34, 22]). Luego, a partir de las relaciones derivadas en el párrafo anterior, si  $\mathcal{R}_0 < 1$  la infección es eliminada y si  $\mathcal{R}_0 > 1$  se produce un brote epidémico. Este resultado es en esencia el contenido del teorema umbral de Kermack y MacKenrick (1927) [2]. Un análisis cualitativo del sistema de ecuaciones diferenciales muestra que los puntos de equilibrio  $(S_\infty, I_\infty)$  son soluciones del sistema algebraico  $S_\infty I_\infty = 0$ ,  $I_\infty(\beta S_\infty - \frac{1}{\tau}) = 0$ . Por lo tanto, hay una línea de puntos de equilibrio dada por los puntos de la forma  $(S_\infty, 0)$  donde  $S_\infty$  es arbitrario,  $0 < S_\infty < 1$ . Al linealizar en la vecindad de un punto de equilibrio de la forma  $(S_\infty, 0)$  obtenemos el sistema

$$\begin{aligned}\frac{du(t)}{dt} &= -\beta S_\infty v, \\ \frac{dv(t)}{dt} &= (\beta S_\infty - \frac{1}{\tau})v,\end{aligned}$$

con matriz Jacobiana

$$\begin{pmatrix} 0 & -\beta S_\infty \\ 0 & \beta S_\infty - \frac{1}{\tau} \end{pmatrix}$$

Los valores propios de esta matriz son entonces  $0$  y  $\beta S_\infty - \frac{1}{\tau}$ , lo que indica que el sistema linealizado no proporciona información útil sobre el comportamiento cualitativo del sistema (el valor propio cero significa que la linealización es inútil para el análisis del sistema). Los valores límites  $S(\infty)$  de cada órbita dependen del valor inicial  $S(0) > 0$ . Obsérvese que  $S(\infty) > 0$  para todo  $S(0) > 0$ , esto significa que durante cualquier brote epidémico no todos los miembros de la población se infectan, independientemente de las condiciones iniciales. Este resultado concuerda con la información médica registrada para muchas epidemias de enfermedades comunicables por medio de contactos casuales (catarro, influenza, sarampión, rubeola o la varicela por ejemplo). No es difícil demostrar que una órbita que conecta el punto  $(S(0), 0)$  con el punto  $(S(\infty), 0)$  satisface la relación

$$S(\infty) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(\infty) = S(0) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(0).$$

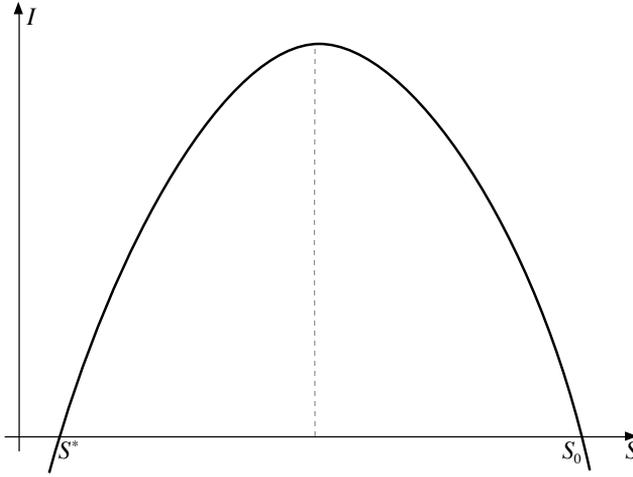


Figura 1.1: Aquí  $S_0 = (S(\infty), 0)$ ,  $S_1 = \frac{1}{\beta\tau}$  y  $S_2 = (S(0), 0)$ .

Para ver esto, observemos que

$$\frac{d(S + I - \frac{1}{\beta\tau} \ln S)}{dt} = S' + I' - \frac{1}{\beta\tau} \frac{S'}{S} = S' \left(1 - \frac{1}{\beta\tau S}\right) + I',$$

como  $\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t)$  se tiene que

$$\frac{d(S + I - \frac{1}{\beta\tau} \ln S)}{dt} = -\beta SI \left(1 - \frac{1}{\beta\tau S}\right) = -\beta SI + \frac{1}{\tau} I + I' = 0$$

por lo tanto  $S(t) + I(t) - \frac{1}{\tau} - \ln(S(t))$  es constante, luego

$$S(\infty) + I(\infty) - \left(\frac{1}{\tau} \ln(S(\infty))\right) = S(0) + I(0) - \frac{1}{\tau} \ln S(0),$$

y como  $I(\infty) = I(0) = 0$ , se sigue que

$$S(\infty) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(\infty) = S(0) - \frac{1}{\beta\tau} \ln S(0).$$

La relación anterior se conoce como la “relación del tamaño final” de la epidemia y durante mucho tiempo se creyó que el cálculo de dicha relación para los modelos de una dimensión superior probablemente no era fácil de hacer. El trabajo sobre el SARS [34] aumentó el interés en analizar modelos de un sólo brote y una gran corriente de investigación ha surgido ([34, 22]).

La tasa de contacto  $\beta$  en el modelo que estamos considerando depende de la enfermedad particular que se estudia, y por lo tanto, puede también depender de factores sociales y de comportamiento. En general es difícil estimar  $\beta$ , o equivalentemente  $\mathcal{R}_0$ , de una forma directa. Sin embargo la relación obtenida arriba nos proporciona una manera de calcular a partir del conocimiento de  $S(0)$  y  $S(\infty)$ . Estos valores se pueden estimar en el caso de enfermedades comunicables, como catarros, influenza, sarampión, rubeola o varicela; utilizando información serológica (comprobando la existencia de anticuerpos en la sangre de un individuo). Por ejemplo, supongamos que un brote de influenza ha sido reportado con  $S(0) = 0,911$ , y  $S(\infty) = 0,513$ . A partir de la relación

$$S(0) - S(\infty) = \frac{1}{\beta\tau}(S(0) - \ln S(\infty)) = \frac{1}{\beta\tau} \ln \frac{S(0)}{S(\infty)},$$

derivamos

$$\beta\tau = \frac{\ln \frac{S(0)}{S(\infty)}}{S(0) - S(\infty)},$$

y al sustituir los valores de  $S(0)$  y  $S(\infty)$  tenemos que  $\beta\tau = 1,44$ . Los valores de  $\mathcal{R}_0$  para otras enfermedades como sarampión, varicela o rubeola son mucho más altos. El criterio  $\mathcal{R}_0 > 1$  también se puede interpretar en términos epidemiológicos como el requisito de que la densidad de población susceptible exceda un umbral crítico  $N_T$ , con

$$N_T = \frac{1}{\beta\tau},$$

para que se produzca un brote epidémico.

Esta interpretación depende del hecho que la no linealidad que gobierna la dinámica de la epidemia está dada por la ley de acción de masas (*ii*) y, por lo tanto, sólo es útil en situaciones donde se conoce el tamaño de la población susceptible y donde la población es constante. La ley de acción de masas no nos permite generalizar a modelos de población variable. En el capítulo nueve se describe un sistema axiomático que nos permite construir generalizaciones de la ley de acción de masas en situaciones donde la población es variable. Este tipo de generalizaciones se reducen a ejercicios de reescalamiento cuando la población afectada es constante.

En los estudios hechos para la epidemia europea de rabia en zorros, la evidencia indica una densidad de población crítica de aproximadamente  $1 \text{ zorro}/\text{km}^2$ ; la rabia no prolifera en regiones más escasamente pobladas. Este dato conjuntamente con la esperanza promedio de vida de 5 días estimada para zorros rabiosos proporciona el valor de  $72 \text{ km}^2/\text{año}$  para  $\beta$ .

Para erradicar una infección, es necesario reducir el número de contactos (o el número reproductivo básico)  $\mathcal{R}_0$  por debajo de 1. Esto se logra algunas veces a través de programas de inmunización, los cuales tienen el efecto de transferir miembros de la clase susceptible  $S$ , a la clase de los removidos  $R$ , reduciendo por lo tanto  $N_T$ .

El efecto de inmunizar una fracción  $p$  de la población susceptible total antes de la introducción de la enfermedad es equivalente a reemplazar  $N$  (en este caso  $N = 1$ ) por  $N(1 - p)$ , y por lo tanto se cambia el número reproductivo  $\mathcal{R}_0 = \beta\tau$  por  $\mathcal{R}_0 = \beta\tau(1 - p)$ . La condición  $\beta\tau(1 - p) < 1$  implica  $1 - p < \frac{1}{\beta\tau} = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$  o  $p > 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ . Decimos que una población tiene “inmunidad de grupo” si una fracción considerable,  $p$ , de la misma ha sido inmunizada de tal manera que la enfermedad no se propagará si se introduce un caso infeccioso, es decir  $\mathcal{R}_0(p) < 1$ . La única enfermedad para la cual este objetivo ha sido alcanzado a nivel mundial es la viruela. Para el sarampión, datos epidemiológicos en los EEUU indican que para poblaciones rurales,  $\mathcal{R}_0$  fluctúa entre 5.4 a 6.3, requiriéndose vacunar del 81.5% al 84.1% de la misma población para alcanzar inmunidad de grupo. En áreas urbanas,  $\mathcal{R}_0$  se ubica entre 8.3 y 13.0, requiriéndose vacunar del 88% al 92.3% de la población para lograr un efecto similar. En Gran Bretaña, el número reproductivo para el sarampión varía entre 12.5 y 16.3 requiriéndose vacunar del 92% al 94% de la población. Como la eficacia de la vacuna para el sarampión en niños de 15 meses de edad es aproximadamente del 95%, es prácticamente imposible lograr inmunidad de grupo para esta enfermedad. Si se vacuna a niños menores de 15 meses entonces se corre el peligro de vacunar a niños que aún están protegidos por los anticuerpos maternos y que por lo tanto, no son protegidos por la vacuna. El valor de  $\mathcal{R}_0$  para la viruela fue relativamente bajo comparado con el del sarampión y requirió una inmunización del orden del 80%. La gravedad que este padecimiento puede alcanzar determinó que la comunidad internacional pusiera en práctica un programa intensivo de vacuna a nivel mundial para obtener este grado de inmunización. La Organización Mundial de la Salud

ha establecido programas de vacunación similares con el objetivo de eliminar la poliomielitis.

Los modelos matemáticos que acabamos de describir nos indican cual es la proporción de individuos que se debe vacunar para obtener inmunidad de grupo. Si bien estos resultados son útiles, estos están basados en la ley de acción de masas (en modelos con poblaciones constantes), es decir, se supone que todos los individuos se comportan de la misma manera. Los contactos no sólo ocurren al azar sino que además todos los individuos tienen el mismo número promedio de contactos (saludos de mano, abrazos, etc.) por unidad de tiempo. Es decir, la política de control de infecciones sugerida (inmunidad de grupo) por estos modelos, está basada en modelos donde todos los individuos son idénticos. La realidad es diferente y por consiguiente, no fue tan fácil erradicar a la viruela. No sólo se necesitó vacunar a un gran porcentaje de la población sino que, además, se tuvieron que crear programas especiales para erradicarla en regiones rurales. Es decir, el modelo original indicó que era posible erradicar la viruela y nos dió una cifra aproximada (80%) para apoyar esta predicción. Sin embargo la implementación efectiva de este programa requirió la creación de un programa de acción que tuvo que tomar en consideración las características particulares de cada sub-población afectada. El hecho de que para lograr inmunidad de grupo en el caso del sarampión se requiera vacunar al 95% de los niños de 15 meses (de acuerdo con el modelo más simple) sugiere que la situación es todavía más compleja si se desea erradicar al sarampión. Esta situación genera preguntas diferentes. Por ejemplo, crear inmunidad de grupo es casi imposible en el caso del sarampión, particularmente en países en desarrollo, entonces, ¿cuáles son las consecuencias de vacunar solamente al 60%? En los siguientes capítulos se discutirá brevemente la relación entre el promedio de edad de los individuos durante la infección (edad promedio de la primera infección) y posibles programas de vacunación. Se observará que en situaciones donde no es posible obtener inmunidad de grupo, el promedio de la edad cuando se sufre la primera (y usualmente la única) infección aumenta. Por lo tanto, el vacunar a un número reducido de individuos puede resultar en efectos negativos para toda la población en consideración, si los efectos de la infección son más serios para adultos que para niños. Por ejemplo, si se vacuna a un porcentaje alto (pero no lo suficiente para obtener inmunidad de grupo) de niños contra la rubeola entonces los individuos no vacunados (niños, jóvenes, y adultos) que se infectan tendrán una edad promedio más alta cuando sufren la infección que si hubieran sido miembros de una población donde no se vacunó a nadie. Por lo tanto habrá mucho más jovencitas que se infectan de rubeola durante su edad reproductiva, la rubeola es muy peligrosa en las mujeres embarazadas ya que puede ocasionar defectos en los fetos. No vacunar, puede ser, bajo ciertas condiciones, la mejor política para el bienestar de todos. Pero, ¿como se podría establecer esta política en una democracia? ¿sería capaz la clase media de dejar de vacunar a sus niños para el bienestar de todos los niños?

Desde la publicación del modelo Kermack y McKendrick en 1927 [2], los investigadores en epidemiología matemática, han desarrollado una extensa literatura alrededor de dicho modelo, diferentes innovaciones e incluso nuevos planteamientos y contemporáneas aplicaciones se han publicado recientemente, [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42].

# Capítulo 2

## Modelos de compartimentos

### Compartimentos

Los modelos de compartimentos se utilizan con frecuencia para describir el flujo de material en sistemas biológicos. Un modelo de compartimentos contiene un número de compartimentos por los cuales circula el material con flujos de entrada y salida definidos. Se debe tener en cuenta que los compartimentos y los flujos no son componentes individuales del modelo. Los flujos de entrada y salida dependen del contenido en el interior de cada compartimento, el flujo de entrada de un compartimento puede depender del flujo de salida de otro compartimento (ver figura 2.1) [43]. Otra particularidad y la más importante

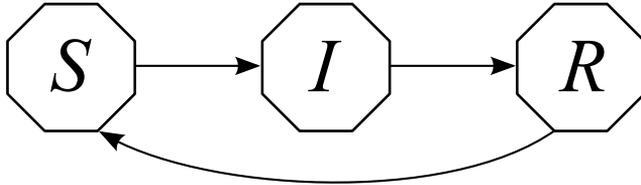


Figura 2.1: Modelo de compartimentos.

de estos modelos es que mediante una formulación matemática se logra reunir todos sus elementos. Dichos elementos, ya expresados en el ambiente matemático, pueden ser manipulados y obtener nuevas expresiones matemáticas. Estas, al ser interpretadas, pueden arrojar conclusiones que nunca se habrían logrado manteniendo sólo el lenguaje único de cada área o ciencia involucrada en el proceso [43].

Un modelo de compartimentos también puede representar a un sistema ecológico donde el material podría ser la energía, los compartimentos podrían representar diferentes especies de animales y plantas, y el flujo entre los compartimentos podría ser responsable de la absorción y la pérdida de alimentos (o energía). En este caso se basaría en las ecuaciones que describen las leyes de conservación de la energía. Los modelos de compartimentos también surgen en la fisiología, donde el material podría ser el oxígeno que es transportado con la sangre entre los diferentes órganos (compartimentos) del cuerpo [44].

Otra aplicación de los modelos de compartimentos está dada en la epidemiología. Un modelo epidemiológico de compartimentos puede definirse a partir de las clases y subclases de individuos en que se puede dividir una población afectada por una enfermedad; los flujos entre clases y subclases. Las tasas de transición son estimadas del conocimiento cualitativo y evidente en la Historia Natural de la Enfermedad. Cuando el modelo ha sido establecido y las clases epidemiológicas y tasas de transición están definidas, la dinámica de la infección en la población puede ser expresada matemáticamente por un sistema de ecuaciones diferenciales [44]. Si la población que padece una enfermedad es dividida en las clases: susceptibles  $S$ ,

infectados  $I$  y removidos o recuperados  $R$ , se tienen los siguientes tipos de modelos de compartimentos epidemiológicos;  $SI$  tiene como ejemplo la enfermedad del SIDA [44], el modelo  $SIR$  para enfermedades virales tales como sarampión y rubéola [8], [44]. Otro tipo de modelos son los llamados  $SIS$ , en los cuales un individuo infeccioso retorna a la clase susceptible debido a que la enfermedad no confiere inmunidad definitiva [3]. Tales modelos son adecuados tanto para la mayoría de las enfermedades transmitidas por bacterias o parásitos intestinales, como para la mayoría de las enfermedades venéreas (incluyendo a la gonorrea [45]) aunque no enfermedades fatales como el SIDA [44]. Este último tipo de infecciones ha recibido en los últimos años gran atención por razones obvias, y sigue siendo objeto de estudio minucioso [44]; el dengue es una enfermedad con un modelo de tipo  $SIS$  [46] y por último el modelo de tipo  $SIRS$  que modela la influenza [47](ver figura 2.2). En todos estos casos  $\beta$  y  $\gamma$  son las tasas de transición.

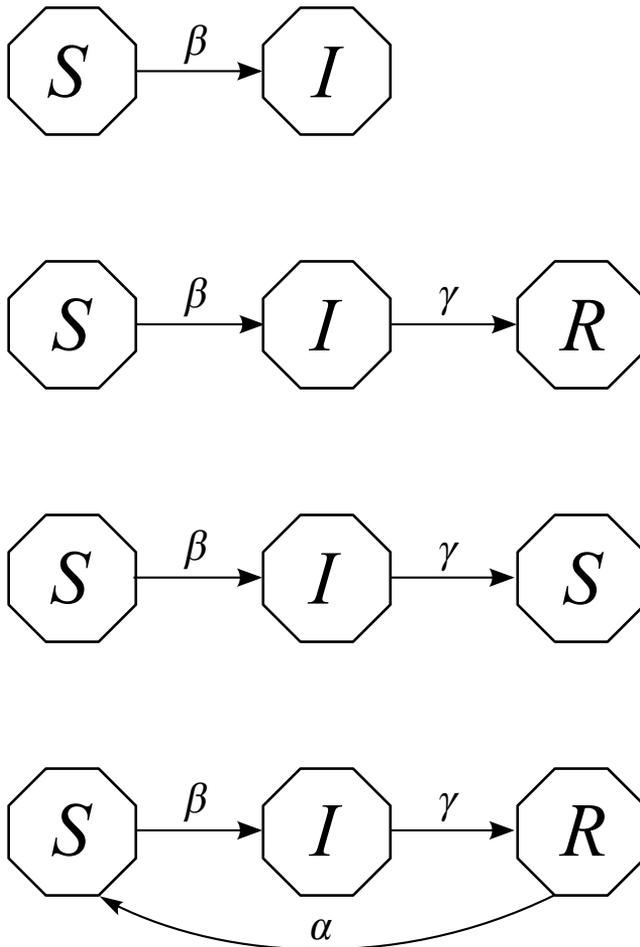


Figura 2.2: Modelos tipo SI, SIR, SIS y SIRS de compartimentos.

El modelo de Kermack y McKendrick estudiado en el capítulo anterior es ejemplo de un modelo simple en el cual la población se subdivide en distintos compartimentos y el flujo de individuos entre estos compartimentos es descrito [38], [39]. En este libro estudiaremos algunos otros modelos de compartimentos, confinándonos principalmente al estudio cualitativo de los mismos. El conocimiento que se obtiene de estos modelos simples es útil en la descripción de propiedades generales de las enfermedades analizadas y en el estudio de los efectos posibles de programas para su control y manejo. Es posible también formular modelos complejos con suposiciones más detalladas que incorporen estructuras adecuadas para

una enfermedad o una situación particular [44]. Por ejemplo, cada compartimento puede ser subdividido para describir situaciones en las cuales diferentes subclases del mismo compartimento poseen diferentes tasas de transmisión que pueden depender, a su vez, de diferentes patrones de comportamiento, como en el caso de las enfermedades venéreas (transmitidas sexualmente), o de la estructura de edades, o de variaciones debidas a cambios climatológicos y estacionales, o de diferentes escalas temporales y espaciales en las que se desarrolla la enfermedad, etc. Modelos más complejos incorporan un número mayor de parámetros, y requieren por lo tanto, más información y más datos para su validación y evaluación. Es por esto que en muchas ocasiones estos modelos pueden dar predicciones cuantitativas más específicas [44]. Otras aplicaciones de modelos de compartimentos se encuentran en [48], [49], [50], [51], [52].

El modelo de Kermack y MacKendrick es clasificado como un modelo de tipo *SIR* [38], [39], debido a que las transiciones por las cuales un individuo de la población pasa de susceptible a infeccioso, y de este a removido, debido ya sea a su recuperación o curación (adquiriendo, asimismo, inmunidad completa, como en el caso del sarampión) o debido a su muerte (como en el caso de la rabia y muchas otras zoonosis) [8]. El modelo simple de tipo *SIS* se debe también a Kermack y MacKendrick y consiste de un sistema bidimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias, explícitamente

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta SI + \frac{1}{\beta\tau}I \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\beta\tau}I.\end{aligned}$$

Este modelo difiere del modelo *SIR* solamente en que los miembros infecciosos regresan a la clase *S* con una tasa  $\frac{1}{\tau}I$  en lugar de pasar a la clase *R*. Una vez más, el tamaño de la población total es constante e igual a  $N$ . Como lo hicimos en el modelo *SIR* analizado en la sección anterior, podemos normalizar las variables dependientes al dividir las por  $N$  obteniendo,  $S + I = 1$ . Sin embargo, esta vez no efectuaremos esta normalización, en su lugar usaremos la relación  $I = N - S$  para reducir el modelo a la ecuación simple

$$\frac{dS(t)}{dt} = (N - S) \left( -\beta S + \frac{1}{\tau} \right).$$

Esta ecuación posee dos puntos de equilibrio:  $S = N$  y  $S = \frac{1}{\beta\tau}$ . Si  $\frac{1}{\beta\tau} < N$ , o  $\beta\tau > 1$ , estos dos puntos de equilibrio se encuentran en el intervalo  $0 < S < N$ , pero si  $\frac{1}{\beta\tau} > N$ , o  $\beta\tau N < 1$ , solamente el punto de equilibrio  $S = N$  tiene significado biológico. La cantidad umbral  $\beta\tau N$  otra vez distingue entre dos comportamientos cualitativamente diferentes aunque las alternativas de comportamiento cualitativo son distintas de las del modelo *SIR* [8].

Si linealizamos el modelo anterior alrededor del punto de equilibrio  $S = N$  (o  $I = 0$ ) con la ayuda del cambio de variable  $u = N - S$ , obtenemos

$$\frac{du(t)}{dt} = \left( \beta N - \frac{1}{\tau} \right) u.$$

Entonces, cualquiera de estos dos puntos de equilibrio es asintóticamente estable si  $\beta N - \frac{1}{\tau} < 0$  o si  $\beta\tau N < 1$ , e inestable si  $\beta\tau N > 1$ . La correspondiente linealización alrededor del punto de equilibrio  $S = \frac{1}{\beta\tau}$ , que posee sentido biológico solamente si  $\beta\tau N > 1$ , se logra al usar el cambio de variable  $u = S - \frac{1}{\beta\tau}$ , obteniéndose

$$\frac{du(t)}{dt} = \left( \frac{1}{\tau} - \beta N \right) u.$$

Por lo tanto, este punto de equilibrio es asintóticamente estable si  $\frac{1}{\tau} - \beta N < 0$  o si  $\beta\tau N > 1$ . El resultado del análisis indica que existe siempre un punto de equilibrio asintóticamente estable único al cual eventualmente todas las soluciones convergen. Si  $\beta\tau N < 1$ , este equilibrio es el punto de coordenadas  $S = N$ ,  $I = 0$ , correspondiente a la desaparición de la enfermedad. Si  $\beta\tau N > 1$ , el punto de equilibrio es asintóticamente estable con coordenadas  $S = \frac{1}{\beta\tau}$ ,  $I = N - \frac{1}{\beta\tau} > 0$ , y es llamado punto de equilibrio endémico, puesto que la enfermedad persiste para toda  $t$ .

El sarampión es una enfermedad en la cual se han observado puntos de equilibrio endémicos en muchos casos, generalmente con oscilaciones alrededor de dicho equilibrio. En un intento para formular un modelo *SIR* que pudiera dar cuenta de este tipo de comportamiento oscilatorio, Soper (1929) elaboró un modelo que suponía una tasa de nacimientos constante igual a  $\mu N$  en la clase susceptible y una tasa de mortalidad constante igual  $\mu N$  en la clase *R* de individuos inmunes o removidos (es decir, individuos sin la posibilidad de recaer enfermos nuevamente) [53]. El modelo de Soper está dado por el siguiente sistema

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta SI + \mu N, \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\tau} I, \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \frac{1}{\tau} I - \mu N.\end{aligned}$$

El modelo, sin embargo, es insatisfactorio biológicamente debido a que la relación supuesta entre los nacimientos de individuos susceptibles y la mortalidad de los removidos no concuerda con la evidencia médica. Además es un modelo mal formulado matemáticamente ya que si  $R(0)$  e  $I(0)$  son suficientemente pequeños, entonces  $R(t)$  puede tomar valores negativos. Para que un modelo poblacional, como todos los descritos hasta ahora pueda tener relevancia biológica, es esencial primeramente que el problema esté apropiadamente formulado y no contradiga la naturaleza del fenómeno que se modela. En el caso presente, un requisito mínimo es el de pedir que el número de individuos en cada compartimento no sea negativo. Un análisis completo de cualquier modelo poblacional debe incluir la verificación de esta propiedad.

Las dificultades en el modelo de Soper fueron resueltas al suponer que la tasa de mortalidad en cada clase es proporcional al número de miembros en dicha clase, conservándose constante de esta forma el tamaño total de la población [54]. Explícitamente se tiene que

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta SI + \frac{1}{L}(N - S), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\tau} I - \frac{1}{L} I, \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \frac{1}{\tau} I - \frac{1}{L} R.\end{aligned}$$

donde  $L$  denota la esperanza de vida de un individuo. Debido a que  $S + I + R = N$ , podemos eliminar  $R$  y reducir el sistema anterior al sistema bidimensional siguiente

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta SI + \frac{1}{L}(N - S), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\tau} I - \frac{1}{L} I,\end{aligned}$$

donde los puntos de equilibrio deben satisfacer  $\beta SI = \frac{1}{L}(N - S)$  y  $I(\beta S - \frac{1}{\tau} - \frac{1}{L}) = 0$ . De aquí vemos que siempre hay un equilibrio si  $S = N$ ,  $I = 0$  (eliminación de la enfermedad), o si  $\frac{\tau+L}{\beta+L}$  con  $I > 0$ . En este último caso existe también un punto de equilibrio endémico. Usando la técnica de linealización, no es difícil demostrar que si  $\beta\tau N \frac{L}{L+\tau} < 1$ , el punto de

equilibrio  $S = N$ ,  $I = 0$  es asintóticamente estable, mientras que si  $\beta\tau N \frac{L}{L+\tau} > 1$ , el punto de equilibrio  $S = N$ ,  $I = 0$  es inestable y el punto de equilibrio endémico es asintóticamente estable. Por lo tanto, el modelo permite la existencia de puntos de equilibrio endémicos, con el número reproductivo neto dado por:

$$\mathcal{R}_0 = \beta\tau N \frac{L}{L+\tau}$$

El modelo *SIR* con nacimientos y muertes y el modelo *SIS* dan lugar a la existencia de puntos de equilibrio endémicos. Podemos deducir a partir de lo anterior que los requisitos para la existencia de un equilibrio endémico es que haya un flujo continuo de nuevos susceptibles dentro del sistema, ya sea a través de nacimientos o a través de la curación de individuos que no adquieren inmunidad permanente.

El modelo *SIR* con nacimientos y muertes, describe parcialmente la dinámica real del sarampión pero no explica el surgimiento de oscilaciones sostenidas alrededor del punto de equilibrio endémico. Para explicar las oscilaciones observadas alrededor de dicho punto podemos suponer, por ejemplo, variaciones estacionales en la tasa de contacto  $\beta$ , suposición no irracional para una enfermedad infantil más comúnmente transmitida a través de contactos en la escuela especialmente en el invierno y en climas fríos.

El modelo *SIR* con nacimientos y muertes es bastante inapropiado sin embargo para enfermedades tales como la rabia en las cuales la recuperación es rara [44]. Para una enfermedad como ésta, la clase *R* consiste de miembros removidos por decesos, y el tamaño de la población total es  $S + I$ . De aquí, el número de nacimientos debe ser proporcional a  $(S + I)$ , o posiblemente proporcional a  $S$  para reflejar el hecho de que tal enfermedad, debilita tanto a los miembros infectados que les impide reproducirse. No es posible suponer estas condiciones y conservar al mismo tiempo el tamaño total de la población constante en ausencia de la enfermedad. Un modelo plausible para una epidemia de este tipo necesariamente implica una tasa de incremento no lineal, e implica también que el tamaño total de la población debe variar en el tiempo independientemente de que la enfermedad esté o no esté presente en la población. Regresaremos a este tema en una sección posterior donde describiremos un modelo plausible que en particular sería consistente con las observaciones sobre la epidemia europea de hidrofobia en los zorros [44].



## Capítulo 3

# Período de exposición no infeccioso

### Enfermedades con período de exposición no infeccioso

Las ecuaciones diferenciales con retardo son ampliamente utilizadas para modelar diversos procesos de la mecánica, teoría de control, física, biología, economía y epidemiología. Estas ecuaciones han originado mucho interés en los investigadores y por lo tanto se ha logrado una gran cantidad de valiosos resultados (véase, por ejemplo: [55], [56], [57], [58]). Sin embargo, el estudio en las ecuaciones diferenciales con retardo es más difícil que el de las ecuaciones diferenciales ordinarias, ya que las soluciones no sólo dependen de los estados actuales, sino también de los estados pasados [56], [59].

En muchas enfermedades los individuos afectados no pasan directamente de la clase susceptible a la infecciosa. Puede existir una etapa latente o de exposición a la enfermedad y por ello el período de incubación se define como el intervalo de tiempo entre el momento de adquisición de la enfermedad y el momento en que aparecen los primeros síntomas. Por ejemplo, el sarampión tiene un período de incubación de 11 a 14 días antes de que los síntomas de la enfermedad aparezcan, pero el período latente es de solamente 2-4 días. Para la rabia en los zorros, el período latente es de 28-30 días. Para algunas enfermedades el período latente es tan corto que el ignorarlo no afecta los resultados significativamente, como es el caso de la influenza cuyo período latente es de 1-3 días.

A continuación,  $E(t)$  designará el número de individuos que al tiempo  $t$  han sido expuestos pero que todavía no son capaces de transmitir la enfermedad, es decir, no son infecciosos. Supondremos que la tasa de transición del compartimiento de individuos en estado latente al compartimiento de individuos infecciosos es  $\frac{1}{\omega}$ ; es decir, una fracción  $\frac{1}{\omega}$  de miembros expuestos pasan a la clase de infectados por unidad de tiempo, lo cual corresponde a un período de exposición de duración promedio  $\omega$ .

El análogo del modelo de Kermack-MacKendrick  $SIR$  para este caso está dado por el modelo compartamental del tipo  $SEIR$  siguiente

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\omega} E, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{1}{\omega} E - \frac{1}{\tau} I, \\ \frac{dR}{dt} &= \frac{1}{\tau} I.\end{aligned}$$

como  $S + E + I + R$  es constante e igual a  $N$ , podemos reducir el sistema en una dimensión para obtener

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\omega}E, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{\tau}I,\end{aligned}$$

mediante la eliminación de  $R$ . El modelo  $SEIR$  con natalidad y mortalidad, análogo al modelo del  $SIR$  con natalidad y mortalidad, después de eliminar  $R$ , tiene la forma

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI - \frac{1}{L}(N - S), \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{L}E, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI + \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{\tau}I.\end{aligned}$$

Análogamente el modelo  $SEIS$  correspondiente al modelo  $SIS$  es

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI - \frac{1}{\tau}I, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - \frac{1}{\omega}E, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{1}{\omega}E - \frac{1}{\tau}I,\end{aligned}$$

y la sustitución  $E = N - S - I$  lo transforma en

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI - \frac{1}{\tau}I, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{1}{\omega}(N - S - I) - \frac{1}{\tau}I.\end{aligned}$$

El análisis de estos modelos proporciona resultados cualitativos similares a los resultados correspondientes para modelos sin período latente. El análisis es técnicamente más complicado debido a que la dimensión ha sido elevada en 1. La cantidad umbral es todavía  $\beta\tau N$  en los modelos del tipo  $SEIR$  y  $SEIS$ , pero en los modelos del tipo  $SEIR$  con natalidad y mortalidad el número reproductivo básico cambia a

$$\mathcal{R}_0 = \beta\tau N \frac{L}{L + \omega} \frac{L}{L + \tau}.$$

Otro tipo de modelo posible, el cual no examinaremos en detalle aquí, podría incluir inmunidad temporal. La inmunidad temporal puede ser adquirida, por ejemplo, a través de enfermedades que requieren una exposición reincidente a la infección para establecerse en un hospedero. Modelos de tipo  $SEIRS$  o  $SIRS$  han sido estudiados anteriormente y se ha demostrado que pueden dar lugar a soluciones periódicas en algunos casos. La posibilidad de obtener soluciones periódicas no existe en modelos sin inmunidad o con inmunidad permanente en los que la tasa de contacto  $\beta$  es constante.

## Tasas de transición y tiempos de espera

En los modelos propuestos hasta ahora hemos supuesto tasas de transición entre clases, proporcionales al tamaño de la clase; por ejemplo, el caso de la tasa de recuperación  $\frac{1}{\tau}I$ .

Esta suposición como se verá en esta sección, no implica dependencia de la recuperación de los individuos en el tamaño de la clase infectada. Empecemos por presentar una formulación matemática más relativa del fenómeno, reemplazando la ecuación diferencial

$$I' = \beta SI - \frac{1}{\tau}I,$$

con la ecuación integral

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x)I(x)e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx.$$

Esta ecuación es equivalente a la ecuación diferencial que se obtiene cuando  $t$  es lo suficientemente grande para que los individuos inicialmente infectados al tiempo  $t = 0$  ya se hayan recuperado [59]. Esto se verifica si se toma la derivada bajo el signo de la integral

$$\begin{aligned} I'(t) &= \beta S(t)I(t) + \int_0^t \beta S(x)I(x) \frac{d}{dt} e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau} \int_0^t \beta S(x)I(x) e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx \\ I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau}I(t). \end{aligned}$$

La ecuación integral que nos ocupa tiene una clara interpretación biológica [60]. El término  $e^{-\frac{1}{\tau}s}$  proporciona la probabilidad de que un individuo permanezca enfermo  $s$  unidades de tiempo después de haber sido infectado;  $\int_0^t \beta S(x)I(x)e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx$  representa el número total de individuos infectados existentes hasta el tiempo  $t$ , con duración media del período infeccioso dada por

$$\int_0^{\infty} e^{-\frac{1}{\tau}s} ds = \tau.$$

Nótese que una interpretación similar puede dársele a la constante de proporcionalidad  $\frac{1}{L}$  que aparece en el modelo con natalidad y mortalidad del tipo *SIR* discutido en secciones anteriores. La reinterpretación que acabamos de darle a  $\tau$  indica que  $e^{-\frac{1}{L}s}$  es la probabilidad de sobrevivencia hasta la edad  $s$  y por lo tanto, la esperanza de vida promedio es  $L$  [59].

Usando la misma técnica damos ahora una nueva interpretación a la tasa de infección en el modelo *SIR* con natalidad y mortalidad. Suponemos que la población bajo consideración ha alcanzado un punto de equilibrio endémico  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  y suponemos que la tasa asociada con los casos nuevos de infección en equilibrio, es decir, la tasa de *incidencia* en equilibrio, está dada por  $\beta S_{\infty} I_{\infty}$ . Por consiguiente,  $\beta I_{\infty}$  es la tasa de infección (en equilibrio) de la población susceptible. Si suponemos ahora una distribución exponencial de la duración de la enfermedad por individuo, se deduce que el tiempo promedio de residencia de un individuo en la clase susceptible antes de ser infectado está dado por  $\frac{1}{\beta I_{\infty}}$  y, por lo mismo, la edad media de un individuo al contraer la infección es  $A = \frac{1}{\beta I_{\infty}}$ . Hemos visto que el equilibrio endémico  $(S_{\infty}, I_{\infty})$  para este modelo es la solución con  $I_{\infty} > 0$  del par de ecuaciones algebraicas

$$\beta S_{\infty} I_{\infty} = \frac{1}{L}(N - S_{\infty}), \quad I_{\infty}(\beta S - \frac{1}{\tau} - \frac{1}{L}) = 0.$$

De estas ecuaciones obtenemos

$$S_{\infty} = \frac{\tau + L}{\beta \tau L}, \quad I_{\infty} = \frac{1}{\beta L S_{\infty}}(N - S_{\infty}),$$

y el número reproductivo

$$\mathcal{R}_0 = \beta \tau N \frac{L}{\tau + L} = \frac{N}{S_{\infty}}.$$

Por consiguiente,

$$\frac{L}{A} = \beta LI_\infty = \frac{1}{S_\infty}(N - S_\infty) = \frac{N}{S_\infty} - 1 = \mathcal{R}_0 - 1,$$

de donde

$$\mathcal{R}_0 = 1 + \frac{L}{A}.$$

Como  $L$  y  $A$  pueden estimarse con relativa facilidad, esta última relación es útil en la estimación del número reproductivo de la enfermedad bajo consideración. Los valores dados en el primer capítulo para los números de contacto en varias epidemias de sarampión fueron derivados usando esta relación. Nótese que uno de los efectos de los programas de inmunización es el reducir el número de personas enfermas o infectadas en equilibrio endémico. Esto implica necesariamente, como puede verse en la definición de  $A$ , que la edad promedio de infección será mayor. Esta propiedad, como se indicó anteriormente, puede tener serias consecuencias en la incidencia de enfermedades infantiles (comunicables), para las cuales el peligro de complicaciones médicas se incrementa considerablemente con la edad (la rubeola, el sarampión, etc.). Paralelamente, los programas de inmunización tienden también a reducir el número total de casos en individuos de mayor edad, si bien la proporción relativa de estos casos pueda aumentar. la proporción relativa de estos casos pueda aumentar.

## Matriz de la siguiente generación

Es posible calcular el número reproductivo siguiendo los casos secundarios causados por un solo infectado introducido a una población. Sin embargo, si tenemos subpoblaciones representando diferentes tipos de individuos susceptibles a la infección, es necesario seguir los casos secundarios de infección en cada una de las subpoblaciones de forma separada.

La matriz de segunda generación, también conocida como operador de segunda generación (debido a que calcula las infecciones secundarias, dadas subpoblaciones separadas) nos otorga una aproximación más general al significado de número reproductivo básico. La idea es que debemos calcular la matriz cuyas entradas  $(i, j)$  sean el número de nuevas infecciones secundarias causadas en el compartimento  $i$  causadas por un individuo infectado en el compartimento  $j$ .

En un modelo de transmisión de enfermedad se ordenan los individuos en compartimentos basados en una única variable discreta, la cual representa los diferentes estados posibles. Un compartimento es llamado un “compartimento infeccioso”, si los individuos en él están infectados. Es importante notar que el término “infección” es más general que su definición clínica, pues incluye estados de infección tales como: estados de exposición en los cuales los individuos infectados no son necesariamente infecciosos.

Supongamos que tenemos  $n$  compartimentos infecciosos y  $m$  compartimentos no infecciosos, sean  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $y \in \mathbb{R}^m$  subpoblaciones en cada uno de esos compartimentos, más aún, denotemos por  $\mathcal{F}_i$  la tasa a la cual las infecciones secundarias se incrementan en el  $i$ -ésimo compartimento infeccioso, y  $\mathcal{V}_i$  la tasa a la cual la progresión de la enfermedad, la muerte y la recuperación decrecen en el  $i$ -ésimo compartimento. Entonces, el modelo de compartimentos puede ser escrito de la forma

$$\begin{aligned} x'_i &= \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y), & i &= \{1, \dots, n\}, \\ y'_j &= g_j(x, y), & j &= \{1, \dots, m\}. \end{aligned} \tag{3.1}$$

Es importante notar que la descomposición de la dinámica en  $\mathcal{F}_i$  y  $\mathcal{V}_i$ , así como la asignación de compartimentos infecciosos o no infecciosos, podría no ser única; diferentes descomposiciones dependen de las diferentes interpretaciones del modelo.

La derivación del número reproductivo básico está basada en la linealización del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias alrededor del equilibrio libre de enfermedad. Para un modelo epidémico con una línea de equilibrios, está acostumbrado usar el equilibrio con todos los miembros de la población como susceptibles. Es decir, suponemos:

- i)  $\mathcal{F}_i(0, y) = 0$  y  $\mathcal{V}_i(0, y) = 0$  para todo  $y \geq 0$  y  $i = \{1, \dots, n\}$ .
- ii) El sistema libre de enfermedad  $y' = g(0, y)$  tiene un único equilibrio que es asintóticamente estable, esto es, todas las soluciones con condiciones iniciales de la forma  $(0, y)$  aproximan al punto  $(0, y_0)$  conforme  $t \rightarrow \infty$ . Este punto es llamado “equilibrio libre de infección”.

La primera suposición nos dice que todas las nuevas infecciones son infecciones secundarias que surgen de hospederos infectados. Esto asegura que el conjunto de equilibrios libre de enfermedad, cuyos puntos son de la forma  $(0, y)$ , es invariante. Es decir, cualquier solución sin individuos infectados en algún punto en el tiempo, se va a mantener libre de enfermedad todo el tiempo.

La segunda suposición asegura que el equilibrio libre de infección es también un equilibrio del sistema completo. Nótese que, a diferencia de los modelos epidemiológicos, donde la especificación de un equilibrio libre de enfermedad en el que todos los miembros de la población son susceptibles, es suficiente para validar el resultado; la unicidad del equilibrio libre de enfermedad es requerida para modelos que incluyen demografía.

Notemos que:

- i)  $\mathcal{F}_i(x, y) \geq 0$  para todo  $x$  e  $y$  no negativos, donde  $i = \{1, \dots, n\}$ .
- ii)  $\mathcal{V}_i(x, y) \leq 0$  siempre que  $x_i = 0$  y  $i = \{1, \dots, n\}$
- iii)  $\sum_{i=1}^n \mathcal{V}_i(x, y) \geq 0$  para todo  $x$  e  $y$  no negativos.

Lo anterior se debe a que,  $\mathcal{F}$  representa las nuevas infecciones y no puede ser negativa; por otro lado, cada componente  $\mathcal{V}_i$  representa el flujo neto de salida del compartimiento  $i$  y debe ser negativo siempre que el compartimiento esté vacío; finalmente, la suma  $\sum_{i=1}^n \mathcal{V}_i(x, y)$  representa el flujo total de salida desde todos los compartimientos infecciosos. Los términos en el modelo que tienden a incrementar en  $\sum_{i=1}^n \mathcal{V}_i(x, y)$ , se asume que representan infecciones secundarias y por lo tanto corresponden a  $\mathcal{F}$ .

Supongamos que un individuo infectado es introducido a una población originalmente libre de enfermedad. La habilidad inicial de la enfermedad para propagarse a través de la población puede ser determinada por examinación en la linealización de (3.1) alrededor del equilibrio libre de enfermedad  $(0, y_0)$ . Tenemos entonces que  $\mathcal{F}_i(0, y) = 0$  y  $\mathcal{V}_i(0, y) = 0$  implican

$$\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial y_j}(0, y_0) = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial y_j}(0, y_0), \quad \text{para todo par } (i, j).$$

Lo que implica que las ecuaciones linealizadas para los compartimientos infecciosos  $x$  están desacopladas, y pueden ser escritas de la forma

$$x' = (F - V)x, \tag{3.2}$$

donde  $F$  y  $v$  son matrices con entradas

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(0, y_0) \quad \text{y} \quad V = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(0, y_0).$$

Debido a la suposición que el sistema libre de enfermedad  $y' = g(0, y)$  tiene un único equilibrio que es asintóticamente estable, entonces la estabilidad lineal del sistema (3.1) está completamente determinada por la estabilidad lineal de la matriz  $(F - V)$  en el sistema (3.2).

El número de infecciones secundarias producidas por un único individuo puede ser expresado como el producto del tiempo esperado del periodo de infección y la tasa a la cual ocurren infecciones secundarias. Para el modelo general con  $n$  compartimientos infecciosos, estas infecciones secundarias por individuo son calculadas para un índice hipotético.

El tiempo esperado que este caso dura en cada compartimiento está dado por la integral  $\int_0^\infty \phi(t, x_0) dt$ , donde  $\phi(t, x_0)$  es la solución a (3.2) con  $F = 0$  (esto es, cuando no hay infecciones secundarias) y condiciones iniciales  $x_0$  no negativas que representan un caso índice infectado:

$$x' = -Vx, \quad x(0) = x_0. \quad (3.3)$$

De hecho, esta solución muestra la ruta del caso índice a través de los compartimientos infecciosos, desde la exposición inicial hasta la muerte o la recuperación. Donde el  $i$ -ésimo componente de  $\phi(t, x_0)$  es interpretado como la probabilidad de que el caso índice (introducido en el tiempo  $t = 0$ ) se encuentre en el estado infeccioso  $i$  al tiempo  $t$ . La solución de (3.3) es  $\phi(t, x_0) = e^{-Vt}x_0$ , donde la exponencial de una matriz  $A$  está definida por la serie de Taylor

$$e^A = I + A + \frac{A^2}{2} + \frac{A^3}{3!} + \dots + \frac{A^k}{k!} + \dots$$

Esta serie converge para toda  $t$  (refs), por lo que  $\int_0^\infty \phi(t, x_0) dt = V^{-1}x_0$  y la  $(i, j)$  entrada de la matriz  $V^{-1}$  se puede interpretar como, el tiempo esperado que un individuo inicialmente introducido en el compartimiento infeccioso  $j$  pasa en el compartimiento infeccioso  $i$ .

La  $(i, j)$  entrada de la matriz  $F$  es la tasa a la cual infecciones secundarias son producidas por el compartimiento  $i$  por el caso índice en el compartimiento  $j$ . Por lo tanto, el número esperado de infecciones secundarias producido por un caso índice está dado por

$$\int_0^\infty F e^{-Vt} x_0 dt = FV^{-1}x_0.$$

Siguiendo lo hecho por Driessche y Watmough [61], la matriz  $K = FV^{-1}$  es llamada la “matriz de siguiente generación” para el sistema en el equilibrio libre de enfermedad. La  $i, j$  entrada de la matriz  $K$  es el número esperado de infecciones secundarias en el compartimiento  $i$  producido por un individuo inicialmente en el compartimiento  $j$ , asumiendo que el ambiente experimentado por el individuo permanece homogéneo durante la duración de su infección.

La matriz  $K = FV^{-1}$  es llamada la “matriz de siguiente generación”, es no negativa y por lo tanto tiene un eigenvalor no negativo  $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1})$ , tal que no existen otros eigenvalores de  $K$  con módulo mayor que  $\mathcal{R}_0$  y tal que existe un eigenvector  $\omega$  asociado con  $\mathcal{R}_0$  no negativo [62]. El eigenvector es en cierto sentido la distribución de individuos infectados que produce el mayor número  $\mathcal{R}_0$  de infecciones secundarias por generación.

Entonces el valor propio  $\mathcal{R}_0$  con su vector propio asociado  $\omega$  definen adecuadamente un “típico” infeccioso; y el número reproductivo básico puede ser definido rigurosamente como el valor propio de la matriz  $K_L$  con máximo módulo,  $\rho(K_L)$ .

**Ejemplo 1:** Consideremos el modelo  $SEIR$  con infección en el estado de exposición.

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S(I + \varepsilon E), \\ E' &= \beta S(I + \varepsilon E) - \kappa E, \\ I' &= \kappa E - \alpha I, \\ R' &= \alpha I. \end{aligned}$$

El equilibrio libre de enfermedad es encontrado cuando  $I = 0$ , al sustituir en el sistema tenemos que  $E = I = 0$ , dado que  $N = S + E + I + R$ , esto implica que  $N = S^* + R^*$ . Los estados infecciosos son  $E$  e  $I$ , por lo que tenemos

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \varepsilon E \beta N + I \beta N \\ 0 \end{pmatrix},$$

luego, la forma de matrices de esos compartimientos es

$$\mathcal{V} = \begin{pmatrix} \kappa E \\ -\kappa E + \alpha I \end{pmatrix},$$

por lo que tenemos

$$F = \begin{pmatrix} \varepsilon\beta N & \beta N \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} -\kappa & 0 \\ \kappa & -\alpha \end{pmatrix}.$$

Por lo que ahora podemos calcular

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\varepsilon\beta N}{\kappa} + \frac{\beta N}{\alpha} & \frac{\beta N}{\alpha} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Debido a que  $FV^{-1}$  tiene rango 1, entonces tiene sólo un valor propio distinto de cero, y por lo tanto el número reproductivo básico es

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\varepsilon\beta N}{\kappa} + \frac{\beta N}{\alpha}.$$

**Ejemplo 2:** El siguiente modelo *SEIDR* propuesto por Espinoza et al. [63] para la transmisión de Ebola, incorpora infección por cuerpos infectados  $D$ .

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S \frac{I}{N} - \lambda \beta S \frac{D}{N}, \\ E' &= -\beta S \frac{I}{N} - \lambda \beta S \frac{D}{N} - \kappa E, \\ I' &= \kappa E - \gamma I, \\ D' &= f_d \gamma I - \nu D, \\ R' &= (1 - f_d) \gamma I + \nu D. \end{aligned}$$

El equilibrio libre de enfermedad es encontrado cuando  $I = 0$ , al sustituir en el sistema tenemos que  $E = I = D = 0$ , dado que  $N = S + E + I + D + R$ , esto implica que  $N = S^*$ . Nuestros estados infecciosos son  $E$ ,  $I$  y  $D$ ; y la forma de movernos de esos estados son

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta S \frac{I}{N} + \lambda \beta S \frac{D}{N} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} \kappa E \\ -\kappa E + \gamma I \\ -f_d \gamma I + \nu D \end{pmatrix},$$

y además podemos movernos de esos estados de las siguientes formas

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta & \lambda\beta \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} \kappa & 0 & 0 \\ -\kappa & \gamma & 0 \\ 0 & -f_d \gamma & \nu \end{pmatrix},$$

Por lo tanto el número reproductivo básico es

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta(-\gamma f_d \lambda + \nu)}{\gamma \nu} = \frac{\beta}{\gamma} - \frac{\lambda f_d \beta}{\nu}.$$

**Ejemplo 3:** El siguiente modelo *SIR* incluye los efectos de vacunación en la población de susceptibles e infectados. En este modelo  $S_U, S_V, I_U, I_V$  denotan el número de susceptibles no vacunados, susceptibles vacunados, infectados no vacunados e infectados vacunados, respectivamente.

$$\begin{aligned}
 S'_U &= -\beta S_U(I_U + \delta I_V), \\
 S'_V &= -\sigma\beta S_V(I_U + \delta I_V), \\
 I'_U &= \beta S_U(I_U + \delta I_V) - \alpha_U I_U, \\
 I'_V &= \sigma\beta S_V(I_U + \delta I_V) - \alpha_V I_V.
 \end{aligned}$$

Tenemos entonces que

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta N_U(I_U + \delta I_V) \\ \sigma N_V(I_U + \delta I_V) \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} \alpha_U I_U \\ \alpha_V I_V \end{pmatrix},$$

por lo que

$$F = \begin{pmatrix} \beta N_U & \delta\beta N_U \\ \sigma\beta N_V & \sigma\delta\beta N_V \end{pmatrix}, \quad V = \begin{pmatrix} \alpha_U & 0 \\ 0 & \alpha_V \end{pmatrix},$$

y finalmente el número reproductivo básico es

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N_U}{\alpha_U} + \frac{\sigma\delta N_V}{\alpha_V}.$$

# Capítulo 4

## Tiempos de espera

### Tiempos de espera sin distribución exponencial

En lugar de suponer tasas de remoción constantes, es decir tiempos de espera distribuidos exponencialmente, se puede suponer que hay una probabilidad  $P(s)$  de permanecer infeccioso un tiempo  $s$  después de haber sido infectado.  $P(s)$  es una función que decrece y para la cual  $P(0) = 1$  [8]. Llamaremos

$$\tau = \int_0^{\infty} P(s) ds,$$

a la duración promedio del período infeccioso. Un caso especial e importante nos proporciona la función

$$P(s) = \begin{cases} 1 & \text{si } 0 \leq s \leq \tau \\ 0 & \text{si } s > \tau, \end{cases}$$

correspondiente a un período infeccioso de longitud fija. En este caso, la ecuación integral para  $I(t)$

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x) I(x) P(t-x) dx$$

es de la forma

$$I(t) = \int_0^{t-\tau} \beta S(x) I(x) dx,$$

la cual es equivalente a la ecuación con argumento retardado

$$I'(t) = \beta S(t) I(t) - \beta S(t-\tau) I(t-\tau).$$

Las selecciones

$$P(s) = e^{-\frac{1}{\tau}s}, \quad P(s) = \begin{cases} 1 & \text{si } 0 \leq s \leq \tau \\ 0 & \text{si } s > \tau \end{cases}$$

representan extremos en la definición de las probabilidades de infección.

Existe fundamento para conjeturar que modelos con diferentes selecciones de la función de distribución  $P(s)$  con el mismo período infeccioso medio tienen el mismo comportamiento cualitativo [8]. Verificación de esta aseveración es de cierto interés matemático a pesar de que solamente tiene relevancia epidemiológica si resulta falso. Por ejemplo, en el modelo de la transmisión del SIDA se verá que matemáticamente las dos selecciones dan el mismo resultado cualitativo. Obviamente, la segunda selección es la apropiada (con alrededor de 10 años), pero esta selección no afectará la forma cualitativa de la dinámica [59]. En otros modelos existen diferencias cualitativas en la dinámica de la enfermedad para diferentes selecciones de  $P(s)$ . Es también posible introducir un período de exposición o latente de duración fija, o más generalmente una probabilidad  $Q(s)$  de que un individuo permanezca

en la clase latente un tiempo  $s$  después de haber sido expuesto a la enfermedad. En todo caso, el análisis de modelos de enfermedades con períodos latente e infección de duración fija se reduce al análisis de sistemas de ecuaciones diferenciales con dos argumentos retardados. El estudio de la estabilidad de los modelos matemáticos con dos retardos en una vecindad de puntos de equilibrio, se reduce al análisis de las raíces de ecuaciones (características) trascendentales. De particular importancia a este respecto es el conocer el signo de la parte real de dichas raíces, ya que, la estabilidad local asintótica está garantizada si todas las raíces de la ecuación característica tienen parte real negativa. Describiremos a continuación ejemplos típicos de este análisis, a saber modelos  $SEIR$ ,  $SEIR$ , y  $SEIS$ , además enunciaremos sin demostración resultados pertinentes sobre sus ecuaciones características trascendentales. En cada caso, el modelo correspondiente sin período latente, es un caso especial del modelo con período de exposición igual a cero.

**Ejemplo 1:** El modelo  $SEIR$  sin natalidad o mortalidad [8].

El modelo  $SEIR$  con un período de exposición de duración fija y un período de infección de duración está dado por el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t), \\ E'(t) &= \beta S(t)I(t) - \beta S(t-\omega)I(t-\omega), \\ I'(t) &= \beta S(t-\omega)I(t-\omega) - S(t-\omega)I(t-\omega), \\ R'(t) &= \beta S(t-\tau-\omega)I(t-\tau-\omega). \end{aligned}$$

o mediante integrales

$$\begin{aligned} E(t) &= \int_{t-\omega}^t \beta S(x)I(x)dx, \\ I(t) &= \int_0^{t-\tau-\omega} \beta S(x)I(x)dx, \end{aligned}$$

como  $E$  y  $R$  están bien definidos cuando  $S$  e  $I$  son conocidas concluimos que el sistema puede reducirse al par de ecuaciones

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t), \\ I(t) &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x)I(x)dx, \end{aligned}$$

y luego a la sola ecuación

$$I(t) = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} S'(x)dx = S(t-\tau-\omega) - S(t-\omega),$$

al sustituir esta expresión en  $S'(t) = -\beta S(t)I(t)$  se obtiene finalmente

$$S'(t) = -\beta S(t)[S(t-\tau-\omega) - S(t-\omega)].$$

Esta simple ecuación diferencial con dos retardos, constituye un problema bien formulado si proporcionamos condiciones iniciales en el intervalo  $-(\tau+\omega) \leq t \leq 0$ , pues de lo contrario toda constante es una solución. Es posible probar que  $S(t)$  es no creciente y tiende a un límite  $S_\infty > 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ ; el valor límite dependerá de las condiciones iniciales. El análisis de este modelo es considerablemente más difícil que el análisis del modelo original de Kermack-MacKendrick  $SIR$ , pero los resultados son cualitativamente los mismos.

**Ejemplo 2:** El modelo  $SEIR$  con natalidad y mortalidad [8].

El modelo *SEIR* con natalidad y mortalidad y períodos de exposición e infección de duración fija es

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t) + \frac{1}{L}[N - s(T)] \\ E'(t) &= \beta S(t)I(t) - \beta S(t-\omega)I(t-\omega)e^{\frac{1}{L}\omega} - \frac{1}{L}E(t) \\ I'(t) &= \beta S(t-\omega)I(t-\omega)e^{\frac{1}{L}\omega} - \beta S(t-\tau-\omega)I(t-\tau-\omega)e^{\frac{1}{L}(\tau+\omega)} - \frac{1}{L}I(t). \end{aligned} \quad (4.1)$$

Los factores  $e^{\frac{1}{L}\omega}$  y  $e^{\frac{1}{L}(\tau+\omega)}$  representan probabilidades de mortalidad natural durante los períodos de exposición e infección respectivamente. Nótese que estos factores reducen el tamaño de la clase antes de que se efectúen las transiciones. Las ecuaciones para  $E$  e  $I$  pueden también formularse en la forma integral, es decir

$$\begin{aligned} E(t) &= \int_{t-\tau-\omega}^t \beta S(x)I(x)e^{\frac{1}{L}(t-x)} dx, \\ I(t) &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x)I(x)e^{\frac{1}{L}(t-x)} dx. \end{aligned}$$

Una vez más, puede considerarse como un sistema para  $S$  e  $I$  debido a que  $E$  y  $R$  están totalmente determinados cuando  $S$  e  $I$  son conocidas. Los puntos de equilibrio  $(S_\infty, I_\infty)$  están dados por las relaciones

$$\begin{aligned} -\beta S_\infty I_\infty + \frac{1}{L}(N - S_\infty) &= 0, \\ \beta S_\infty I_\infty (1 - e^{-\frac{1}{L}\tau})e^{-\frac{1}{L}\omega} - \frac{1}{L}I_\infty &= 0, \end{aligned}$$

y estas implican ya sea que  $I_\infty = 0$ ,  $S_\infty = N$  (desaparición de la enfermedad), o que

$$S_\infty = \left( \beta e^{-\frac{1}{L}\omega} \left[ \frac{1 - e^{-\frac{1}{L}\tau}}{\frac{1}{L}} \right] \right) - 1,$$

(equilibrio endémico). El equilibrio endémico puede ocurrir solamente si  $S_\infty < N$ , o en términos del número reproductivo, si

$$\mathcal{R}_0 = \beta N e^{-\frac{1}{L}\omega} \left( \frac{1 - e^{-\frac{1}{L}\tau}}{\frac{1}{L}} \right) > 1,$$

y en este caso  $S_\infty = N$ . La linealización alrededor de un punto de equilibrio  $(S_\infty, I_\infty)$  está dada por el sistema

$$\begin{aligned} u'(t) &= \left( -\frac{1}{L} - \beta I_\infty \right) u(t) - \beta S_\infty v(t), \\ v'(t) &= \beta I_\infty e^{-\frac{1}{L}\omega} u(t-\omega) - \beta I_\infty e^{-\frac{1}{L}(t-\tau-\omega)} - \frac{1}{L}v(t) \\ &\quad + \beta S_\infty e^{-\frac{1}{L}\omega} v(t-\omega) - \beta S_\infty e^{-\frac{1}{L}(\tau+\omega)} v(t-\tau-\omega), \end{aligned}$$

con ecuación característica dada por

$$\begin{vmatrix} -\frac{1}{L} - \lambda - \beta I_\infty & -\beta I_\infty \\ \beta I_\infty e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\omega} \left[1 - e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\tau}\right] & -\frac{1}{L} - \lambda + \beta S_\infty e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\omega} \left[1 - e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\tau}\right] \end{vmatrix} = 0,$$

esta ecuación se reduce a la expresión

$$\lambda + \frac{1}{L} + \beta I_\infty = \beta S_\infty e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\omega} \left[1 - e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\tau}\right].$$

Para describir la estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo, debemos hacer uso del resultado auxiliar siguiente que enunciamos sin demostración.

**Lema 1.** Todas las raíces de la ecuación

$$\lambda + p + a = b e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\omega} \left[1 - e^{-(\lambda + \frac{1}{L})\tau}\right],$$

donde  $p > 0$ ,  $a > 0$ ,  $b > 0$ ,  $\omega > 0$ ,  $\tau > 0$ , tienen parte real negativa si

$$\begin{aligned} b e^{-p\omega} \left(\frac{1 - e^{-p\tau}}{p}\right) &< 1, & a > 0 \\ b e^{-p\omega} \left(\frac{1 - e^{-p\tau}}{p}\right) &\leq 1, & a = 0. \end{aligned}$$

De este lema se deduce que si  $a = 0$ , y si  $b e^{-p\omega} \left(\frac{1 - e^{-p\tau}}{p}\right) > 1$  entonces existe una raíz real positiva. La aplicación del Lema (1) a la ecuación característica que se obtiene sustituyendo el punto de equilibrio con coordenadas  $S_\infty = N$ ,  $I_\infty = 0$ , y con valores  $p = \frac{1}{L}$ ,  $a = 0$ , y  $b = N$ , nos dice que este punto es asintóticamente estable si  $\mathcal{R}_0 < 1$ , e inestable si  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Si se aplica el lema utilizando las coordenadas del punto de equilibrio endémico  $S_\infty = \frac{N}{\mathcal{R}_0}$ , con parámetros  $p = \frac{1}{L}$ ,  $a = \beta I_\infty > 0$ , y  $b = \beta S_\infty = \frac{\beta N}{\mathcal{R}_0}$ ; se concluye que  $\mathcal{R}_0 > 1$ , obteniendo estabilidad asintótica local debido a que

$$\frac{\beta N}{\mathcal{R}_0} e^{-\frac{1}{L}\omega} \left(\frac{1 - e^{-\frac{1}{L}\tau}}{\frac{1}{L}}\right) = 1.$$

En conclusión, tenemos el mismo tipo de fenómeno del umbral que se observó anteriormente en modelos *SEIR* con tasas constantes de natalidad, mortalidad y de remoción entre compartimentos, pero con un número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  diferente.

**Ejemplo 3:** Modelo *SEIS* [8].

EL modelos *SEIS* con períodos latentes y de infección de duración fija, se reduce (siguiendo un proceso similar al de los ejemplos anteriores) al sistema de ecuaciones diferenciales con dos retardos

$$\begin{aligned} S'(t) &= -\beta S(t)I(t) + \beta S(t - \tau - \omega)I(t - \tau - \omega), \\ I'(t) &= \beta S(t - \omega)I(t - \omega) - \beta S(t - \tau - \omega)I(t - \tau - \omega), \end{aligned}$$

después de haber eliminado la variable  $E$ . Nótese que debemos especificar las condiciones iniciales o equivalentemente, reformular el problema en forma integral para obtener una solución única; de otra manera cualquier par de constantes es solución de este sistema. Al integrar las ecuaciones anteriores de  $t - \tau - \omega$  a  $t$  obtenemos

$$S(t) = N - \int_{t-\tau-\omega}^t \beta S(x)I(x)dx,$$

$$I(t) = \int_{t-\tau-\omega}^t \beta S(x)I(x)dx,$$

por lo que los puntos de equilibrio son ahora soluciones del sistema de ecuaciones algebraicas

$$S_\infty = N - (\tau + \omega)\beta S_\infty I_\infty, \quad I_\infty = \beta\tau S_\infty,$$

en consecuencia los puntos de equilibrio  $(S_\infty, I_\infty)$  tienen como coordenadas  $I_\infty = 0$ ,  $S_\infty = \frac{1}{\beta\tau}$ . El punto de equilibrio con  $S_\infty = \frac{1}{\beta\tau}$  tiene significado biológico siempre que  $\frac{1}{\beta\tau} < N$  o  $\beta\tau N > 1$ . Al utilizar la técnica de linealización alrededor del punto de equilibrio con coordenadas  $(S_\infty, I_\infty)$  se obtiene el sistema lineal siguiente:

$$u(t) = \beta I_\infty \int_{t-\tau-\omega}^t u(x)dx - \beta S_\infty \int_{t-\tau-\omega}^t v(x)dx,$$

$$v(t) = \beta I_\infty \int_{t-\tau-\omega}^{t-\tau} u(x)dx + \beta S_\infty \int_{t-\tau-\omega}^t v(x)dx.$$

La ecuación característica correspondiente se obtiene al buscar soluciones exponenciales  $u(t) = Ue^{\lambda t}$  y  $v(t) = Ve^{\lambda t}$  para el sistema anterior, es decir, al calcular el determinante

$$\begin{vmatrix} -\beta I_\infty \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} - 1 & -\beta S_\infty \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} \\ \beta I_\infty e^{-\lambda\omega} \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} & -\beta S_\infty e^{-\lambda\omega} \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} - 1 \end{vmatrix} = 0,$$

o equivalentemente a través de la ecuación trascendental

$$ae^{-\lambda\tau} \left( \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right) - b \left( \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} \right) = 1,$$

donde  $a = \beta S_\infty$  y  $b = \beta I_\infty$ . Para completar la discusión de este ejemplo necesitamos el siguiente resultado auxiliar.

**Lema 2.** Todas las raíces de la ecuación trascendental

$$ae^{-\lambda\tau} \left( \frac{1-e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right) - b \left( \frac{1-e^{-\lambda(\tau+\omega)}}{\lambda} \right) = 1,$$

donde  $a > 0$ ,  $b \geq 0$ ,  $\tau > 0$ , y  $\omega \geq 0$ , tienen parte negativa real si

$$a(a-b)\tau^2 < 1.$$

Este lema con  $a = \beta N$  y  $b = 0$  demuestra que el punto de equilibrio con coordenadas  $S_\infty = N$ ,  $I_\infty = 0$  es asintóticamente estable si  $\beta\tau N < 1$ ; pero por lo contrario, si  $\beta\tau N > 1$ , el punto de equilibrio con coordenadas  $(N, 0)$  es inestable debido a que la ecuación característica tiene una raíz real positiva. La existencia de un punto de equilibrio endémico único  $S_\infty = \frac{1}{\beta\tau}$ ,  $I_\infty = \frac{\tau}{\tau+\omega} \left( N - \frac{1}{\beta\tau} \right)$  está garantizada siempre que  $\beta\tau N > 1$ . Si ahora utilizamos el lema (2) pero con  $a = \frac{1}{\tau}$ , y  $b = \beta \frac{\tau}{\tau+\omega}$  tenemos que

$$a-b = \frac{1}{\tau} - \frac{\tau}{\tau+\omega} \left( N - \frac{1}{\beta\tau} \right) = \frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau+\omega} (\beta\tau N - 1) < 1,$$

y que  $a(a-b)\tau^2 < 1$ . Por consiguiente, el punto de equilibrio endémico es asintóticamente estable. El comportamiento de este modelo es el mismo que el del modelo correspondiente con períodos latentes y de infección distribuidos exponencialmente, debido a que hemos supuesto tasas de remoción constantes y la fórmula para el número reproductivo es idéntica; es decir,  $\mathcal{R}_0 = \beta\tau N$ .

El análisis de modelos que incorpora distribuciones más generales para los períodos latentes y de infección es mucho más complicado. Como ejemplo presentaremos el modelo *SEIR* con tasas de natalidad y mortalidad iguales a cero, en el que la enfermedad en cada individuo tiene una probabilidad  $Q(s)$  de permanecer en estado latente (es decir, cada individuo puede permanecer en el compartimiento  $E$ , y por lo tanto incapaz de transmitir la infección  $s$  unidades de tiempo después de haber sido expuesto a la enfermedad), y en el que cada individuo tiene una probabilidad  $P(s)$  de permanecer infectado (es decir, de permanecer en el compartimiento  $I$ ,  $s$  unidades de tiempo después de haber sido contagiado). El modelo es el siguiente

$$\begin{aligned} S(t) &= -\beta S(t)I(t), \\ E(t) &= \int_0^t \beta S(x)I(x)Q(t-x)dx, \\ E'(t) &= \beta S(t)I(t) + \int_0^t \beta S(x)I(x)Q'(t-x)dx, \\ I(t) &= -\int_0^t \left[ \int_0^u \beta S(x)I(x)Q(u-x)dx \right] P(t-u)du \\ &= \int_0^t K(t-x)\beta S(x)I(x)dx, \end{aligned}$$

donde

$$K(w) = -\int_0^w P(w-v)Q'(v)dv.$$

Este modelo no ha sido analizado en general para todo tipo de distribuciones  $P$  y  $Q$ . Otro ejemplo de un modelo que tampoco ha sido analizado en general y requiere todavía de un análisis más completo es el que describe una enfermedad de tipo *SIR*, sin período latente pero con un período de infección arbitrario,

$$\begin{aligned} S'(t) &= \beta S(t)I(t), \\ I(t) &= \int_0^t S(x)I(x)P(t-x)dx. \end{aligned}$$

El modelo *SEIS* con períodos latentes y de infección arbitrarios es parecido al modelo *SEIR* y por lo tanto no ha recibido atención. Sin embargo, un caso de especial interés que puede ser analizado completamente es el del modelo *SIS* dado por el sistema

$$\begin{aligned} S(t) &= -\beta S(t)I(t), \\ I(t) &= \int_0^t \beta S(x)I(x)P(t-x)dx, \end{aligned}$$

donde  $S(t) + I(t) = 1$ . Después de eliminar  $S$  reducimos el modelo a la ecuación integral

$$I(t) = \int_0^t \beta I(x)[N - I(x)]P(t-x)dx.$$

Los puntos de equilibrio son soluciones del la ecuación

$$I_\infty = \beta I_\infty (K - I_\infty) \int_0^\infty P(s) ds,$$

y por consiguiente, tenemos que  $I_\infty = 0$  (la enfermedad desaparece) o

$$1 = \beta(N - I_\infty) \int_0^\infty P(s) ds = \beta(K - I_\infty)\tau.$$

En esta última expresión, si  $\beta\tau N > 1$ , tenemos un punto de equilibrio endémico con coordenadas  $I_\infty = N - \frac{1}{\beta\tau}$ ,  $S = \frac{1}{\beta\tau}$ . Al utilizar la técnica de linealización alrededor del punto de equilibrio  $I_\infty$  se obtiene la ecuación lineal

$$\begin{aligned} u(t) &= \beta(N - 2I_\infty) \int_0^\infty u(x)P(t-x)dx \\ &= \beta(N - 2I_\infty) \int_0^\infty u(t-s)P(s)ds \end{aligned}$$

con ecuación característica

$$\beta(N - 2I_\infty) \int_0^\infty u(t-s)P(s)ds = 1.$$

Es posible demostrar que todas las raíces de la ecuación

$$a \int_0^\infty e^{-\lambda s} P(s) ds = 1$$

tienen parte real negativa si y sólo si

$$a \int_0^\infty P(s) ds = a\tau < 1.$$

Esto demuestra que el punto de equilibrio con  $I_\infty = 0$ , y por lo tanto con  $a = \beta N$ , es asintóticamente estable si y sólo si  $\beta\tau < 1$ . Para el caso del punto de equilibrio endémico, se tiene que

$$a = \beta(N - 2I_\infty) = \beta\left(\frac{2}{\beta\tau} - N\right),$$

y por consiguiente, este punto de equilibrio es asintóticamente estable si  $\beta\tau\left(\frac{2}{\beta\tau} - N\right) < 1$ , o si  $\beta\tau N > 1$ . Nótese otra vez que el comportamiento cualitativo del modelo, aún cuando más general y complejo, es el mismo que el del modelo más simple analizado en páginas anteriores.



# Capítulo 5

## Población total variable

### Modelos para epidemias con población total variable

Cuando describimos modelos *SIR* con tasas de crecimiento igual a cero, mencionamos que no son aplicables a enfermedades generalmente fatales, o enfermedades que tienen un tasa de mortalidad tan alta que es imposible suponer que el tamaño de la población permanece constante [59]. En este caso, la clase *R* consiste en aquellos individuos que han fallecido. En tal caso, no es posible suponer que la tasa de natalidad de la población es proporcional a la misma o ni siquiera proporcional a la población de los individuos susceptibles y simultáneamente mantener el tamaño de la población constante en la ausencia de la enfermedad. Para modelar este tipo de enfermedades fatales, es necesario suponer entonces que la tasa de natalidad está dada por una expresión no lineal y que el tamaño de la población varía con el tiempo [55].

Empecemos por considerar una población cuyo crecimiento en ausencia de la enfermedad es descrito por la ecuación diferencial logística. Alternativamente podemos suponer sin aumentar el grado de dificultad del análisis, que la tasa de cambio de la población al tiempo  $t$  es una función exclusivamente de su tamaño en ese mismo instante. Supongamos luego, que todos los individuos infectados que fallecen lo hacen a consecuencia de la enfermedad; es decir, que la duración del período de infección es lo suficientemente pequeña como para ignorar fallecimientos por causas ajenas a la infección durante este período. Como en secciones anteriores,  $P(s)$  denotará la probabilidad de que un individuo infectado permanezca infectado si sobrevive,  $s$  unidades de tiempo después de haber adquirido la infección; y por lo tanto,  $\int_0^\infty P(s)ds = \tau$  nos da la duración promedio de la enfermedad. Supongamos también que el único segmento de la población que se reproduce, y cuya tasa de mortalidad es independiente de la enfermedad es el de los individuos susceptibles. Debido a que la dinámica de crecimiento de este compartimiento la hemos supuesto regida por la ecuación logística, bajo estas suposiciones llegamos al siguiente modelo

$$S'(t) = rS(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{N} \right] - \beta S(t)I(t),$$
$$I(t) = \int_0^\infty \beta S(x)I(x)P(t-x)dx.$$

Nótese que podría añadirse una ecuación para  $R(t)$  que comprendería al número total de personas fallecidas debido a la enfermedad al tiempo  $t$ , sin embargo este comportamiento no afecta en absoluto la dinámica de la enfermedad en el resto de la población, por consiguiente, lo omitimos. Los puntos de equilibrio  $(S_\infty, I_\infty)$  del sistema anterior son soluciones del siguiente sistema de ecuaciones algebraicas

$$rS_\infty \left[ 1 - \frac{S_\infty}{N} \right] = \beta S_\infty I_\infty,$$

$$I_\infty = \beta S_\infty I_\infty.$$

Nótese que  $I_\infty = 0$ , lo que implica que  $S_\infty = N$ , o  $S_\infty = \frac{1}{\beta\tau}$ , de donde  $r \left[ 1 - \frac{1}{\beta\tau N} \right] = \beta I_\infty$ , o  $I_\infty = \frac{r}{\beta} \left( 1 - \frac{1}{\beta\tau N} \right)$ . Al utilizar la técnica de linealización alrededor del punto de equilibrio  $(S_\infty, I_\infty)$  [57], [58], se obtiene

$$u'(t) = \left[ r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right) - \beta I_\infty \right] u(t) - \beta S_\infty v(t),$$

$$v(t) = \int_0^t \beta I_\infty u(t-s) P(s) ds + \int_0^t \beta S_\infty v(t-s) P(s) ds,$$

con su ecuación característica correspondiente

$$\begin{vmatrix} r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right) - \beta I_\infty & -\beta S_\infty \\ \beta I_\infty \int_0^\infty P(s) e^{-\lambda s} ds & \beta S_\infty \int_0^\infty P(s) e^{-\lambda s} ds - 1 \end{vmatrix} = 0,$$

o equivalentemente,

$$\left[ r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right) \right] \left[ \beta S_\infty \int_0^\infty P(s) e^{-\lambda s} ds - 1 \right] + \beta I_\infty = 0.$$

Si  $I_\infty = 0$  y  $S_\infty = N$ , entonces  $r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right) < 0$ , y la ecuación característica se reduce a la expresión

$$\beta S_\infty \int_0^\infty P(s) e^{-\lambda s} ds = 1.$$

Todas las raíces de esta ecuación tienen parte real negativa si y sólo si  $\beta S_\infty \int_0^\infty P(s) ds = \beta\tau N < 1$ . Por lo tanto, el punto de equilibrio libre de infección es asintóticamente estable si  $\mathcal{R}_0 = \beta\tau N < 1$  e inestable si  $\mathcal{R}_0 > 1$  [8]. Para el punto de equilibrio endémico, la ecuación característica esta dada por la expresión

$$\beta S_\infty \int_0^\infty P(s) e^{-\lambda s} ds - 1 = \frac{\beta I_\infty}{\lambda - r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right)},$$

$$\beta S_\infty \int_0^\infty P(s) e^{-\lambda s} ds = 1 + \frac{\beta I_\infty}{\lambda - r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right)}$$

$$= \frac{\lambda + \beta I_\infty - r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right)}{\lambda - r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right)},$$

la cual podemos reescribir como

$$b \int_0^\infty P(s) e^{-\lambda s} ds = \frac{\lambda + a}{\lambda + c}$$

donde

$$\begin{aligned}
 b &= \beta S_\infty = \frac{1}{\tau} > 0, \\
 a &= \beta I_\infty - r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right) = -r \left( 1 - \frac{2}{\beta\tau N} \right) = \frac{r}{\beta\tau N} > 0 \\
 c &= -r \left( 1 - \frac{2S_\infty}{N} \right) = -r \left( 1 - \frac{2}{\beta\tau N} \right) = r \left( \frac{2 - \beta\tau N}{\beta\tau N} \right).
 \end{aligned}$$

Nótese además que  $a - c = \beta I_\infty > 0$ . Se tienen sólo dos casos especiales:

**Caso 1.**

$$P(s) = e^{-\frac{1}{\tau}s}, \quad \int_0^\infty P(s)e^{-\lambda s} ds = \frac{\tau}{\lambda\tau + 1},$$

este caso corresponde a

$$I(t) = \int_0^t \beta S(x)I(x)e^{-\frac{1}{\tau}(t-x)} dx,$$

o equivalentemente,

$$I(t) = \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau}I(t).$$

De esta manera obtenemos el siguiente sistema bidimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned}
 S'(t) &= rS(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{N} \right] - \beta S(t)I(t), \\
 I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau}I(t),
 \end{aligned}$$

con ecuación característica correspondiente

$$\frac{b\tau}{\lambda\tau + 1} = \frac{\lambda + a}{\lambda + c},$$

o de manera equivalente

$$b\tau(\lambda + c) = (\lambda + a)(\lambda\tau + 1),$$

resultando finalmente

$$\tau\lambda^2 + [(a - b)\tau + 1] + [a - bc\tau] = 0.$$

Ambas raíces de esta ecuación cuadrática tienen parte real negativa si  $(a - b)\tau + 1 > 0$  y si  $a - bc\tau > 0$ . Estas condiciones son satisfactorias en este caso debido a que  $b\tau = 1$ ,  $a > 0$ ,  $a - c > 0$ . Por lo tanto si existiese un punto de equilibrio endémico y si  $\beta\tau N > 1$ , dicho punto sería asintóticamente estable.

**Caso 2:**

$$P(s) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \leq s \leq \tau \\ 0 & \text{si } s > \tau \end{cases}, \quad \int_0^\infty P(s)e^{-\lambda s} ds = \frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{\lambda}.$$

Este caso corresponde al modelo

$$\begin{aligned}
 S'(t) &= rS(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{N} \right] - \beta S(t)I(t), \\
 I'(t) &= \beta S(t)I(t) - \beta S(t - \tau)I(t - \tau),
 \end{aligned}$$

cuya ecuación característica está dada por

$$b \left( \frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right) = \frac{\lambda + a}{\lambda + c},$$

y su análisis requiere del resultado siguiente.

**Lema 3.** Para la ecuación

$$\lambda + a = (b\lambda + bc) \left( \frac{1 - e^{-\lambda\tau}}{\lambda} \right)$$

con  $a > 0$ ,  $\tau > 0$ ,  $|b|\tau \leq 1$ , todas las raíces tienen parte real negativa si  $a > |bc|\tau$ . Sin embargo, si  $a > 0$ ,  $\tau > 0$ , y  $b\tau = 1$ , existen valores de  $c$  (con  $a < |bc|\tau$  o  $a + bc\tau < 0$ ) para los cuales hay raíces con parte real no negativa.

Si aplicamos la primera parte del lema anterior a nuestra ecuación con  $a = \frac{r}{\beta\tau N}$ ,  $b = \frac{1}{\tau}$ ,  $c = r \left[ \frac{2}{\beta\tau N} - 1 \right]$ , tenemos que el punto de equilibrio endémico es asintóticamente estable si  $a + c \geq 0$  o si  $\beta\tau N < 3$ , pero es inestable si  $\beta\tau N$  es suficientemente grande. El comportamiento de este modelo es diferente al del modelo en el caso 1. Este segundo caso nos proporciona un ejemplo de un modelo cuyo comportamiento depende de la función  $P(s)$  y no solamente de su valor medio  $\tau$  [59].

Estudios de campo de la epidemia de hidrofobia canina de los zorros en Europa estiman la capacidad de carga  $N_T$  de aproximadamente 1 zorro/ $km^2$ . Para densidades por debajo de este valor crítico no se producen brotes epidémicos [44]. Sin embargo, si este valor es excedido no sólo hay brotes epidémicos sino que, además, la epidemia alcanza un estado endémico. En nuestro modelo tenemos que  $\mathcal{R}_0 = \beta\tau N$  y  $N_T = \frac{1}{\beta\tau}$  debido a que la duración del período de infección es aproximadamente de 5 días o  $1/73$  de año, podemos utilizar el valor de  $N_T$  proporcionado en la estimación del coeficiente de transmisión  $\beta$ . La sustitución de  $N_T$  por  $N$  en la fórmula para  $\mathcal{R}_0$  y algo de algebra nos da un valor de  $73 km^2/año$ . En los mismos estudios de campo también se ha observado que en regiones con alta densidad de zorros, la rabia ha alcanzado un nivel endémico estable. También se han observado oscilaciones alrededor de este estado endémico. Estas observaciones sugieren que el modelo del caso 2 es más apropiado para esta epidemia que el modelo del caso 1. En realidad, la hidrofobia canina tiene un período latente de aproximadamente 28 días, es decir, de  $1/13$  de año, y por consiguiente una mejor descripción podría estar dada por un modelo del tipo *SEIR*:

$$\begin{aligned} S'(t) &= rS(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{N} \right] - \beta S(t)I(t), \\ E(t) &= \int_{t-\omega}^t \beta S(x)I(x)dx, \\ I(t) &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x)I(x)dx, \\ R'(t) &= \beta S(t-\tau-\omega)I(t-\tau-\omega). \end{aligned}$$

Este modelo puede reducirse al par de ecuaciones

$$\begin{aligned} S'(t) &= rS(t) \left[ 1 - \frac{S(t)}{N} \right] - \beta S(t)I(t), \\ I(t) &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x)I(x)dx. \end{aligned}$$

Si definimos  $g(S) = rS \left[ 1 - \frac{S}{N} \right]$ , y utilizamos

$$\begin{aligned} I(t) &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} \beta S(x)I(x)dx = \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} [gS(x) - S'(x)]dx \\ &= \int_{t-\tau-\omega}^{t-\omega} gS(x)dx - S(t-\omega) + S(t-\tau-\omega), \end{aligned}$$

podemos reducir este modelo al estudio de la siguiente ecuación

$$S' = gS(t) - \beta S(t) \left[ S(t - \tau - \omega)S(t - \omega) + \int_{t - \tau - \omega}^{t - \omega} gS(x)dx \right].$$

La última ecuación puede ser analizada directamente. En el caso de la rabia, se tiene no sólo que  $\tau = 1/73$  por año y  $\omega = 1/13$  por año, sino que se tiene también que  $r = 0,5(\text{por año})^{-1}$ .

En este modelo es fácil calcular el punto de equilibrio endémico

$$\begin{aligned} S_\infty &= \frac{1}{\beta\tau}, \\ E_\infty &= \frac{r}{\beta\tau}\omega \left( \frac{\beta\tau N - 1}{\beta\tau N} \right), \\ I_\infty &= \frac{r}{\beta\tau}\tau \left( \frac{\beta\tau N - 1}{\beta\tau N} \right). \end{aligned}$$

Por lo tanto el tamaño total de la población en equilibrio es

$$S_\infty + E_\infty + I_\infty = \frac{1}{\beta\tau} + \frac{r}{\beta\tau}(\omega + \tau) \left( \frac{\beta\tau N - 1}{\beta\tau N} \right),$$

y por consiguiente, la población no llega a alcanzar el valor  $N_T$ . El tamaño real de la población en equilibrio es

$$N - (S_\infty + E_\infty + I_\infty) = \frac{1}{\beta\tau}(\beta\tau N - 1) - \frac{r}{\beta\tau}(\omega + \tau) \left( \frac{\beta\tau N - 1}{\beta\tau N} \right),$$

que equivale a

$$\frac{1}{\beta\tau}(\beta\tau N - 1) \left[ 1 - \frac{r(\omega + \tau)}{\beta\tau N} \right].$$

Cuando  $N$  es grande esta cantidad se aproxima a  $N$ , lo que indica que en regiones con alta densidad de zorros, el punto de equilibrio endémico puede tener un valor suficientemente pequeño, tal que, oscilaciones alrededor de este equilibrio pudieran ser capaces de eliminar la población de zorros enfermos. Esta tendencia a oscilar es incrementada por la presencia de otros factores como los efectos estacionales, reproductivos y de transmisión de la rabia.

Es posible introducir más realismo en la dinámica de poblaciones en modelos del tipo *SIR* con recuperación y en modelos del tipo *SIS* con población y tasas de natalidad constantes [59]. Esto se logra al incluir tasas de mortalidad en cada clase, pero debe considerarse que en algunas ocasiones es razonable suponer que el período de infección y el latente, si incorporamos la clase  $E$ , son tan cortos que la mortalidad en estas clases puede ser ignorada. Los modelos que se obtienen de esta manera son más complicados comparados con los que hemos examinado pero el comportamiento cualitativo es idéntico [56], [57], [58].



## Capítulo 6

# Transmisión por vectores

### Modelo de Ross-Macdonald

El paludismo o malaria es una enfermedad causada por un parásito protozoario del género *Plasmodium* (Apicomplexa: Plasmodiidae) y transmitida entre los seres humanos por mosquitos hembras del género *Anopheles*. El parásito es transmitido a los seres humanos cuando mosquitos infectados los pican para alimentarse de sangre. Una vez en el torrente sanguíneo el parásito emigra al hígado y permanece ahí en estado latente mientras se multiplica. Después de este período los microorganismos penetran los glóbulos rojos y se reproducen asexualmente. La presencia de parásitos generados en esta etapa de reproducción asexual causa los efectos patológicos que se observan en los individuos afectados por el paludismo. A esta fase asexual le sigue una fase sexual en la que se producen los llamados gametocitos. Los gametocitos constituyen la forma en que la enfermedad se transmite de nuevo al vector cuando una mosquito susceptible (es decir no infectado) se alimenta de la sangre del humano infectado. La fertilización del parásito ocurre en el mosquito, completándose así el ciclo de transmisión.

El ciclo de transmisión del paludismo fue descubierto por Ross en 1897 y por ello se le otorgó el premio Nobel de medicina en 1903 [1]. Este descubrimiento fue rápidamente aceptado y apreciado por la comunidad de científicos de salud pública; Ross concluyó que el control de la población de mosquitos vectores es suficiente para controlar la propagación del paludismo, pero esta hipótesis fue rechazada, dado que no es posible eliminar a los mosquitos vectores completamente en una región. Este argumento supone implícitamente que es necesario eliminar a todos los mosquitos vectores de una región para erradicar o eliminar al paludismo. Ross construyó un modelo matemático simple que acalló a algunos de sus críticos. Usando su modelo calculó el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  y concluyó que no era necesario eliminar a todos los mosquitos, sólo disminuir su población debajo de un nivel crítico (esencialmente el primer teorema umbral en epidemiología) [1].

Sea  $N$  el tamaño de la población de seres humanos que se supone constante,  $x$  la proporción infectada de población humana, sea  $M$  la constante que representa a la población de mosquitos y finalmente sea  $y$  la proporción infectada de ésta. Por consiguiente,  $m = \frac{M}{N}$  es el número de vectores (mosquitos) por persona. Además,  $a$  es el número de picaduras por mosquito por unidad de tiempo,  $b$  es la proporción de picaduras infectadas necesarias para que un mosquito transmita la infección,  $c$  es la probabilidad de infección de mosquitos,  $r$  es la tasa de recuperación por persona infecciosa (de tal forma que  $\frac{1}{r}$  nos da la duración media del periodo de infección en los humanos), y  $\mu$  es la tasa de mortalidad por mosquito ( $\frac{1}{\mu}$  nos da la duración media de la vida de los vectores). La tasa de infección de los seres humanos, es decir, el número de casos nuevos de infección por unidad de tiempo (incidencia), depende del número de picaduras por persona por unidad de tiempo ( $a \frac{M}{N}$ ), de la proporción de mosquitos infectados, de  $(1 - x)$  personas susceptibles, de la probabilidad  $b$  de que una persona sana picada por un mosquito infectado se enferme. La incidencia en los mosquitos

(el número de casos nuevos de infectados por unidad de tiempo), está dado, análogamente por el término  $acx(1-y)$ . El modelo de Ross se expresa mediante las ecuaciones [1]:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= abmy(1-x) - rx, \\ \frac{dy}{dt} &= acx(1-y) - \mu y.\end{aligned}$$

En este modelo se supone que la tasa de mortalidad de los seres humanos es insignificante cuando se compara con su tasa de recuperación, y la tasa de recuperación de los mosquitos es despreciable cuando se compara con su tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad de los mosquitos es la misma, independientemente de que estén infectados o no. Como es común en estos modelos, el equilibrio libre de la enfermedad  $E^0 = (0,0)$ , es estable o inestable dependiendo del número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$ , el cual se calcula a continuación.

El modelo se expresa en las siguientes tres matrices:

$$F(z) = \begin{pmatrix} abmy(1-x) \\ acx(1-y) \end{pmatrix}, \quad D = \begin{pmatrix} r & 0 \\ 0 & \mu \end{pmatrix}, \quad z = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}.$$

Con estos elementos se puede encontrar el operador de la siguiente generación, este operador describe la evolución de la enfermedad, en este caso en dos poblaciones distintas. El operador está dado por

$$T(S) = D^{-1}J(F(E^0)) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{abm}{r} \\ \frac{ac}{\mu} & 0 \end{pmatrix},$$

donde los elementos de esta matriz describen la transmisión del vector a humano y de humano a vector respectivamente; para completar una generación en la transmisión se debe considerar el esquema

$$\textit{humano} \rightarrow \textit{mosquito} \rightarrow \textit{humano},$$

o de forma equivalente

$$\textit{mosquito} \rightarrow \textit{humano} \rightarrow \textit{mosquito}.$$

Para encontrar su radio espectral se tiene

$$|D^{-1}JF(E^0) - \lambda I| = \begin{vmatrix} -\lambda & \frac{abm}{r} \\ \frac{ac}{\mu} & -\lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 - \frac{a^2bcm}{\mu r} = 0,$$

donde los valores propios son

$$\lambda = \pm \sqrt{\frac{a^2bcm}{\mu r}}.$$

Se tiene entonces que

$$\mathcal{R}_0 = \rho(D^{-1}JF(E^0)) = \sqrt{\frac{a^2bcm}{\mu r}},$$

luego si  $\mathcal{R}_0 < 1$ , la enfermedad desaparece. Si  $\mathcal{R}_0 > 1$ , se presenta un brote epidémico. Explícitamente, si el número reproductivo cumple que

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{ma^2cb}{\mu r}} < 1,$$

el único punto de equilibrio es  $x = 0, y = 0$  (la infección desaparece) y este punto de equilibrio es asintóticamente estable. Si  $\mathcal{R}_0 > 1$  el punto de equilibrio  $x = 0, y = 0$  es inestable y hay un punto de equilibrio endémico con coordenadas

$$x = \frac{a^2 cbm - r\mu}{ac(r + abm)}, \quad y = \frac{a^2 cbm - r\mu}{abm(ac + \mu)},$$

que es asintóticamente estable.

El análisis del modelo de Ross [1] también se puede obtener si se bosqueja el campo vectorial asociado con este sistema para  $c = 1$  [3]. La isoclina  $x$ , o la curva para la cual  $x' = 0$ , esta dada por

$$abmy(1 - x) - rx = 0,$$

después de diferenciar esta ecuación implícitamente en  $y$  en esta curva, tenemos que

$$\frac{dy}{dx} = \frac{abmy + r}{abm(1 - x)},$$

por lo que el valor de la pendiente en el origen está dado por  $\frac{r}{abm}$ . La isoclina (la curva asociada con  $y' = 0$ ) está dada por la expresión

$$ax - axy - \mu y = 0,$$

diferenciando implícitamente en  $y$ , se tiene que

$$\frac{dy}{dx} = \frac{a(1 - y)}{ax + \mu},$$

nos da la pendiente de esta curva con un valor en el origen igual a  $\frac{a}{\mu}$ . Si  $\frac{r}{abm} > \frac{a}{\mu}$ , entonces la isoclina  $x$  está arriba de la isoclina  $y$  para todo tiempo  $t$ , y por lo tanto las isoclinas se intersectan solamente en el origen (Figura 6.1). Nótese que  $\frac{r}{abm} > \frac{a}{\mu}$  es equivalente a pedir que el número reproductivo  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Este análisis demuestra que  $(0, 0)$  es el único punto de equilibrio si  $\mathcal{R}_0 < 1$  (Figura 6.1). La isoclina  $x$  es una curva cóncava, mientras que la isoclina  $y$  es una curva convexa, por lo tanto en este caso las isoclinas no se intersectan [3].

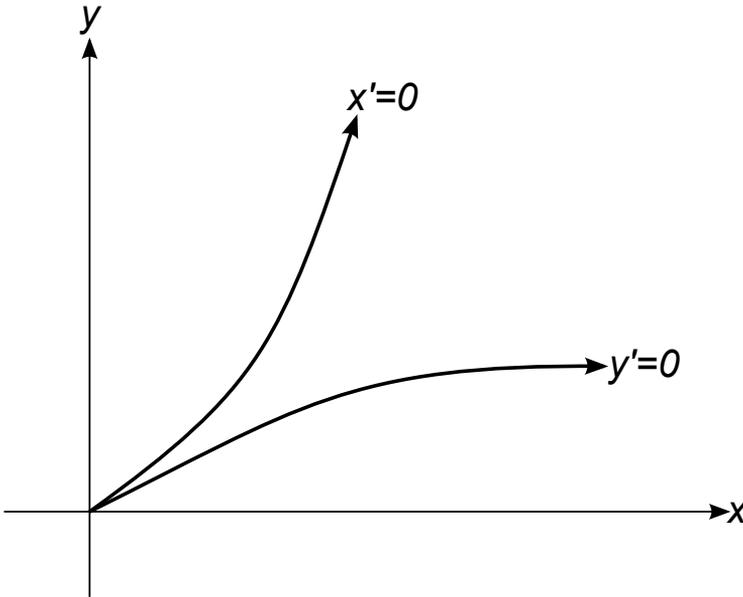


Figura 6.1:  $\frac{a}{\mu}$  grande.

Si por el contrario  $\mathcal{R}_0 > 1$ , la isoclina  $y$  se encuentra arriba de la isoclina  $x$  inicialmente, y la naturaleza de las curvas proporciona un equilibrio endémico único (Figuras 6.2 y 6.3).

Veamos ahora como la magnitud de  $\frac{a}{\mu}$  afecta a la isoclina  $y$ . Si  $\frac{a}{\mu}$  es grande, el valor inicial de la pendiente de la isoclina  $y$  es muy grande, mientras que si  $a$  es pequeña la pendiente de la isoclina  $y$  siempre es pequeña y el punto de equilibrio endémico se localiza en una región donde pequeñas perturbaciones del índice  $a$  pueden producir cambios notables en los valores de la coordenada  $x$  de este punto de equilibrio [3]. El valor inicial de  $\frac{a}{\mu}$ , la pendiente de la

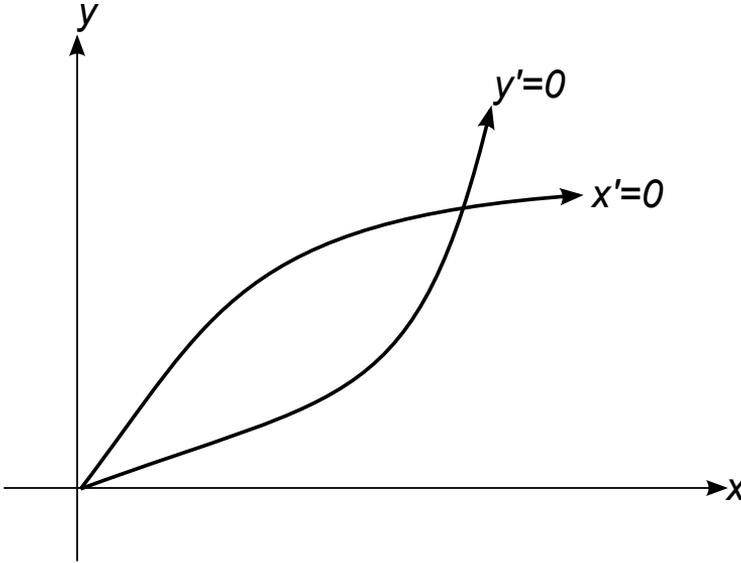


Figura 6.2:  $\frac{a}{\mu}$  grande.

isoclina  $y$ , representa el número promedio de picaduras recibidas por seres humanos durante la vida de un mosquito típico. Si este índice es muy grande, el paludismo tiende a permanecer en estado endémico. Este estado fue descrito por Macdonald en 1957 como *paludismo estable*. Cuando el índice  $\frac{a}{\mu}$  es pequeño, se han observado brotes epidémicos. Si  $\frac{a}{\mu} < \frac{r}{mab}$  el modelo de Ross predice que el paludismo desaparecerá y que aún en el caso de que hubiera un punto de equilibrio endémico este estaría tan cerca del eje  $x$  que la incidencia observada sería muy baja. Este estado fue descrito por Macdonald como *paludismo inestable* [3]. Si bien este

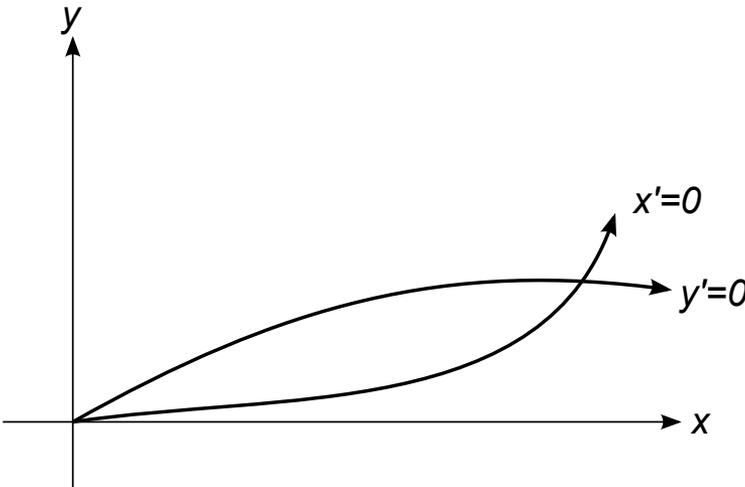


Figura 6.3:  $\frac{a}{\mu}$  pequeño.

modelo simple nos da un bosquejo general de la dinámica de la enfermedad, es incapaz de explicar algunas de las observaciones de los epidemiólogos. Por ejemplo, en regiones donde el paludismo ha alcanzado niveles endémicos altos, donde el índice de estabilidad  $\frac{a}{\mu}$  es alto y donde se observa una proporción muy alta de personas infectadas, el modelo predice que una alta proporción de los mosquitos también está infectada.

Sin embargo, datos experimentales indican que hay una prevalencia de infección en los mosquitos de menos del 10% aún en las regiones donde los niveles de infección en los seres humanos son muy altos.

Esta anomalía puede ser *corregida* con la incorporación de un período de incubación en los mosquitos. Si se supone que: este período de incubación tiene duración  $\tau$ , además suponemos que  $y$  denota la proporción de los mosquitos infecciosos y por último incluimos una nueva variable  $z$  que represente la proporción de mosquitos expuestos a la enfermedad pero todavía no infecciosos, podemos reestructurar el modelo de la siguiente manera [64]

$$\begin{aligned}x'(t) &= abmy(t)[1 - x(t)] - rx(t), \\y'(t) &= ax(t - \tau)[1 - y(t - \tau) - z(t - \tau)] - \mu y(t), \\z'(t) &= ax(t)[1 - y(t) - z(t)]ax(t - \tau)[1 - y(t - \tau) - z(t - \tau)]e^{-\mu\tau} \\&\quad - \mu z(t).\end{aligned}$$

El equilibrio trivial del anterior modelo es  $(x_\infty, y_\infty, z_\infty) = (0, 0, 0)$  y, para linealizar este sistema se considera la siguiente perturbación de este equilibrio [64]

$$\begin{aligned}x(t) - x_\infty = u(t) &= \xi_1 e^{\lambda t}, & \text{entonces} & \quad x(t) = u(t) + x_\infty, \\y(t) - y_\infty = v(t) &= \xi_2 e^{\lambda t}, & \text{entonces} & \quad y(t) = v(t) + y_\infty, \\z(t) - z_\infty = w(t) &= \xi_3 e^{\lambda t}, & \text{entonces} & \quad z(t) = w(t) + z_\infty,\end{aligned}$$

luego, se tiene que

$$\begin{aligned}u'(t) &= abm(v(t) + y_\infty)[1 - u(t) - x_\infty] - r(u(t) + x_\infty), \\v'(t) &= a[u(t - \tau) + x_\infty][1 - v(t - \tau) - y_\infty - w(t - \tau) - z_\infty]e^{-\mu\tau} \\&\quad - \mu(v(t) + y_\infty), \\w'(t) &= a[u(t) + x_\infty][1 - v(t) - y_\infty - w(t) - z_\infty] - a[u(t - \tau) + x_\infty]* \\&\quad [1 - v(t - \tau) - y_\infty - w(t - \tau) - z_\infty]e^{-\mu\tau} - \mu(w(t) + z_\infty).\end{aligned}$$

Evaluando el equilibrio  $(x_\infty, y_\infty, z_\infty) = (0, 0, 0)$  se tiene el siguiente sistema linealizado

$$\begin{aligned}u'(t) &= abmv(t) - ru(t), \\v'(t) &= au(t - \tau)e^{-\mu\tau} - \mu v(t), \\w'(t) &= au(t) - au(t - \tau)e^{-\mu\tau} - \mu w(t),\end{aligned}\tag{6.1}$$

Puesto que

$$\begin{aligned}u(t) &= \xi_1 e^{\lambda t}, & \text{entonces} & \quad u'(t) = \xi_1 \lambda e^{\lambda t}, \\v(t) &= \xi_2 e^{\lambda t}, & \text{entonces} & \quad v'(t) = \xi_2 \lambda e^{\lambda t}, \\w(t) &= \xi_3 e^{\lambda t}, & \text{entonces} & \quad w'(t) = \xi_3 \lambda e^{\lambda t}.\end{aligned}$$

Se tiene para el sistema (6.1)

$$\begin{aligned}\xi_1 \lambda e^{\lambda t} &= abm \xi_2 e^{\lambda t} - r \xi_1 e^{\lambda t}, \\ \xi_2 \lambda e^{\lambda t} &= a \xi_1 e^{\lambda(t-\tau)} e^{-\mu\tau} - \mu \xi_2 e^{\lambda t}, \\ \xi_3 \lambda e^{\lambda t} &= a \xi_1 e^{\lambda t} - a \xi_1 e^{\lambda(t-\tau)} e^{-\mu\tau} - \mu \xi_3 e^{\lambda t},\end{aligned}$$

luego se tiene que

$$-(r + \lambda)\xi_1 + abm\xi_2 = 0,$$

$$a\xi_1 e^{-\lambda\tau} e^{-\mu\tau} - (\mu + \lambda)\xi_2 = 0,$$

$$(a - a e^{-\lambda\tau} e^{-\mu\tau})\xi_1 - (\mu + \lambda)\xi_3 = 0,$$

por lo tanto al resolver el determinante

$$\begin{vmatrix} -r - \lambda & abm & 0 \\ a e^{-\lambda\tau} e^{-\mu\tau} & -\mu - \lambda & 0 \\ a - a e^{-\lambda\tau} e^{-\mu\tau} & 0 & -\mu - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

se obtiene la siguiente ecuación característica para  $\lambda$

$$(-\mu - \lambda)[\lambda^2 + (r + \mu)\lambda - a^2 b m e^{-\lambda\tau} e^{-\mu\tau} + \mu r] = 0.$$

Entonces tenemos

$$\lambda = \mu, \quad \lambda^2 + (r + \mu)\lambda - a^2 b m e^{-\lambda\tau} e^{-\mu\tau} + \mu r = 0,$$

y se tiene la ecuación

$$\lambda^2 + a_1 \lambda + a_{21} - a_{22} e^{-\lambda\tau} = 0, \quad (6.2)$$

donde  $a_1 = r + \mu$ ,  $a_{21} = \mu r$  y  $a_{22} = a^2 b m e^{-\mu\tau}$ . Se asume que la ecuación (6.2) tiene soluciones complejas de la forma

$$\lambda = x \pm iy.$$

Sustituyendo  $\lambda = x + iy$  en (6.2) para obtener

$$(x + iy)^2 + a_1(x + iy) + a_{21} - a_{22} e^{-(x+iy)\tau} = 0,$$

se separa la parte real y parte real imaginaria:

$$x^2 - y^2 + a_1 x + a_{21} - a_{22} e^{-x\tau} \cos(y\tau) = 0, \quad (6.3)$$

$$2xy + a_1 y - a_{22} e^{-x\tau} \operatorname{sen}(y\tau) = 0. \quad (6.4)$$

Mediante la expansión en serie de Taylor de  $x(\tau)$  y  $y(\tau)$  alrededor de  $\tau = 0$ , se tiene que

$$x = x(0) + x'(0)\tau + \frac{x''(0)\tau^2}{2!} + \dots,$$

consideremos  $x_0 = x(0)$ ,  $x_1 = x'(0)$ ,  $x_2 = \frac{x''(0)}{2!}$ ,  $\dots$ , entonces

$$x = x_0 + x_1\tau + x_2\tau^2 + \dots, \quad (6.5)$$

de forma similar se obtiene

$$y = y_0 + y_1\tau + y_2\tau^2 + \dots \quad (6.6)$$

Por otra parte

$$\text{sen}(y_0\tau) = (y_0\tau) - \frac{(y_0\tau)^3}{3!} + \frac{(y_0\tau)^5}{5!} - \dots, \quad (6.7)$$

$$\text{cos}(y_0\tau) = 1 + (y_0\tau) - \frac{(y_0\tau)^2}{2!} + \frac{(y_0\tau)^4}{4!} - \dots, \quad (6.8)$$

$$e^{x_0\tau} = 1 + (x_0\tau) + \frac{(x_0\tau)^2}{2!} + \frac{(x_0\tau)^3}{3!} + \dots \quad (6.9)$$

Reemplazando las ecuaciones (6.5)-(6.9) en las ecuaciones (6.3) y (6.4) y manteniendo términos de orden cero en  $\tau$  se obtiene

$$x_0^2 - y_0^2 + a_1x_0 + a_{21} - a_{22} = 0, \quad (6.10)$$

$$2x_0y_0 + a_1y_0 + a_{21} = 0, \quad (6.11)$$

de la ecuación (6.11) se tiene

$$y_0(2x_0 + a_1) = 0,$$

luego  $y_0 = 0$  y  $x_0 = \frac{-a_1}{2}$ , sustituyendo  $y_0$  en (6.10) se tiene

$$x_0 = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4(a_{21} - a_{22})}}{2}. \quad (6.12)$$

Si se sustituye  $x_0 = \frac{-a_1}{2}$  en la ecuación (6.10) se tiene

$$y_0 = \pm \frac{\sqrt{4(a_{21} - a_{22}) - a_1^2}}{2}. \quad (6.13)$$

La solución (6.13) representa una raíz con parte real negativa, se puede ver que para el orden cero esta raíz cruza el eje imaginario cuando  $(a_{21} - a_{22}) \rightarrow 0$  [64].

Ahora se realiza el mismo análisis al considerar sólo términos hasta de primer orden sustituidos en (6.3)

$$x_0^2 - y_0^2 + a_1x_0 + a_{21} + 2x_0x_1\tau - 2y_0y_1\tau + a_1x_1\tau - a_{22}(1 + x_0\tau) = 0,$$

pero

$$2x_0^2 - y_0^2 + a_1x_0 + a_{21} - a_{22} = 0,$$

luego

$$2x_0x_1\tau - 2y_0y_1\tau + a_1x_1\tau - a_{22}x_0\tau = 0.$$

De manera similar sustituyendo en la ecuación (6.4) se obtiene la ecuación

$$2x_0y_1\tau + 2x_1y_0\tau + a_1y_1\tau - a_{22}y_0\tau = 0,$$

por lo tanto tenemos el sistema

$$2x_0x_1 - 2y_0y_1 + a_1x_1 - a_{22}x_0 = 0,$$

$$2x_0y_1 + 2x_1y_0 + a_1y_1 - a_{22}y_0 = 0,$$

sustituyendo  $y_0 = 0$ , se tiene

$$\begin{aligned}2x_0x_1 + a_1x_1 - a_{22}x_0 &= 0, \\2x_0y_1 + a_1y_1 &= 0,\end{aligned}$$

cuya solución es

$$\begin{aligned}y_1 &= 0, \\x_1 &= \frac{a_{22}x_0}{2x_0 + a_1}.\end{aligned}$$

Entonces se puede ver que cuando  $(a_{21} - a_{22}) \rightarrow 0$ ,  $x_1 \rightarrow 0$ , junto con  $x_0$ . Considerando términos hasta de orden dos en  $\tau$ , y después de sustituir  $y_0 = 0$  y  $y_1 = 0$ , resulta

$$\begin{aligned}x_1^2 + 2x_0x_2 + a_1x_2 - a_22x_1 - \frac{1}{2}a_{22}x_0^2 &= 0, \\2x_0y_2 + a_1y_2 &= 0,\end{aligned}$$

cuya solución es

$$\begin{aligned}y_2 &= 0, \\x_2 &= \frac{a_22x_1 - x_1^2 - \frac{1}{2}a_{22}x_0^2}{2x_0 + a_1},\end{aligned}$$

de nuevo, cuando  $(a_{21} - a_{22}) \rightarrow 0$ ,  $x_2 \rightarrow 0$  junto con  $x_0$  y  $x_1$ .

Hasta términos de segundo orden una raíz cruza el eje imaginario a través del eje real cuando  $(a_{21} - a_{22}) \rightarrow 0$ . Se puede intuir que todos los términos en la expansión se anulan cuando  $(a_{21} - a_{22}) \rightarrow 0$ , mostrando que  $a_{21} - a_{22} = 0$  es el umbral para que la infección persista [64]. Es decir, el número reproductivo es

$$\hat{\mathcal{R}}_0 = \frac{ma^2b}{r\mu} e^{-\mu\tau},$$

donde  $b$  representa la proporción de picaduras por mosquitos infectados que resultan en infecciones en los seres humanos. Nótese que el número reproductivo ha sido modificado por el factor  $e^{-\mu\tau}$ , y que la proporción de seres humanos infectados en el modelo simple (de Ross) puede ser expresada como

$$x_\infty = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0 + \frac{a}{\mu}},$$

mientras que para este modelo con período latente para los vectores la proporción de seres humanos infectados puede ser expresada como

$$x_\infty = \frac{\hat{\mathcal{R}}_0 - 1}{\hat{\mathcal{R}}_0 + \frac{a}{\mu}}.$$

La proporción de mosquitos infectados también es alterada por la substitución de  $\mathcal{R}_0$  y  $\hat{\mathcal{R}}_0$ . En el modelo más simple [64]

$$y_\infty = \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0} \frac{\frac{a}{\mu}}{1 + \frac{a}{\mu}},$$

mientras que en el segundo modelo

$$y_\infty = \frac{\hat{\mathcal{R}}_0 - 1}{\hat{\mathcal{R}}_0} \frac{\frac{a}{\mu}}{1 + \frac{a}{\mu}} e^{-\mu\tau} < e^{-\mu\tau}.$$

Como  $\mu\tau$  es mucho mayor que 1, se observa que  $y_\infty$  puede ser muy pequeño aún cuando  $\hat{\mathcal{R}}_0$  y  $\frac{a}{\mu}$  tienen magnitudes grandes. Esta simple calibración llevó a Macdonald a la conclusión de que las medidas de control que se enfocan en la población de mosquitos adultos son más efectivas que el uso de larvicidas [3]. Esto se debe a que la curva de sobrevivencia de las larvas se incorpora en  $\hat{\mathcal{R}}_0$  sólo a través de la razón  $m$  de mosquitos a seres humanos pero la curva de sobrevivencia de los mosquitos adultos interviene a través del factor  $\frac{e^{-\mu\tau}}{\mu}$ .  $\hat{\mathcal{R}}_0$  es mucho más sensible a aumentos en  $\mu$  (reducción de la vida media de los mosquitos adultos) que a cambios en  $m$ .

Estudios epidemiológicos indican que el número de casos de paludismo fluctúa a lo largo del año; estas fluctuaciones pueden ser explicadas si se supone que la población total de mosquitos varía según las estaciones del año. Se pueden incorporar efectos de estacionalidad con la ecuación

$$\frac{dM}{dt} = -\mu M + E(t),$$

donde  $E(t)$  denota la tasa de nacimiento de mosquitos, la cual debe de ser estimada empíricamente o podemos simplemente suponer (como lo hacemos a continuación) que esta varía de una manera sinusoidal. Si retenemos la ecuación

$$\frac{dx}{dt} = \frac{ab}{N}M(t)y(1-x) - rx$$

para describir la dinámica de los seres humanos infectados e introducimos la ecuación

$$\frac{dy}{dt} = ax(1-y) - [\mu + M(t)]y$$

para describir la dinámica de la población de mosquitos infectados, obtenemos ciclos anuales con el valor máximo de  $x$  ocurriendo antes que el valor máximo de la densidad total de mosquitos  $M$  y del número  $yM$  de mosquitos infectados. Sin embargo el valor máximo de  $x$  precede al valor máximo de la prevalencia  $y$  de mosquitos infectados. Estos resultados están en concordancia con resultados de campo.

Otro factor importante en el estudio del paludismo es el fenómeno de la superinfección, cuando los seres humanos sufren los efectos de varias infecciones simultáneas y los efectos de estas infecciones en el proceso de recuperación. Este fenómeno se puede modelar al reemplazar la ecuación

$$\frac{dx}{dt} = \frac{abM}{N}y(1-x) - rx,$$

por la ecuación

$$\frac{dx}{dt} = \frac{abM}{N}y(1-x)\rho x,$$

donde  $\rho$  denota la tasa de reversión al estado susceptible. El primer modelo supone que  $\rho = r$ , e ignora la posibilidad de la superinfección. Macdonald (1957) [3] sugirió el uso de

$$\rho = \begin{cases} r - h & \text{si } r \geq h \\ 0 & \text{si } r < h, \end{cases} \quad \text{donde, } h = \frac{abM}{N}y,$$

Dietz (1974) [65] sugirió

$$\rho = \frac{h}{(e^{\frac{h}{r}} - 1)}.$$

Estos modelos son más complicados que el modelo original de Ross debido a que  $h$  depende de  $y$ , pero ambos tienen el efecto cualitativo de aumentar ligeramente los valores de  $x$  y de  $y$  en equilibrio. Como el fenómeno de superinfección no es de importancia a niveles de prevalencia bajos, el valor del número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  no es afectado.

Otro factor importante en la transmisión del paludismo que no ha sido incluido en este modelo es el de la adquisición de inmunidad parcial. Debido a que los mecanismos inmunes

responsables no son bien entendidos, los modelos que han incluido este factor, en el caso del paludismo, son muy primitivos y su aplicabilidad es discutible. Estos factores se han incorporado en otros tipos de modelos incluyendo modelos para la propagación de cepas múltiples de influenza (véase a Castillo-Chavez et al. 1988, 1989 [66], [67]).

Sin embargo, una forma de enfocar este problema es suponer que puede aumentarse la inmunidad parcial al paludismo, a través de la exposición repetida a la infección pero esta inmunidad se pierde gradualmente, si el individuo deja de ser expuesto a ella. Un modelo (Dietz, Molineaux, Thomas 1974, [65]) que se ha ajustado bastante bien a los datos proporcionados por una encuesta detallada a gran escala en la región Garki de Nigeria, supone la existencia de dos tipos de individuos: a unos se les puede detectar todas las infecciones y se recuperan lentamente mientras que a los otros sólo se les pueden detectar 70% de sus infecciones y se recuperan rápidamente. Si bien las solución de este modelo da un buen ajuste en un caso particular, no puede describir la aparente pérdida de inmunidad que se produce cuando la transmisión se reduce en forma significativa. Además, este modelo parece no ser aplicable en las regiones donde el paludismo existe con niveles de endemismo bajos.

La utilización de programas de control temporales puede tener efectos contraproducentes como los resultados del proyecto Garki lo demuestran. Primero, la población es protegida contra el paludismo con la utilización de insecticidas aplicados directamente a la población de mosquitos y con la administración continua de antibióticos para la prevención y curación del paludismo. Después de discontinuar la protección, se observaron niveles de prevalencia más altos que los de poblaciones similares donde no se había utilizado ningún programa de control. Los métodos de control disminuyeron el nivel de inmunidad temporal adquirida por la población de Garki. Como en muchos procesos biológicos, la situación no es estática sino dinámica. La utilización de medidas de control altera el proceso evolutivo de la relación hospedero-parásito. Más aún, vectores capaces de sobrevivir al efecto de insecticidas han aparecido. Cepas de parásitos capaces de resistir a los efectos de drogas ya existen también. No hay respuestas simples, y la distancia entre los modelos conceptuales, los modelos tácticos detallados y el control epidemiológico es desafortunadamente muy grande [3].

## Leishmaniasis

### Modelo Flebótomo-Humano-Parásito en la *Leishmania Viannia*

El siguiente modelo se plantea bajo las suposiciones que existe una probabilidad de preferencia del insecto vector por el humano y otra por el animal reservorio, que dependen del tamaño de estas poblaciones. Por consiguiente, se asume que un animal reservorio es igualmente atractivo para el vector que un humano, la diferencia radica en el tamaño de las poblaciones, es decir, aquella población (humana o animal) que sea mayor, tiene más oportunidad de ser picada por el vector [68].

### Descripción del modelo

El tamaño de las poblaciones de humanos, animales y vectores están notadas como  $N_h$ ,  $N_A$  y  $N_v$ , respectivamente. Se asume que estas poblaciones son constantes con tasas de nacimiento y muerte constantes e iguales a  $\mu_h$ ,  $\mu_A$  y  $\mu_v$ . Para la población de vectores  $A$  es la tasa de reclutamiento.

Sean  $S_h$ ,  $I_h$ ,  $R_h$  el número de susceptibles, infectados e individuos removidos en la población humana. En este modelo, una persona se considera infectada con leishmaniasis cutánea,

sólo si esta presenta una o más úlceras con prueba de Montenegro positiva en su cuerpo (esta prueba es similar a la prueba de Tuberculina para detectar Tuberculosis) [68].  $S_A$ ,  $I_A$ , describen el número de susceptibles e infectados en la población de animales reservorios. El número de flebotomos susceptibles e infectados son  $S_v$  y  $I_v$ , respectivamente. Para los animales y vectores se asume que estos no presentan recuperación de la infección [55]. El flujo de susceptibles a las clases de infectados para cada población, depende de las tasas de picaduras  $a_j$ ,  $j = h, a$ , (número promedio de picaduras recibidas por un hospedero humano o animal por unidad de tiempo), aquí también se asume como en el modelo de Ross-Macdonald [1], [3] que las tasas de picadura dependen de la densidad de flebotomos por humano y animal. En este modelo  $b_v$ , es la tasa de picadura promedio dada por un vector por unidad de tiempo a un humano o animal sin ninguna preferencia. La probabilidad de transmisión describe la probabilidad que una picadura dada por un vector infectado produzca un nuevo caso en un individuo susceptible de otra especie (humano o animal) [55].

La probabilidad de que un flebótomo escoja un individuo humano como hospedero está dada por [46]

$$\frac{N_h}{N_h + N_A}.$$

Así, un humano recibe

$$a_h \frac{N_v}{N_h} \frac{N_h}{N_h + N_A},$$

picaduras por unidad de tiempo y un flebótomo toma

$$a_h \frac{N_h}{N_h + N_A},$$

ingestas de sangre humana por unidad de tiempo. Las tasas de infección por humano susceptible y flebotomos están dadas por

$$\begin{aligned} \beta_{vh} a_h \frac{N_v}{N_h} \frac{N_h}{N_h + N_A} \frac{\bar{I}_v}{N_v} &= \frac{\beta_{vh} a_h}{N_h + N_A} \bar{I}_v, \\ \beta_{hv} b_v \frac{N_h}{N_h + N_A} \frac{\bar{I}_h}{N_h} &= \frac{\beta_{hv} b_v}{N_h + N_A} \bar{I}_h, \end{aligned}$$

respectivamente. La probabilidad que un flebótomo escoja a un individuo animal reservorio como hospedero está dada por [46]

$$\frac{N_A}{N_A + N_h}.$$

Así, un animal recibe

$$a_a \frac{N_v}{N_A} \frac{N_A}{N_A + N_h},$$

picaduras por unidad de tiempo y un flebótomo toma

$$a_a \frac{N_A}{N_A + N_h},$$

ingestas de sangre animal por unidad de tiempo. Entonces, las tasa de infección por animal susceptible y flebótomo están dadas respectivamente por

$$\begin{aligned} \beta_{vA} a_a \frac{N_v}{N_A} \frac{N_A}{N_A + N_h} \frac{\bar{I}_v}{N_v} &= \frac{\beta_{vA} a_a}{N_A + N_h} \bar{I}_v, \\ \beta_{Av} b_v \frac{N_A}{N_A + N_h} \frac{\bar{I}_A}{N_A} &= \frac{\beta_{Av} b_v}{N_A + N_h} \bar{I}_A, \end{aligned}$$

donde

$\beta_{vh}$ : es la probabilidad de transmisión de vector a humano.  
 $\beta_{hv}$ : es la probabilidad de transmisión de humano a vector.  
 $\beta_{vA}$ : es la probabilidad de transmisión de vector a animal.  
 $\beta_{Av}$ : es la probabilidad de transmisión de animal a vector.

Se asume que la tasa de tratamiento de los humanos infectados  $\gamma$ , es constante. El modelo está representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales [46]

$$\begin{aligned}
 \frac{d\bar{S}_h(t)}{dt} &= \mu_h N_h - \frac{\beta_{vh} a_h}{N_h + N_A} \bar{S}_h \bar{I}_v - \mu_h \bar{S}_h, \\
 \frac{d\bar{I}_h(t)}{dt} &= \frac{\beta_{vh} a_h}{N_h + N_A} \bar{S}_h \bar{I}_v - (\mu_h + \gamma) \bar{I}_h, \\
 \frac{d\bar{R}_h(t)}{dt} &= \gamma \bar{I}_h - \mu_h \bar{R}_h, \\
 \frac{d\bar{S}_A(t)}{dt} &= \mu_A N_A - \frac{\beta_{vA} a_a}{N_A + N_h} \bar{S}_A \bar{I}_v - \mu_A \bar{S}_A, \\
 \frac{d\bar{I}_A(t)}{dt} &= \frac{\beta_{vA} a_a}{N_A + N_h} \bar{S}_A \bar{I}_v - \mu_A \bar{I}_A, \\
 \frac{d\bar{S}_v(t)}{dt} &= \Lambda - \frac{\beta_{hv} b_v}{N_h + N_A} \bar{S}_v \bar{I}_h - \frac{\beta_{Av} b_v}{N_A + N_h} \bar{S}_v \bar{I}_A - \mu_v \bar{S}_v, \\
 \frac{d\bar{I}_v(t)}{dt} &= \frac{\beta_{hv} b_v}{N_h + N_A} \bar{S}_v \bar{I}_h + \frac{\beta_{Av} b_v}{N_A + N_h} \bar{S}_v \bar{I}_A - \mu_v \bar{I}_v,
 \end{aligned}$$

dato que se ha asumido que las poblaciones permanecen constantes las siguientes condiciones se satisfacen,

$$N_h = \bar{S}_h + \bar{I}_h + \bar{R}_h, \quad N_A = \bar{S}_A + \bar{I}_A, \quad N_v = \bar{S}_v + \bar{I}_v.$$

Sin embargo, para simplificar el análisis del modelo se ha reescalado y se trabaja con proporciones

$$S_h = \frac{\bar{S}_h}{N_h}, \quad I_h = \frac{\bar{I}_h}{N_h}, \quad R_h = \frac{\bar{R}_h}{N_h},$$

donde

$$R_h = 1 - S_h - I_h, \quad S_A = 1 - I_A, \quad S_v = 1 - I_v, \quad S_v = \frac{\bar{S}_v}{\Lambda/\mu_v}, \quad I_v = \frac{\bar{I}_v}{\Lambda/\mu_v},$$

el sistema equivalente resultante es

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_h(t)}{dt} &= \mu_h (1 - S_h) - \beta_{vh} a_h \frac{\Lambda/\mu_v}{N_h + N_A} S_h I_v, \\
 \frac{dI_h(t)}{dt} &= \beta_{vh} a_h \frac{\Lambda/\mu_v}{N_h + N_A} S_h I_v - (\mu_h + \gamma) I_h, \\
 \frac{dS_A(t)}{dt} &= \mu_A (1 - S_A) - \beta_{vA} a_a \frac{\Lambda/\mu_v}{N_h + N_A} S_A I_v, \\
 \frac{dI_A(t)}{dt} &= \beta_{vA} a_a \frac{\Lambda/\mu_v}{N_h + N_A} S_A I_v - \mu_A I_A, \\
 \frac{dI_v(t)}{dt} &= \beta_{hv} b_v \frac{N_h}{N_h + N_A} (1 - I_v) I_h + \beta_{Av} b_v \frac{N_A}{N_h + N_A} (1 - I_v) I_A - \mu_v I_v.
 \end{aligned} \tag{6.14}$$

## Estabilidad e invasión

En esta sección se dan las condiciones bajo las cuales la enfermedad puede invadir a la población; el criterio general está dado por el “número reproductivo básico”, que mide el número de casos secundarios generados por un “típico” infeccioso. Aquí, se ha encontrado que  $\mathcal{R}_0 < 1$  no es condición suficiente para el control de la enfermedad, bajo ciertas condiciones existe un equilibrio endémico estable para  $\mathcal{R}_0 < 1$ , usualmente este fenómeno se denomina una bifurcación hacia atrás.

El sistema (6.14) puede ser reducido como

$$\begin{aligned}\frac{dI_h(t)}{dt} &= \beta_{vh}a_h \frac{\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} S_h I_v - (\mu_h + \gamma) I_h, \\ \frac{dI_A(t)}{dt} &= \beta_{vA}a_a \frac{\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} S_A I_v - \mu_A I_A, \\ \frac{dI_v(t)}{dt} &= \beta_{hv}b_v \frac{N_h}{N_h+N_A} S_v I_h + \beta_{Av}b_v \frac{N_A}{N_h+N_A} S_v I_A - \mu_v I_v.\end{aligned}\tag{6.15}$$

Linealizando el sistema (6.15) alrededor del equilibrio libre de la enfermedad,

$$(S_h^*, I_h^*, S_A^*, I_A^*, S_v^*, I_v^*) = (1, 0, 1, 0, 1, 0),$$

se estima de (6.15) el número reproductivo básico por *el operador de la siguiente generación* (ver apéndice 1):

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_h - \gamma & 0 & \frac{\beta_{vh}a_h\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \\ 0 & -\mu_A & \frac{\beta_{vA}a_a\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \\ \frac{\beta_{hv}b_vN_h}{N_h+N_A} & \frac{\beta_{Av}b_vN_A}{N_h+N_A} & -\mu_v \end{pmatrix},$$

donde  $A$  se puede escribir de la forma

$$A = M - D,$$

usando las matrices

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{\beta_{vh}a_h\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \\ 0 & 0 & \frac{\beta_{vA}a_a\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \\ \frac{\beta_{hv}b_vN_h}{N_h+N_A} & \frac{\beta_{Av}b_vN_A}{N_h+N_A} & 0 \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} (\mu_h + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & \mu_A & 0 \\ 0 & 0 & \mu_v \end{pmatrix}.$$

Si definimos la matriz  $B$  de la forma siguiente, se tiene que

$$B = D^{-1}M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{\beta_{vh}a_h\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)(\mu_h+\gamma)} \\ 0 & 0 & \frac{\beta_{vA}a_a\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)\mu_A} \\ \frac{\beta_{hv}b_vN_h}{(N_h+N_A)\mu_v} & \frac{\beta_{Av}b_vN_A}{(N_h+N_A)\mu_v} & 0 \end{pmatrix},$$

$$|B - \lambda I| = \begin{vmatrix} -\lambda & 0 & \frac{\beta_{vh}a_h\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)(\mu_h+\gamma)} \\ 0 & -\lambda & \frac{\beta_{vA}a_a\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)\mu_A} \\ \frac{\beta_{hv}b_vN_h}{(N_h+N_A)\mu_v} & \frac{\beta_{Av}b_vN_A}{(N_h+N_A)\mu_v} & -\lambda \end{vmatrix} = 0,$$

por lo que se obtiene la siguiente ecuación característica para  $\lambda$

$$-\lambda^3 + \lambda \left( \frac{\beta_{hv}b_vN_h}{(N_h+N_A)(\mu_h+\gamma)} \frac{\beta_{vh}a_h\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)\mu_v} + \frac{\beta_{Av}b_vN_A}{(N_h+N_A)\mu_A} \frac{\beta_{vA}a_a\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)\mu_v} \right) = 0,$$

con valores propios

$$\lambda_1 = 0,$$

$$\lambda_2 = \hat{R}_0$$

$$= \sqrt{\frac{\beta_{hv}b_vN_h}{(N_h+N_A)(\mu_h+\gamma)} \frac{\beta_{vh}a_h\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)\mu_v} + \frac{\beta_{Av}b_vN_A}{(N_h+N_A)\mu_A} \frac{\beta_{vA}a_a\Lambda/\mu_v}{(N_h+N_A)\mu_v}}.$$

Una interpretación heurística de  $\mathcal{R}_0$  puede ser la siguiente: un humano infeccioso es introducido en una población de susceptibles y es picado durante su período infeccioso por  $\frac{b_v\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_h+\gamma}$  flebotomos y la proporción  $\frac{\beta_{vh}b_v\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_h+\gamma}$  de flebotomos, resulta infectada. Un flebotomo distribuye  $\frac{b_vN_h}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_v}$  picaduras en la población humana durante su periodo de vida y una proporción  $\frac{\beta_{vh}a_hN_h}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_v}$  de estas picaduras genera nuevas infecciones en la población humana. Un animal reservorio infeccioso es introducido en una población de animales susceptibles y es picado durante su período infeccioso por  $\frac{b_v\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_A}$  flebotomos y una proporción de flebotomos  $\frac{\beta_{Av}a_a\Lambda/\mu_v}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_A}$  es infectada. Un flebotomo distribuye  $\frac{b_vN_A}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_v}$  picaduras en la población animal durante su período de vida; una proporción  $\frac{\beta_{vA}a_aN_A}{N_h+N_A} \frac{1}{\mu_v}$  de estas picaduras resultan en nuevas infecciones en la población animal.

La estabilidad local para el equilibrio libre de la enfermedad está dada por la siguiente matriz

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_h - \gamma & 0 & \frac{\beta_{vh}a_h\Lambda/\mu_v S_h}{N_h+N_A} \\ 0 & -\mu_A & \frac{\beta_{vA}a_a\Lambda/\mu_v S_A}{N_h+N_A} \\ \frac{\beta_{hv}b_vN_h S_v}{N_h+N_A} & \frac{\beta_{Av}b_vN_A S_v}{N_h+N_A} & -\mu_v \end{pmatrix},$$

donde  $J$  denota la matriz jacobiana del sistema (6.15). Se obtiene la siguiente ecuación característica para  $\lambda$

$$\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0,$$

donde

$$A = \gamma + \mu_v + \mu_A + \mu_h,$$

$$B = \frac{\beta_{hv} a_h b_v N_h \beta_{vh} \Lambda / \mu_v}{(N_h + N_A)^2} + \gamma \mu_A + \gamma \mu_v \\ + \mu_h \mu_A + \mu_A \mu_v + \mu_h \mu_v + \frac{\Lambda}{\mu_v} \frac{\beta_{vA} a_a b_v N_A \beta_{Av}}{(N_h + N_A)^2},$$

$$C = \mu_h \mu_A \mu_v + \gamma \mu_A \mu_v - \frac{\beta_{hv} a_h b_v N_h \beta_{vh} \Lambda / \mu_v \mu_A}{(N_h + N_A)^2} \\ - \frac{\mu_h \beta_{vA} a_a b_v \Lambda / \mu_v \beta_{Av} N_A}{(N_h + N_A)^2} - \frac{\gamma \beta_{vA} a_a b_v \Lambda / \mu_v \beta_{Av} N_A}{(N_h + N_A)^2}.$$

Es claro que  $AB > 0$  y  $AB > C$  si y sólo si  $C > 0$ , es decir

$$(\mu_h + \gamma) \mu_A \mu_v > \frac{\beta_{hv} \beta_{vh} b'^2 N_h \mu_A \Lambda / \mu_v}{(N_h + N_A)^2} + \frac{\beta_{vA} \beta_{Av} b'^2 N_A \Lambda / \mu_v}{(N_h + N_A)^2} (\mu_h + \gamma),$$

y esto es equivalente a decir que  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Las condiciones de estabilidad de Routh-Hurwitz se cumplen, por lo tanto el equilibrio libre de la enfermedad es localmente asintóticamente estable [8]. Por lo tanto se tiene existencia de un equilibrio endémico para  $\mathcal{R}_0 < 1$

De la primera ecuación del sistema (6.14) se calcula el estado estable de la clase susceptible

$$S_h^* = \frac{\mu_h}{\mu_h + B_1 I_v^*},$$

donde

$$B_1 = \frac{\beta_{vh} a_h \frac{\Lambda}{\mu_v}}{N_h + N_A}.$$

Similarmente, de la segunda ecuación del sistema (6.14) se calcula

$$I_h^* = \frac{B_1 \mu_h I_v^*}{\mu_h^2 + B_1 \mu_h I_v^* + \gamma \mu_h + \gamma B_1 I_v^*},$$

y de la cuarta ecuación del sistema (6.14)

$$I_A^* = \frac{B_2 I_v^*}{B_2 I_v^* + \mu_A},$$

donde

$$B_2 = \frac{\beta_{vA} a_a \frac{\Lambda}{\mu_v}}{(N_h + N_A) \mu_A},$$

entonces, de la quinta ecuación del sistema (6.14) se tiene

$$\frac{B_3(1 - I_v^*) B_1 \mu_h I_v^*}{\mu_h^2 + B_1 \mu_h I_v^* + \gamma \mu_h + \gamma B_1 I_v^*} + \frac{B_4(1 - I_v^*) B_2 I_v^*}{B_2 I_v^* + \mu_A} - \mu_v I_v^* = 0, \quad (6.16)$$

donde

$$B_3 = \frac{\beta_{hv} b_v N_h}{(N_h + N_A) \mu_v}, \\ B_4 = \frac{\beta_{Av} b_v N_A}{(N_h + N_A) \mu_v}.$$

De la ecuación (6.16) se deduce el siguiente polinomio

$$A(I_v^*)^3 + B(I_v^*)^2 + CI_v^* = 0, \quad (6.17)$$

donde

$$A = (B_1\mu_h + \gamma B_1)B_2\mu_v + B_3B_1\mu_hB_2 + B_4B_2(B_1\mu_h + \gamma B_1),$$

$$B = -B_3B_1\mu_hB_2 + B_3B_1\mu_h\mu_a + (\mu_h^2 + \gamma\mu_h)B_2B_4 - (B_1\mu_h + \gamma B_1)B_4B_2 \\ + \mu_v(\mu_h^2 + \gamma\mu_h)B_2 + \mu_v(B_1\mu_h + \gamma B_1)\mu_a,$$

$$C = (\mu_h + \gamma)\mu_h\mu_a\mu_v - B_3B_1\mu_h\mu_a - B_4B_2(\mu_h + \gamma)\mu_h,$$

consecuentemente se tienen tres raíces:  $I_v^* = 0$ , más otras dos de la forma

$$I_v^* = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}.$$

Se puede observar que si  $C$  es positivo, entonces

$$(\mu_h + \gamma)\mu_h\mu_a\mu_v > B_3B_1\mu_h\mu_a + B_4B_2(\mu_h + \gamma)\mu_h,$$

mientras

$$\mathcal{R}_0 < 1.$$

Si  $B^2 - 4AC > 0$ ,  $C > 0$ , y  $B < 0$ , entonces el sistema (6.14) tiene múltiples equilibrios endémicos [[27, 69]]. Se puede observar que la ecuación cuadrática (6.17) tiene dos raíces reales positivas si  $B^2 - 4AC > 0$ ,  $C > 0$  y  $B < 0$ ; se puede ver que  $-B < B_1B_2B_3\mu_h + (\mu_h + \gamma)B_1B_2B_4$ , así

$$\frac{-B}{2A} < \frac{1}{2} \frac{B_1B_2B_3\mu_h + (\mu_h + \gamma)B_1B_2B_4}{(B_1\mu_h + \gamma B_1)B_2\mu_v + B_3B_1\mu_hB_2 + B_4B_2(B_1\mu_h + \gamma B_1)} \leq \frac{1}{2}.$$

El vértice de la parábola (6.17) tiene un eje coordenado menor que  $1/2$ . Por lo tanto, si ambas soluciones de (6.17) son positivas, ambas son menores que uno. Entonces existe un *estado estacionario* endémico estable para  $\mathcal{R}_0 < 1$  y se dice que tenemos una bifurcación hacia atrás; un estado estacionario es una condición estable que no cambia en un cierto plazo o en el que un cambio en una dirección es balanceado continuamente por el cambio en otra. Un estado estacionario endémico estable para  $\mathcal{R}_0 < 1$  aparece en la teoría de sistemas dinámicos cuando una bifurcación transcítica (intercambia estabilidad) ocurre en  $\mathcal{R}_0 = 1$  cambiando de direcciones, el equilibrio endémico aparece después del equilibrio libre de la enfermedad para  $\mathcal{R}_0 < 1$  en lugar de  $\mathcal{R}_0 > 1$  [27]. En este caso, es posible que la enfermedad se establezca en una población en condiciones que normalmente no sería posible. Esto significa que la introducción de un infectado, en este caso humano, en una población de susceptibles, puede generar un brote en regiones que no son endémicas y con pocos reservorios animales. Una vez la enfermedad es endémica en una población, es mucho más difícil de controlar si la bifurcación es hacia atrás en  $\mathcal{R}_0 = 1$ . Esto sugiere que  $\mathcal{R}_0$  se debe reducir debajo del punto extremo izquierdo en la curva de la bifurcación para la cual un equilibrio endémico existe. Este punto crítico es con frecuencia denominado como el valor mínimo de transición (Figura 6.4) [69]. Desde un punto de vista matemático, cuando  $\mathcal{R}_0 < 1$  y una bifurcación hacia atrás ocurre, existen al menos tres equilibrios: el libre de la enfermedad, el endémico estable y uno pequeño endémico inestable que actúa como frontera entre las regiones de atracción para los dos equilibrios estables. Sin embargo, desde un punto de vista epidemiológico, se ha observado que las bifurcaciones hacia atrás se presentan cuando la población en riesgo se divide en grupos con diferentes susceptibilidades a la enfermedad, diferentes tasas de contacto, clases de infectados, vacunados y sin vacunar [69]. En las Figuras 6.4, 6.5 y 6.6

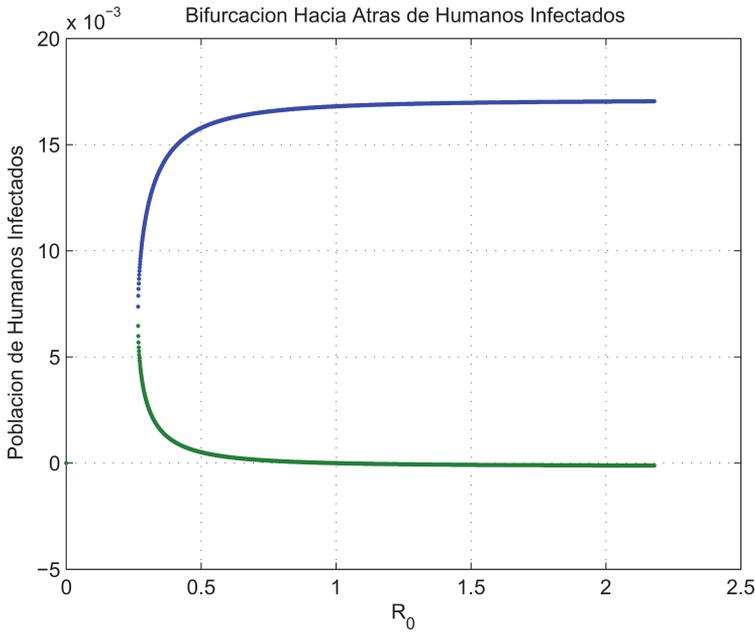


Figura 6.4: Bifurcación hacia atrás para humanos infectados, variando  $\beta_{Av}$  y con los siguientes valores para los parámetros:  $\mu_v = 0,055$ ;  $\mu_A = 0,035$ ,  $\mu_h = 0,0037$ ,  $b = 0,1$ ,  $\gamma = 0,1$ ,  $a_h = 0,1$ ,  $a_a = 0,1$ ,  $N_A = 100$ ,  $\lambda = 0,9$ ,  $N_h = 80$ ,  $N_v = 500$ ,  $\beta_{hv} = 0,5$ ,  $\beta_{vA} = 0,9$  y  $\beta_{Av}$  varía de 0.1 a 20 con 10000 puntos.

se presentan las simulaciones de las bifurcaciones hacia atrás para las tres poblaciones de

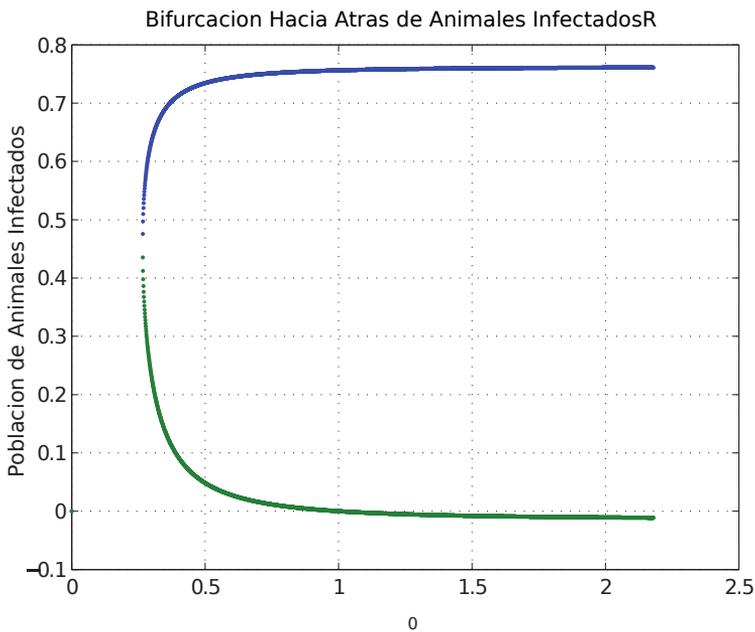


Figura 6.5: Bifurcación hacia atrás para animales infectados, variando  $\beta_{Av}$  y con los siguientes valores para los parámetros:  $\mu_v = 0,055$ ;  $\mu_A = 0,035$ ,  $\mu_h = 0,0037$ ,  $b = 0,1$ ,  $\gamma = 0,1$ ,  $a_h = 0,1$ ,  $a_a = 0,1$ ,  $N_A = 100$ ,  $\lambda = 0,9$ ,  $N_h = 80$ ,  $N_v = 500$ ,  $\beta_{hv} = 0,5$ ,  $\beta_{vA} = 0,9$  y  $\beta_{Av}$  varía de 0.1 a 20 con 10000 puntos.

infectados en este modelo. Estas tres gráficas se han obtenido variando  $\beta_{Av}$ . En la Figura 6.4 se explica como pocos individuos humanos infectados introducidos en una población (curva punteada) pueden producir un brote epidémico (curva continua). Estabilidad del equilibrio

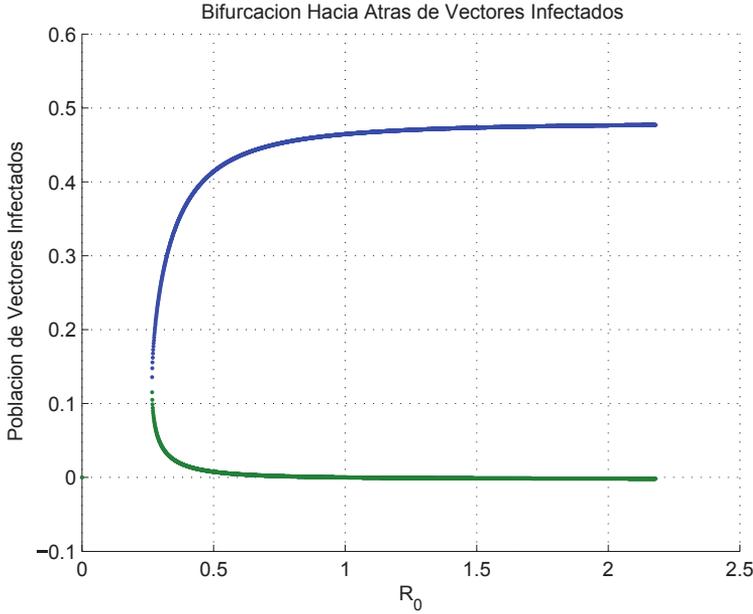


Figura 6.6: Bifurcación hacia atrás para flebotomos infectados, variando  $\beta_{Av}$  y con los siguientes valores para los parámetros:  $\mu_v = 0,055$ ;  $\mu_A = 0,035$ ,  $\mu_h = 0,0037$ ,  $b = 0,1$ ,  $\gamma = 0,1$ ,  $a_h = 0,1$ ,  $a_a = 0,1$ ,  $N_A = 100$ ,  $\lambda = 0,9$ ,  $N_h = 80$ ,  $N_v = 500$ ,  $\beta_{hv} = 0,5$ ,  $\beta_{vA} = 0,9$  y  $\beta_{Av}$  varía de 0.1 a 20 con 10000 puntos.

endémico.

Por otro lado, si  $C < 0$ , entonces  $\mathcal{R}_0 > 1$ , lo cual implica que existe sólo un equilibrio endémico. Ahora, se prueba la estabilidad de este equilibrio endémico. La matriz jacobiana del sistema (6.15) evaluada en el equilibrio endémico es

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_h - \gamma & 0 & B_1 S_h^* \\ 0 & -\mu_A & B_2 S_A^* \\ B_3(1 - I_v^*) & B_4(1 - I_v^*) & -\mu_v \end{pmatrix},$$

y la siguiente es la ecuación característica para  $\lambda$

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c = 0;$$

donde

$$a = B_4 I_a^* + B_3 I_h^* + \mu_v + \mu_h + \mu_A + \gamma,$$

$$\begin{aligned}
b = & \mu_h \mu_v + \mu_A \mu_v - B_2 S_a^* B_4 + \mu_A B_3 I_h^* + \gamma \mu_A \\
& + B_3 B_1 S_h^* I_v^* + \mu_A B_4 I_a^* + \mu_h \mu_A + \mu_h B_4 I_a^* + \gamma \mu_v \\
& - B_3 B_1 S_h^* + B_2 S_a^* B_4 I_v^* + \gamma B_4 I_a^* + \mu_h B_3 I_h^* + \gamma B_3 I_h^*,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
c = & \mu_h B_2 S_a^* B_4 I_v^* + \gamma B_2 S_a^* B_4 I_v^* + \gamma \mu_A \mu_v + \\
& \gamma \mu_A B_3 I_h^* - \mu_h B_2 S_a^* B_4 + \mu_h \mu_A \mu_v + \mu_h \mu_A B_3 I_h^* + \\
& \gamma \mu_A B_4 I_a^* + B_3 B_1 S_h^* I_v^* \mu_A - B_3 B_1 S_h^* \mu_A - \gamma B_2 S_a^* B_4.
\end{aligned}$$

Se cumple que  $a, b > 0$ , más aún, es posible comprobar fácilmente que  $ab > c$ , si se introducen humanos y animales reservorios infectados en una población de gente susceptible, con una gran cantidad de flebótomos susceptibles, sucede que  $\mathcal{R}_0 > 1$  y ocurre un brote epidémico. Las condiciones de estabilidad de Routh-Hurwitz están satisfechas [8]. Entonces, el equilibrio endémico es localmente asintóticamente estable.

## Incertidumbre

Para el análisis de incertidumbre con el método de Mortercolo se han generado 10 muestras de 20,000 repeticiones para las distribuciones de los parámetros presentados en 6.1. Puesto que el objetivo es observar la probabilidad que tiene el humano para ser reservorio del parásito de *Leishmania Viannia*, los valores de los parámetros fueron modificados con respecto a los valores ya establecidos, por ejemplo en el capítulo 1, de tal forma que  $\mathcal{R}_0$  sea mayor que uno. Para cada una de las 10 muestras se ha calculado la probabilidad de que  $\mathcal{R}_0 > 1$ ,  $\mathcal{R}_{0h} > 1$  y  $\mathcal{R}_{0a} > 1$ , con sus respectivas medias y varianzas en cada caso [[70, 71, 72]].

Se han considerado dos casos: para análisis de incertidumbre en el primer caso la población humana es muy pequeña comparada con la población animal, como se puede ver en las Tablas 6.1 y 6.2. La media para las 10 repeticiones de la media, varianza y la probabilidad de que  $\mathcal{R}_{0h} > 1$  es 0,13002, 0,11903 y 0,021780, respectivamente. Los resultados para el error estándar son 0,000508, 0,00217 y 0,000327. Las mismas estimaciones para  $\mathcal{R}_{0a}$  son 2,4542, 43,067 y 0,0,4572. Los valores para el error estándar son 0,0160, 0,874 y 0,0750. Se ha estimado el *PRCC* en la Tabla 6.3, se puede ver que el parámetro  $a_a$  está correlacionado con  $\mathcal{R}_0$  de igual forma que  $b_v$  y  $\lambda$ .

Replicaciones	Media	Varianza	$P(\mathcal{R}_0 > 1)$	Media	Varianza	$P(\mathcal{R}_{0h} > 1)$
1	1,1376	1,3309	0,410	0,1319	0,1207	0,0235
2	1,1266	1,2842	0,4014	0,1281	0,1282	0,0199
3	1,1338	1,3161	0,4006	0,1304	0,1118	0,0224
4	1,1177	1,2534	0,3998	0,1269	0,1077	0,0215
5	1,1227	1,2600	0,4011	0,1311	0,1279	0,0220
6	1,1379	1,2955	0,4056	0,1296	0,1152	0,0228
7	1,1415	1,3300	0,4054	0,1317	0,1234	0,0215
8	1,1368	1,3029	0,4033	0,1296	0,1136	0,0222
9	1,1282	1,2811	0,3995	0,1296	0,1191	0,0208
10	1,1451	1,3561	0,4037	0,1313	0,1227	0,0212
Media	1,1328	1,3010	0,40304	0,13002	0,11903	0,021780
SE	0,00275	0,0104	0,00104	0,000508	0,00217	0,000327

Cuadro 6.1: Estimativos para  $\mathcal{R}_0$  and  $\mathcal{R}_{0h}$

Replicaciones	Media	Varianza	$P(\mathcal{R}_{0a} > 1)$
1	2,4931	43,4979	0,3813
2	2,4251	43,2898	0,3817
3	2,4710	45,2463	0,3793
4	2,3756	43,3756	0,3792
5	2,3893	41,9693	0,3798
6	2,4606	41,5238	0,3862
7	2,5013	44,2608	0,3848
8	2,4655	40,6675	0,3837
9	2,4243	38,2873	1,1318
10	2,5361	48,5539	0,3837
Media	2,4542	43,067	0,4572
SE	0,0160	0,874	0,0750

Cuadro 6.2: Estimativos para  $\mathcal{R}_{0a}$ 

En el segundo caso se tomó una población de animales reservorios muy pequeña comparada con la población humana (ver Tablas 6.4 y 6.5). La media de las 10 replicaciones para la media, varianza y probabilidad que  $\mathcal{R}_{0h} > 1$  son 1,6254, 18,698 y 0,30527, respectivamente. Análogamente los resultados para el error estándar son 0,00628, 0,333 y 0,000836. Estos mismos estimativos para la probabilidad que  $\mathcal{R}_{0a} > 1$  son 0,19631, 0,27565 y 0,041070 respectivamente. Los resultados para el error estándar son 0,00128, 0,00559 y 0,000415. Si se observan los valores para el *PRCC* de la Tabla 6.6 se puede ver que el parámetro  $a_h$  está correlacionado con  $\mathcal{R}_0$  de igual forma que  $b_v$  y  $\lambda$ .

Parámetro	PRCC	p-valores
$a_h$	0,082	0,000
$a_a$	0,755	0,000
$b_v$	0,793	0,000
$\gamma$	-0,010	0,152
$\lambda$	0,798	0,000
$\mu_h$	-0,004	0,569
$\mu_A$	-0,066	0,000
$\mu_v$	-0,156	0,000
$\beta_{vh}$	0,009	0,207
$\beta_{hv}$	0,002	0,817
$\beta_{vA}$	0,039	0,000
$\beta_{Av}$	0,121	0,000

Cuadro 6.3: El coeficiente del rango de correlación parcial.

## Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad es una técnica para establecer la contribución de un parámetro al funcionamiento de todo un sistema complejo. En este modelo también se han tomado los valores para  $\mathcal{R}_0$  dados por Allan Saul [73]. Varios de estos índices no son constantes y dependen de los valores de otros parámetros. El cálculo de los índices de sensibilidad está dado en la Tabla 6.7.

El mayor índice de sensibilidad lo tiene el parámetro  $b_v$ , que es el número promedio per cápita de picaduras dadas por un flebótomo por unidad de tiempo a humanos o animales, pero sin alguna preferencia en particular por uno de los dos. El valor de  $S_{b_v} = 0,5$  sugiere

Replicaciones	Media	Varianza	$P(\mathcal{R}_0 > 1)$	Media	Varianza	$P(\mathcal{R}_{0h} > 1)$
1	0,9673	0,9121	0,3414	1,6482	18,8593	0,3048
2	0,9613	0,8714	0,3408	1,6015	20,0264	0,3026
3	0,9644	0,8982	0,3443	1,6306	17,4719	0,3081
4	0,9537	0,8672	0,3359	1,5866	16,8318	0,3010
5	0,9652	0,8988	0,3433	1,6391	19,9822	0,3083
6	0,9639	0,8882	0,3406	1,6205	19,0030	0,3025
7	0,9664	0,9121	0,3438	1,6458	19,2818	0,3056
8	0,9648	0,8869	0,3429	1,6205	17,7501	0,3072
9	0,9603	0,8919	0,3408	1,6200	18,6105	0,3045
10	0,9695	0,9039	0,3468	1,6409	19,1646	0,3081
Media	0,96368	0,89307	0,34206	1,6254	18,698	0,30527
SE	0,00140	0,00483	0,000922	0,00628	0,333	0,000836

Cuadro 6.4: Estimativos para  $\mathcal{R}_0$  y  $\mathcal{R}_{0h}$ 

Replicaciones	Media	Varianza	$P(\mathcal{R}_{0a} > 1)$
1	0,1994	0,2784	0,0424
2	0,1940	0,2771	0,0403
3	0,1977	0,2896	0,0414
4	0,1900	0,27766	0,0390
5	0,1911	0,2686	0,0393
6	0,1968	0,2658	0,0417
7	0,2001	0,2833	0,0405
8	0,1972	0,2603	0,0413
9	0,1939	0,2450	0,0416
10	0,2029	0,3107	0,0432
Mean	0,19631	0,27565	0,041070
SE	0,00128	0,00559	0,000415

Cuadro 6.5: Estimativos para  $\mathcal{R}_{0a}$ 

Parámetro	PRCC	p-valores
$a_h$	0,730	0,000
$a_a$	0,177	0,000
$b_v$	0,809	0,000
$\gamma$	-0,079	0,000
$\Lambda$	0,809	0,000
$\mu_h$	-0,004	0,574
$\mu_a$	-0,017	0,017
$\mu_v$	-0,163	0,000
$\beta_{vh}$	0,049	0,000
$\beta_{hv}$	0,115	0,000
$\beta_{va}$	0,007	0,312
$\beta_{av}$	0,025	0,000

Cuadro 6.6: El coeficiente del rango de correlación parcial.

que si esta tasa de picadura decrece en 0,5% entonces,  $\mathcal{R}_0$  también decrece en 0,5%. Es importante observar que para los parámetros  $a_a$ ,  $\beta_{vA}$  y  $\beta_{Av}$  se presenta una situación muy similar a la dada para el parámetro  $b_v$ . Si la tasa de picadura a animales reservorios  $a_a$  es pequeña porque repentinamente la población humana es mucho mayor que la población de animales, entonces estos resultados se revierten y pasan a ser más sensibles los parámetros que corresponden al humano. Este resultado puede estar relacionado con el surgimiento de brotes epidémicos, cuando hay movimiento de tropas en Colombia en regiones donde hace mucho tiempo no se presentan brotes [[74, 68]].

El índice de sensibilidad para la mortalidad natural de vector  $\mu_v$  es igual a  $-1$ . Esto implica que un decrecimiento en esta mortalidad del 1% produce 1% incremento de  $\mathcal{R}_0$ . Si en un período corto de tiempo, la población de flebotomos se incrementa, entonces la probabilidad de un brote epidémico también se incrementa. Está bien documentado que la población de flebotomos es muy grande en los meses de verano [75].

Parámetros	Índice de sensibilidad
$a_h$	0,00894
$a_a$	0,49105
$N_h$	-1,21319
$N_A$	-0,17561
$b_v$	0,5
$\gamma$	-0,00894
$\mu_v$	-1
$\mu_h$	-0,36770
$\mu_a$	-0,01718
$\beta_{vh}$	0,00894
$\beta_{hv}$	0,00894
$\beta_{vA}$	0,491055
$\beta_{Av}$	0,491055

Cuadro 6.7: Parámetros y su índice de sensibilidad

### Resultados numéricos

Los resultados de varios conjuntos de simulaciones se presentan en las Figuras 6.7 y 6.8, estas simulaciones se han obtenido con los mismos valores para los parámetros dados en la obtención de las gráficas para la bifurcación hacia atrás. En la Figura 6.7 se muestra el comportamiento de la población humana infectada cuando  $\mathcal{R}_0$  es menor que uno. En menos de 100 días la población humana puede llegar alcanzar un nivel del 90% de infectados. En la Figura 6.7 se puede ver claramente un resultado que está de acuerdo con la definición de las tasas de contacto del vector con sus respectivos reservorios incluyendo al humano. En este caso podemos observar una tendencia muy similar para los humanos y animales infectados, indicando que la diferencia está determinada por los distintos valores de las tasas de contacto y las probabilidades de transmisión. En la Figura 6.8 se tienen dos distintos valores para la probabilidad del vector al humano  $\beta_{vh}$ , el período epidémico no cambia, pero el porcentaje de humanos infectados aumenta o disminuye dependiendo de esta probabilidad de infección. También es importante observar que estas poblaciones de infectados tienden a un equilibrio endémico bajo.

El análisis de sensibilidad ha sugerido que el mejor método para erradicar la enfermedad en una población cerrada, sería reducir la población de flebotomos o reducir la tasa de picaduras. Epidemiológicamente se sabe que ninguno de estos dos métodos pueden eliminar definitivamente la enfermedad en una región. Sin embargo, el análisis de sensibilidad de este modelo sugiere que una epidemia puede ocurrir a finales de las épocas de invierno y comienzos de las épocas de verano. También el análisis de incertidumbre de este modelo

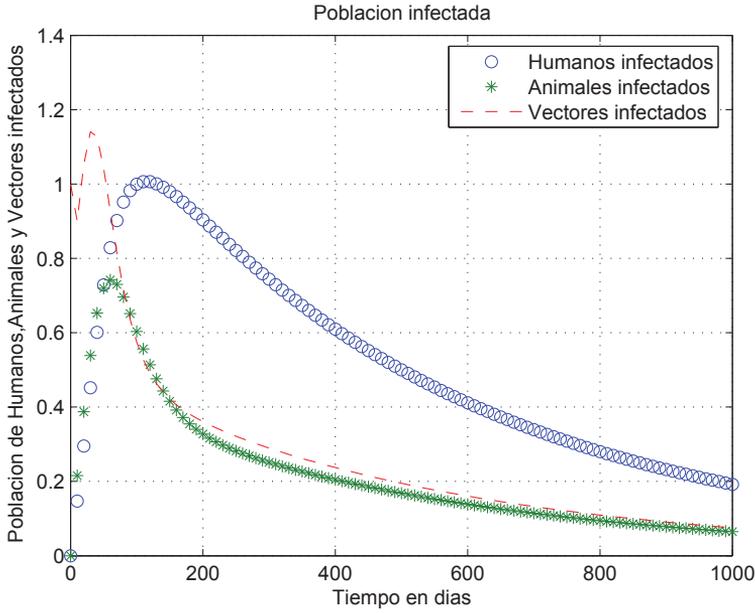


Figura 6.7: Serie de tiempo para humanos, animales y flebótomos infectados cuando  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

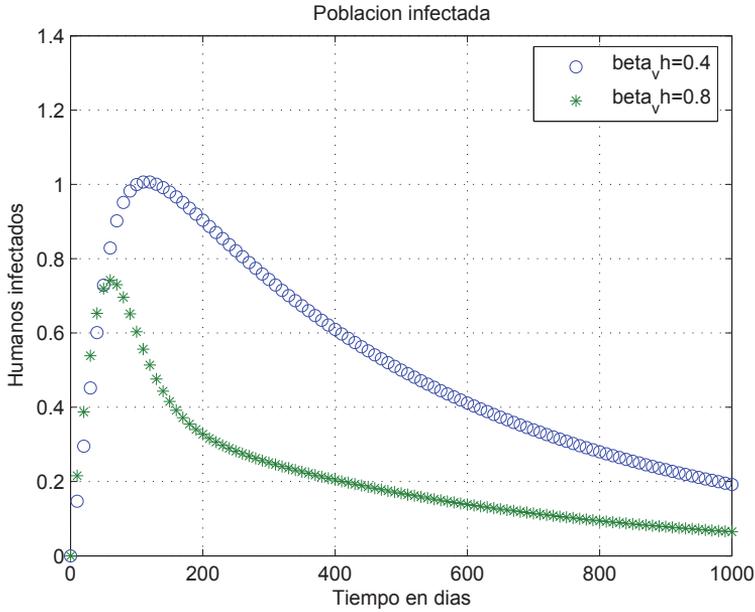


Figura 6.8: Serie de tiempo para humanos cuando  $\mathcal{R}_0 < 1$  variando  $\beta_{vh}$

junto con la bifurcación hacia atrás, muestran que la migración repentina de humanos o animales reservorios pueden originar nuevos brotes de la enfermedad.

### Descripción del modelo

La primera causa de retiro de las tropas (ejército, guerrilla y paramilitares) en las selvas colombianas se origina en las enfermedades tropicales; entre estas, una de las que tiene una mayor incidencia es la leishmaniasis cutánea. Según reportes suministrados a los diarios na-

cionales por el Ministerio de Defensa Colombiano en el 2004 quedaron fuera de combate 3.400 militares a causa de la leishmaniasis. Esta cifra equivale al 13% de tropas que ejecutaban el llamado “Plan Patriota”. Estos mismos reportes revelan que los soldados retirados por esta enfermedad no son reemplazados. Es claro que, así como las tropas oficiales ven disminuidas sus fuerzas a causa de la leishmaniasis, los grupos ilegales sufren también importantes bajas causadas por esta enfermedad.

Hasta ahora los estudios acerca de la dinámica de la transmisión de la leishmaniasis al humano depende de las relaciones en el triángulo formado por el humano, el reservorio animal y el flebótomo vector. El aumento o disminución de la población humana infectada esta directamente relacionada con la migración, ocupación o colonización de regiones donde se tiene una cierta favorabilidad ecológica para la transmisión de la enfermedad. Para Lainson [76], el más alto riesgo de adquirir la enfermedad para un humano está basado en las siguientes tres condiciones:

- a) Si el mamífero reservorio es abundante y es comúnmente infectado.
- b) Si el vector es altamente antropofílico.
- c) Si el vector se alimenta en las horas del día sobre el humano.

En este estudio se considera como alto de riesgo de iniciarse un brote epidémico si se tienen las siguientes condiciones:

- a) Si el número de humanos infectados es abundante.
- b) Si el vector es altamente antropofílico y abundante.
- c) Si el vector tiene una muy buena preferencia para alimentarse del humano.

Hasta ahora no se puede afirmar con veracidad si el humano es reservorio del parásito de las distintas especies de la *Leishmania Vianna*. Sin embargo, Rojas & Scorza [68], han confirmando que la transmisión del humano al flebótomo vector tiene lugar.

En este estudio se asumen los resultados obtenidos por Rojas & Scorza [68], tales como que del 4 al 20% de los flebótomos susceptibles que se alimentan sobre el borde de las lesiones leishmánicas de pacientes se infectan, lo que implica, para Rojas & Scorza [68], que estos pacientes pueden ser reservorios potenciales para los flebótomos que los pican en las lesiones y dentro de sus domicilios. Otro resultado importante de Rojas & Scorza es que ellos observaron en grupos familiares atacados por la enfermedad que primero se daba un caso y semanas después, dos o tres más dentro del mismo núcleo familiar. Se puede asumir una situación similar para el caso de las tropas y los individuos de la población civil, una vez aparece un caso en un grupo en particular y luego semanas después, dentro de este mismo grupo familiar o de soldados aparecen nuevos casos.

En este modelo partimos de la hipótesis que el humano es reservorio para el parásito de la *Leishmania Vianna* y se considera el caso colombiano donde estudios demuestran que en regiones donde nunca se han presentado casos de leishmaniasis cutánea, la llegada de tropas como por ejemplo guerrilla a los alrededores de un pueblo por períodos cortos de tiempo, está relacionada con la aparición de casos de leishmaniasis en la población civil [68].

Sean  $S_v$  y  $I_v$  las poblaciones de flebótomos susceptibles e infectados respectivamente,  $S_p$  y  $I_p$  los susceptibles e infectados para la población de un pueblo determinado. Sea  $S_t$ ,  $I_t$  los susceptibles e infectados para la población de una tropa dada, como por ejemplo ejército oficial, guerrilla o paramilitares.

La población susceptible de un pueblo o del ejército se mueve a la clase de población enferma o portadora del parásito por la picadura de un flebótomo infectado, con una tasa de picadura  $b$ . La población susceptible de vectores se mueve a la clase infecciosa por la picadura de una hembra flebótomo a un individuo infectado del pueblo o la tropa.  $\lambda_i$ ,  $i = \{v, p, t\}$ , es la tasa de reclutamiento para cada una de las poblaciones.  $\beta$  es la probabilidad de transmisión a un individuo después de ser picado.  $\mu_i$ ,  $i = v, p, t$  tasas de mortalidad para las respectivas poblaciones. Se define  $\gamma_p$  como la tasa de recuperación de la población civil y  $\gamma_t$  la tasa de retiro de la tropa por la enfermedad. Se supone que todo nuevo soldado es

susceptible, la tropa se infecta con una tasa per cápita  $q$ , es decir, cada nuevo soldado se puede infectar con una probabilidad  $q$ . El sistema de ecuaciones tiene la forma:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_v(t) &= \Lambda_v - b\beta S_v \frac{I_t}{N_p + N_t} - b\beta S_v \frac{I_p}{N_p + N_t} - \mu_v S_v \\
 \dot{I}_v(t) &= b\beta S_v \frac{I_t}{N_p + N_t} + b\beta S_v \frac{I_p}{N_p + N_t} - \mu_v I_v \\
 \dot{S}_p(t) &= \Lambda_p - b\beta S_p \frac{I_v}{N_v} - \mu_p S_p + \gamma_p I_p \\
 \dot{I}_p(t) &= b\beta S_p \frac{I_v}{N_v} - \mu_p I_p - \gamma_p I_p \\
 \dot{S}_t(t) &= (1-q)\Lambda_t - b\beta S_t \frac{I_v}{N_v} - \mu_t S_t \\
 \dot{I}_t(t) &= q\Lambda_t + b\beta S_t \frac{I_v}{N_v} - \mu_t I_t - \gamma_t I_t
 \end{aligned} \tag{6.18}$$

donde  $N_v = S_v + I_v$ ,  $N_p = S_p + I_p$ ,  $N_t = S_t + I_t$ .

## El número Reproductivo Básico

Para poder visualizar bajo que condiciones se puede dar un brote epidémico mediante *el número reproductivo básico*, se considera la probabilidad de infección en la tropa  $q = 0$  y se obtiene que el equilibrio trivial del sistema (6.18) es

$$(S_v^*, I_v^*, S_p^*, I_p^*, S_t^*, I_t^*) = \left( \frac{\Lambda_v}{\mu_v}, 0, \frac{\Lambda_p}{\mu_p}, 0, \frac{\Lambda_t}{\mu_t}, 0 \right)$$

y se calcula  $\mathcal{R}_0$ , por el *operador de la siguiente generación*. El sistema (6.18) puede ser reducido al siguiente sistema

$$\begin{aligned}
 \dot{I}_v(t) &= b\beta S_v \frac{I_t}{N_p + N_t} + b\beta S_v \frac{I_p}{N_p + N_t} - \mu_v I_v, \\
 \dot{I}_p(t) &= b\beta S_p \frac{I_v}{N_v} - \mu_p I_p - \gamma_p I_p, \\
 \dot{I}_t(t) &= q\Lambda_t + b\beta S_t \frac{I_v}{N_v} - \mu_t I_t - \gamma_t I_t.
 \end{aligned} \tag{6.19}$$

Luego se tiene la matriz

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_v & \frac{b\beta S_v^*}{N_p + N_t} & \frac{b\beta S_v^*}{N_p + N_t} \\ \frac{b\beta S_p^*}{N_v} & -\mu_p - \gamma_p & 0 \\ \frac{b\beta S_t^*}{N_v} & 0 & -\mu_t - \gamma_t \end{pmatrix},$$

A se puede reescribir como  $A = M - D$ , donde

$$M = \begin{pmatrix} 0 & \frac{b\beta S_v^*}{N_p+N_t} & \frac{b\beta S_v^*}{N_p+N_t} \\ \frac{b\beta S_p^*}{N_v} & 0 & 0 \\ \frac{b\beta S_t^*}{N_v} & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$D = \begin{pmatrix} \mu_v & 0 & 0 \\ 0 & \mu_p + \gamma_p & 0 \\ 0 & 0 & \mu_t + \gamma_t \end{pmatrix}.$$

Entonces  $B = MD^{-1}$  y su ecuación característica es

$$-\lambda^3 + \Phi\lambda = 0,$$

donde

$$\Phi = \frac{b^2\beta^2 A_v A_t}{N_v \mu_v \mu_t (N_p + N_t)(\mu_t + \gamma_t)} + \frac{b^2\beta^2 A_v A_p}{N_v \mu_v \mu_p (N_p + N_t)(\mu_p + \gamma_p)}.$$

Por lo tanto el número reproductivo básico es

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{b^2\beta^2 A_v A_t}{N_v \mu_v \mu_t (N_p + N_t)(\mu_t + \gamma_t)}} + \frac{b^2\beta^2 A_v A_p}{N_v \mu_v \mu_p (N_p + N_t)(\mu_p + \gamma_p)}.$$

Para verificar la estabilidad del equilibrio trivial tenemos que la matriz jacobiana del sistema (6.19) es

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_v & \frac{b\beta A_v}{\mu_v(N_p+N_t)} & \frac{b\beta A_v}{\mu_v(N_p+N_t)} \\ \frac{b\beta}{N_v} \frac{A_p}{\mu_p} & -\mu_p - \gamma_p & 0 \\ \frac{b\beta}{N_v} \frac{A_t}{\mu_t} & 0 & -\mu_t - \gamma_t \end{pmatrix},$$

y su ecuación es

$$\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0,$$

donde

$$A = \mu_t + \gamma_t + \mu_p + \mu_v + \gamma_p,$$

$$B = \gamma_p \gamma_t + \mu_p \gamma_t + \mu_v \gamma_p + \mu_v \gamma_t + \mu_v \mu_p + \mu_p \mu_t - \Omega_2 \Omega_1 \\ + \mu_v \mu_t + \gamma_p \mu_t - \Omega_3 \Omega_1,$$

$$C = \mu_v \mu_p \mu_t + \mu_v \mu_p \gamma_t - \Omega_2 \Omega_1 \mu_t + \mu_v \gamma_p \mu_t + \mu_v \gamma_p \gamma_t - \Omega_3 \Omega_1 \mu_p \\ - \Omega_3 \Omega_1 \gamma_p - \Omega_2 \Omega_1 \gamma_t,$$

o equivalentemente

$$C = \mu_v (\mu_t + \gamma_t) (\mu_p + \gamma_p) (1 - \mathcal{R}_0^2),$$

donde se tiene que

$$\begin{aligned}\Omega_1 &= \frac{b\beta}{N_p + N_t} \frac{A_v}{\mu_v}, \\ \Omega_2 &= \frac{b\beta}{N_v} \frac{A_p}{\mu_p}, \\ \Omega_3 &= \frac{b\beta}{N_v} \frac{A_t}{\mu_t}.\end{aligned}$$

Es claro que  $AB > 0$  y  $AB > C$  si y sólo si  $C > 0$ , es decir, que satisface las condiciones de estabilidad de Routh-Hurwitz. Entonces se puede decir que el equilibrio trivial es localmente asintóticamente estable si  $\mathcal{R}_0 < 1$  [8].

## Existencia del equilibrio endémico

El sistema (6.18) se puede reducir al sistema

$$\begin{aligned}\dot{I}_v(t) &= b\beta[N_v - I_v] \frac{I_t}{N_p + N_t} + b\beta[N_v - I_v] \frac{I_p}{N_p + N_t} - \mu_v I_v, \\ \dot{I}_p(t) &= b\beta[N_p - I_p] \frac{I_v}{N_v} - \mu_p I_p - \gamma_p I_p, \\ \dot{I}_t(t) &= qA_t + b\beta[N_t - I_t] \frac{I_v}{N_v} - \mu_t I_t - \gamma_t I_t.\end{aligned}\tag{6.20}$$

Puesto que la dinámica de la tropa por períodos de tiempo no cambia, se considera una aproximación a un estado casi estacionario (esto significa que en un período de tiempo la dinámica del sistema se mantiene constante), es decir,  $\dot{I}_t \approx 0$  y se obtiene

$$I_t^* = \frac{N_v q A_t + b\beta I_v N_t}{b\beta I_v + N_v(\mu_t + \gamma_t)}.$$

Lo mismo ocurre con la dinámica de la población civil, entonces  $\dot{I}_p \approx 0$  y se obtiene

$$I_p^* = \frac{b\beta N_p I_v}{(b\beta I_v + \mu_p N_v + \gamma_p N_v)}.$$

sustituyendo  $I_t^*$ ,  $I_p^*$  en la primera ecuación de (6.20) se obtiene el polinomio

$$AI_v^3 + BI_v^2 + CI_v + D = 0\tag{6.21}$$

donde

$$A = -\mu_v b^2 \beta^2 N_t - b^3 \beta^3 N_t - N_p b^3 \beta^3 - \mu_v b^2 \beta^2 N_p,$$

$$\begin{aligned}B &= -\mu_v b\beta N_t \gamma_p N_v - \mu_v N_v \mu_t N_t b\beta - \mu_v b\beta N_p \mu_p N_v - b^2 \beta^2 N_t \mu_p N_v \\ &\quad - b^2 \beta^2 N_t \gamma_p N_v - \mu_v N_v \gamma_t N_t b\beta - \mu_v b\beta N_t \mu_p N_v - b^2 \beta^2 N_p N_v \mu_t \\ &\quad - \mu_v N_v \mu_t N_p b\beta - b^2 \beta^2 N_v q A_t + b^3 \beta^3 N_t N_v + b^3 \beta^3 N_p N_v \\ &\quad - \mu_v N_v \gamma_t N_p b\beta - b^2 \beta^2 N_p N_v \gamma_t - \mu_v b\beta N_p \gamma_p N_v,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}C &= -b\beta N_v^2 q A_t \mu_p - b\beta N_v^2 q A_t \gamma_p + b^2 \beta^2 N_v^2 q A_t - \mu_v N_v^2 \gamma_t N_p \mu_p \\ &\quad - \mu_v N_v^2 \gamma_t N_p \gamma_p + b^2 \beta^2 N_t N_v^2 \mu_p + b^2 \beta^2 N_t N_v^2 \gamma_p - \mu_v N_v^2 \gamma_t N_t \gamma_p \\ &\quad - \mu_v N_v^2 \mu_t N_t \mu_p - \mu_v N_v^2 \gamma_t N_t \mu_p - \mu_v N_v^2 \mu_t N_p \gamma_p + b^2 \beta^2 N_p N_v^2 \mu_t \\ &\quad + b^2 \beta^2 N_p N_v^2 \gamma_t - \mu_v N_v^2 \mu_t N_p \mu_p - \mu_v N_v^2 \mu_t N_t \gamma_p,\end{aligned}$$

$$D = b\beta N_v^3 q A_t \gamma_p + b\beta N_v^3 q A_t \mu_p.$$

En este caso, se encuentra que existe un cambio de signo en la secuencia de los coeficientes  $A$ ,  $B$ ,  $C$  y  $D$ , por lo tanto se puede concluir por la regla de los signos de Descartes, que existe al menos una raíz real positiva para el polinomio (6.21). Consecuentemente existe un equilibrio endémico único. Este equilibrio tiene la siguiente forma general

$$S_v^* = \frac{\Lambda_v(N_p + N_t)}{b\beta(I_t^* + I_p^*) + \mu_v(N_p + N_t)}, \quad I_v^* = \frac{b\beta\Lambda_v(N_p + N_t)}{\mu_v b\beta(I_t^* + I_p^*) + \mu_v(N_p + N_t)}$$

$$S_p^* = \frac{\Lambda_p + \gamma_p I_p^*}{b\beta I_v^*/N_v + \mu_p}, \quad I_p^* = \frac{b\beta I_v^* S_p^*}{\mu_p + \gamma_p}$$

$$S_t^* = \frac{(1-q)\Lambda_t}{b\beta I_v^*/N_v + \mu_t}, \quad I_t^* = \frac{q\Lambda_t + b\beta S_t^* I_v^*/N_v}{\mu_t + \gamma_t}.$$

Ahora se prueba la estabilidad del equilibrio endémico. La matriz jacobiana del sistema (6.20) evaluada en el equilibrio endémico es

$$J = \begin{pmatrix} -B_1(I_t^* - I_p^*) - \mu_v & B_1(N_v - I_v^*) & B_1(N_v - I_v^*) \\ B_2 S_p^* & -\mu_p - \gamma_p & 0 \\ B_2 S_t^* & 0 & -\mu_t - \gamma_t \end{pmatrix}$$

y se obtiene la siguiente ecuación característica

$$\lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3 = 0,$$

donde

$$A_1 = B_1 I_t^* - B_1 I_p^* + \mu_t + \gamma_t + \mu_p + \gamma_p + \mu_v,$$

$$A_2 = -B_2 S_p^* B_1 N_v + \mu_p \gamma_t + \gamma_p \mu_t + \mu_v \mu_t + \mu_p \mu_t + B_2 S_t^* B_1 I_v^* + \gamma_p \gamma_t \\ + B_1 I_t^* \gamma_t + B_1 I_t^* \mu_p + \mu_v \gamma_t + B_1 I_t^* \mu_t + B_1 I_t^* \gamma_p + B_2 S_p^* B_1 I_v^* + \mu_v \mu_p \\ - B_1 I_p^* \mu_t - B_1 I_p^* \gamma_t - B_1 I_p^* \mu_p - B_2 S_t^* B_1 N_v - B_1 I_p^* \gamma_p + \mu_v \gamma_p,$$

$$A_3 = B_1 I_p^* \gamma_p \mu_t - B_1 I_p^* \gamma_p \gamma_t + \mu_v \gamma_p \gamma_t + B_2 S_p^* B_1 I_v^* \mu_t + \mu_v \mu_p \mu_t \\ - B_2 S_p^* B_1 N_v \gamma_t + B_1 I_t^* \gamma_p \mu_t + B_2 S_t^* B_1 I_v^* \gamma_p + \mu_v \mu_p \gamma_t + B_2 S_t^* B_1 I_v^* \mu_p \\ - B_2 S_t^* B_1 N_v \gamma_p - B_2 S_t^* B_1 N_v \mu_p + B_1 I_t^* \mu_p \mu_t + \mu_v \gamma_p \mu_t + B_1 I_t^* \mu_p \gamma_t \\ + B_2 S_p^* B_1 I_v^* \gamma_t + B_1 I_t^* \gamma_p \gamma_t - B_2 S_p^* B_1 N_v \mu_t - B_1 I_p^* \mu_p \mu_t - B_1 I_p^* \mu_p \gamma_t.$$

Se puede observar que  $A_1, A_2 > 0$ . Dado que se puede verificar que

$$A_1 A_2 > A_3,$$

se concluye que si se introduce una alta cantidad de soldados infectados a una población de sólo susceptibles, con la presencia de una gran cantidad de flebotomos susceptibles, entonces  $\mathcal{R}_0 > 1$  lo que desencadenaría un brote epidémico. Puesto que satisface las condiciones de estabilidad de Routh-Hurwitz, entonces se puede decir que el equilibrio endémico es localmente asintóticamente estable si  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

## Análisis de Sensibilidad

El análisis de sensibilidad es usado para medir la importancia de los diferentes parámetros que componen a  $\mathcal{R}_0$ , aquel con mayor índice de sensibilidad puede ser el que aumenta o

disminuye a  $\mathcal{R}_0$ . Para los valores de los parámetros de  $\mathcal{R}_0$  se han tomado los definidos por Allan Saul [73]. En la Tabla 13 se presentan los índices de sensibilidad.

Los parámetros con mayor índice de sensibilidad son  $b = 1$  y  $\beta = 1$ , lo que indica que si la tasa de picadura y la probabilidad de transmisión aumentan en un 100%, entonces el  $\mathcal{R}_0$  va a aumentar en un 100%. Esto significa que si la tasa de picadura aumenta en presencia de tropa acantonada en un poblado, la incidencia de la enfermedad inmediatamente aumenta. También se puede observar que otros parámetros que pueden aumentar a  $\mathcal{R}_0$  son las tasas de reclutamiento para los vectores y la tropa, algo importante es que ambos parámetros tienen casi el mismo valor. Pero lo contrario ocurre con la tasa de reclutamiento para la población, ya que esta es la menos sensible. Lo contrario ocurre con los parámetros  $\mu_v = -0,577$ ,  $\mu_t = -0,49$  y  $\gamma_t = -0,42$ , que si disminuyen por ejemplo en un 50% entonces  $\mathcal{R}_0$ , inmediatamente aumenta en un 50%, esto implica que se tendrían más flebotomos y soldados infectados.

## Resultados numéricos

Los resultados de varias de las simulaciones se han presentado en las Figuras 6.9 y 6.10, que muestran las distintas implicaciones de la introducción de tropas con individuos infectados en un poblado donde la población humana y vectores son todos susceptibles. Con este nuevo modelo se pretende una vez más comprobar cuán importante es la participación del humano en la transmisión de la *Leishmania Viannia*. En estas simulaciones se puede ver que cuando se tiene una tasa muy baja de picadura y también una probabilidad de infección baja se tiene un número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0 < 1$ , lo que implica que es imposible tener un brote epidémico como se puede ver en la Figura 17.

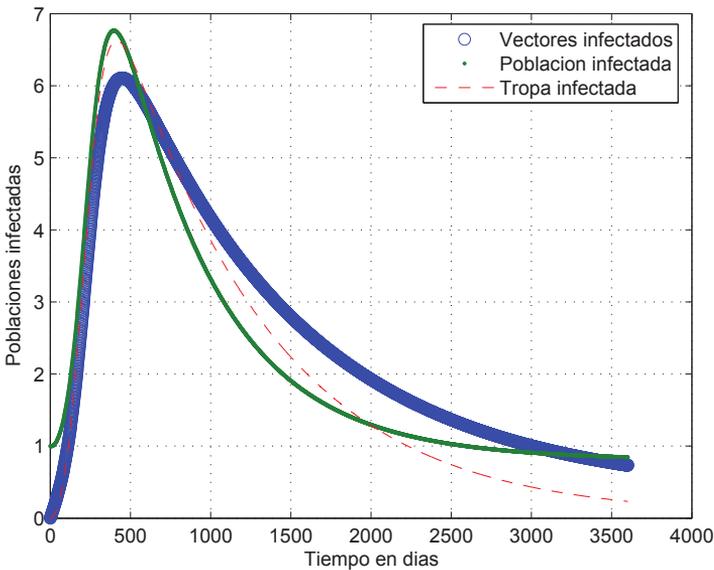


Figura 6.9: Variación de las tres poblaciones de infectados con el tiempo para  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Estas poblaciones tienden a un nivel endémico muy bajo.

Un importante resultado obtenido es que después que se tienen soldados acantonados alrededor de un poblado, con altas tasas de picadura y por lo tanto una alta probabilidad de transmisión del parásito, las poblaciones de infectados se van rápidamente a el equilibrio

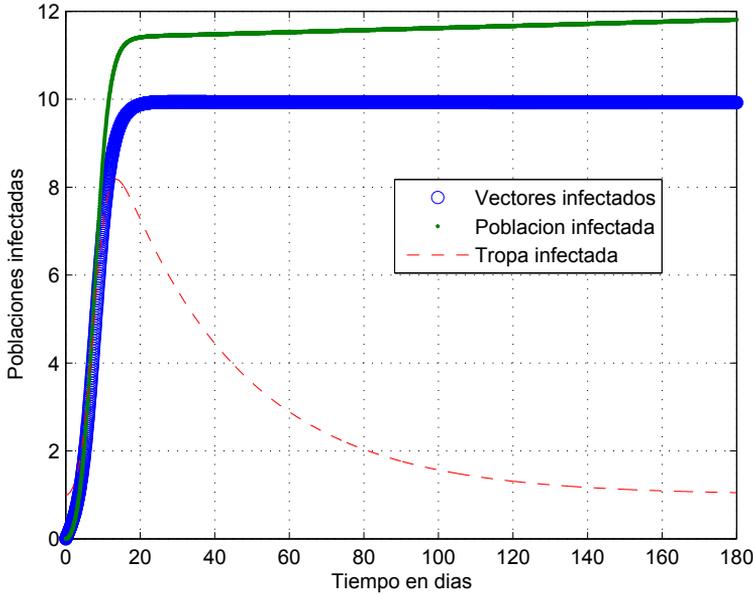


Figura 6.10: Cuando  $\mathcal{R}_0 > 1$  la población de flebotomos y la población de un pueblo se van rápidamente a un equilibrio endémico, la tropa cae a un nivel muy bajo debido a la tasa de retiro.

endémico, produciéndose un brote epidémico con mucha facilidad como se puede ver en la Figura 6.10.

Estudios y reportes de periódico muestran que en promedio el 13% de los soldados acantonados alrededor de poblaciones con muchos individuos susceptibles y con muchos flebotomos susceptibles, están infectados [77]; este es el valor que se le ha dado al parámetro  $q$ . Para obtener un  $\mathcal{R}_0 > 1$  y como pasa en la realidad se ha considerado una tasa alta de picadura,  $b = 0,9$  y una probabilidad de infección  $\beta = 0,9$ . Para las tasas de mortalidad hemos considerado los períodos de vida tanto del humano como del flebótomo, claro que para la tropa se ha considerado una tasa de mortalidad mayor. Para el parámetro  $\gamma_t$  consideramos que la totalidad de los soldados infectados se recuperan dado que cuando se encuentran muy enfermos son retirados. Para el parámetro  $\gamma_p$  la totalidad de la población infectada recibe tratamiento y son recuperados.

Las tropas en Colombia por motivos del conflicto interno, ocupan constantemente regiones endémicas como el departamento de Córdoba y la Costa Pacífica. Los militares presentan leishmaniasis cutánea en una proporción de 20 a 65 veces mayor que en la población civil [78], significando con esto que los militares, más que los trabajadores y habitantes del campo, están en mayor riesgo de contraer y propagar la enfermedad. El soldado como reservorio del parásito crea todas las condiciones necesarias para que se den brotes epidémicos en estas zonas selváticas.

El número reproductivo básico para este modelo es

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{b^2 \beta^2 A_v A_t}{N_v \mu_v \mu_t (N_p + N_t) (\mu_t + \gamma_t)}} + \frac{b^2 \beta^2 A_v A_p}{N_v \mu_v \mu_p (N_p + N_t) (\mu_p + \gamma_p)},$$

en el cual se diferencia claramente la contribución de la tropa y la población civil por separado. En este modelo aunque  $\mathcal{R}_0$  sea menor que 1, la población de tropa infectada nunca tiende a cero, pues la alta incidencia de casos en las tropas del conflicto Colombiano mantiene cierto nivel de la enfermedad en algunas regiones del país. Dado que la leishmaniasis cutánea es frecuente en zonas selváticas y es poco lo que se puede hacer en ese ambiente para controlar los flebotomos vectores, son los soldados los que sufren las consecuencias al invadir sus nichos

ecológicos. Estos mismos soldados transportan los parásitos a poblados originando nuevos focos de la enfermedad.



## Capítulo 7

# Propagación del VIH

### *Modelos de Propagación del VIH*

El estudio de la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) mediante modelos dinámicos ha sido objeto de un intenso desarrollo en los últimos años [79, 80, 81, 82], sin embargo la infección por VIH todavía no se entiende completamente, y por consiguiente no ha sido completamente modelada [83]. Varios aspectos de la patología se han identificado y modelado eficazmente, pero otros aspectos, tales como un modelo más exacto del sistema inmune y los efectos terapéuticos de los fármacos, están aún siendo objeto de investigación experimental y teórica más precisa [84, 85, 83, 86].

Por ejemplo, las interacciones dinámicas entre infección viral y el sistema inmunológico son particularmente complejas [83] y difícil de modelar, ya que hay que tener en cuenta los efectos de la resistencia y las interacciones entre los medicamentos disponibles. La mayoría de los individuos infectados no exhiben síntomas por un período largo de tiempo, el llamado período de incubación. La duración media de este período incluye un período latente (uno a seis meses) y un período de infección de aproximadamente 10 años (este valor depende de la edad y de la salud del infectado, y es en general muy variable). Si bien no se conoce la forma exacta de la distribución asociada con la duración del período de incubación, se ha observado una gran variabilidad en la misma. Además, hay evidencia de que la infectividad de los individuos varía con el tiempo durante el cual se ha estado infectado, es decir, con la edad de la infección. Las formas de transmisión incluyen coito vaginal, coito anal, transfusiones de sangre y uso de agujas hipodérmicas contaminadas. Es evidente que el entendimiento de la diversidad de comportamientos sociales y sexuales que determinan el nivel de endogamia y heterogamia entre los individuos de cada grupo (definidos por dichos comportamientos), es de fundamental importancia en la evaluación de la propagación (y consecuencias) de las epidemias del SIDA [87, 88, 89].

La Organización Mundial de la salud estima que hay entre 35 y 40 millones de individuos infectados en todo el mundo. Si bien las estadísticas en los países en vías de desarrollo no son totalmente confiables, se estima que la situación en varios países del Africa ha empezado a alcanzar niveles de infección del VIH peligrosamente altos. La situación en Latinoamérica no ha sido completamente evaluada, sin embargo, se han observado un número creciente de casos en países como México, y un número alarmante de casos de SIDA en Brasil. En los EEUU, donde se tiene un sistema de vigilancia más eficiente, se habían reportado más de 1,200,000 casos, y se estima que más de 1,000,000 de personas han sido infectadas por el VIH. En los EEUU, más de 50% de los casos reportados de SIDA han fallecido y se espera que la mayoría de los individuos infectados (90%) fallecerán, debido a complicaciones directamente asociadas con este tipo de infección, dos o tres años después de exhibir síntomas severos del SIDA. El efecto de drogas terapéuticas como el AZT ha sido mínimo en la prolongación de la vida de los enfermos con SIDA (si bien la calidad de vida ha mejorado). El estudio de la dinámica del virus se ve complicado por una gran variedad de circunstancias.

Varios autores, entre los que se encuentran Castillo-Chavez et al. [[16, 90]] y Greenhalg et al. [91], han desarrollado modelos que se concentran exclusivamente en la transmisión sexual del SIDA. En esta sección describiremos un modelo más simple.

Supongamos que los miembros de la población se combinan de una manera homogénea y que todos los individuos infectados son infecciosos. Además, si bien se supone que la duración del período de infección es variable, en este modelo todos los individuos infectados son igualmente capaces de transmitir la infección (es decir, son igualmente infecciosos) y que la transmisión es a través de contactos homosexuales. En las secciones siguientes describiremos extensiones de este modelo que incorporan heterogenidad en la mezcla de individuos y variabilidad en la capacidad de transmitir la infección.

La población de individuos se divide en tres clases epidemiológicas:  $S$ , la de los susceptibles;  $I$ , la de los infecciosos asintomáticos; y  $A$ , la de los portadores (obviamente) sintomáticos. Se supone que los miembros de la clase  $A$  no son sexualmente activos, y que, por lo tanto, son incapaces de transmitir el VIH sexualmente.  $\Lambda$  denota la tasa de *reclutamiento* de susceptibles (no hay reclutamiento en los otros grupos);  $\mu$  denota la tasa de remoción de la clase de individuos sexualmente activos;  $d$  denota la tasa de mortalidad por el SIDA;  $\lambda$  denota el coeficiente de transmisión por amante infeccioso; y  $C(T)$  denota el número promedio de parejas que un individuo típico puede tener por unidad de tiempo cuando el número de individuos sexualmente activos es  $T = S + I$ . Generalmente  $C(T)$  es una función creciente de  $T$  cuando  $T$  es pequeña y se satura cuando  $T$  es grande. El factor  $I/T$  denota la probabilidad de que un individuo elegido al azar sea infeccioso. La incidencia (es decir, el número de casos nuevos de infección por unidad de tiempo) está dado por consiguiente por  $\lambda C(T)S \frac{I}{T}$ ;  $P(s)$  representa la probabilidad de que un individuo, dado que sobrevive, es infeccioso  $s$  unidades de tiempo después de haberse infectado.  $P(s)$  es, por consiguiente, una función no negativa y no decreciente; además  $P(0) = 1$ , y se supone que  $\int_0^\infty P(s)ds < \infty$ . Nótese que  $-P'(x)$  denota la tasa de remoción de individuos del grupo  $A$ ,  $x$  unidades de tiempo después de haber sido infectados. El modelo con un período de incubación distribuido para la transmisión sexual del VIH/SIDA es

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda - \lambda C(T(t))S(t) \frac{I(t)}{T(t)} - \mu S(t),$$

$$I(t) = I_0(t) + \int_0^t \lambda C(T(x))S(x) \frac{I(x)}{T(x)} e^{-\mu(t-x)} P(t-x) dx,$$

$$A(t) = A_0(t) + A_1 e^{-(\mu+d)t} + \int_0^t \int_0^\tau \lambda C(T(x))S(x) \frac{I(x)}{T(x)} e^{-\mu(t-x)} \left[ -P'(\tau-x) e^{-(\mu+d)(t-\tau)} \right] dx d\tau,$$

donde las funciones (con soporte compacto)  $I_0(t)$ ,  $A_0(t)$ , y la constante  $A_1$ , tienen el objetivo de incorporar el conjunto de condiciones iniciales necesarias.

Este modelo generaliza y extiende los modelos de Anderson et al. [92] y de Anderson y May [93]. Los resultados analíticos que describimos a continuación generalizan y confirman los resultados locales y las simulaciones numéricas para formas específicas de  $P(s)$  y  $C(T(t))$  (constantes) utilizadas por Blythe y Anderson [94]. Nuestro modelo tiene dos estados atractores: el estado libre de infección y el estado endémico. Cuando  $P(s)e^{-\alpha s}$ , Castillo-Chavez et al. [95, 96, 97], han demostrado que el estado libre de infección con coordenadas  $(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0)$  es un estado globalmente asintóticamente estable si y solo si el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0 \equiv \lambda C\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right) \frac{1}{\mu+\alpha} \leq 1$ . Por otro lado,  $\mathcal{R}_0 > 1$  garantiza la existencia de un estado endémico único, el cual es un atractor global para todas las soluciones positivas. Otra vez  $\mathcal{R}_0$  tiene un papel central en el estudio de la dinámica de este modelo. En los modelos epidemiológicos clásicos (vease a Hethcote y Yorke [45])  $C(T)$  es constante, por consiguiente el teorema

umbral correspondiente (véase Anderson et al. [92]) no depende del tamaño de la población sexualmente activa. Nuestro resultado considera los efectos de la densidad de individuos en modelos para la transmisión de enfermedades venéreas.

Los resultados que hemos establecido cuando  $P(s)$  es una función arbitraria (pero biológicamente razonable) son los siguientes: el estado libre de infección es un atractor global siempre que el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0 \equiv \lambda C \left( \frac{A}{\mu} \right) \int_0^\infty e^{-\mu s} P(s) ds \leq 1$ . Si, por otro lado, se tiene que  $\mathcal{R}_0 > 1$ , entonces, el siguiente sistema (en el que se ignora la ecuación para  $A$  ya que esta no juega ningún papel en el análisis):

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \lambda C(T(t))S(t) \frac{W(t)}{T(t)} - \mu S(t), \\ I(t) &= \int_{-\infty}^t \lambda C(T(x))S(x) \frac{W(x)}{T(x)} e^{-\mu(t-x)} P_I(t-x) dx, \end{aligned}$$

tiene un estado endémico único, el cual es *localmente asintóticamente estable*.

Varios aspectos técnicos han sido omitidos en esta sección. Los resultados para la función arbitraria  $P(s)$  correspondiente al caso  $\mathcal{R}_0 > 1$  son locales y, por consiguiente la región del espacio de los parámetros donde estos resultados son válidos puede ser muy reducida. Esto obliga a tomar en consideración el efecto de las condiciones iniciales y por consiguiente, los resultados que obtenemos son válidos únicamente cuando las condiciones iniciales están “cerca” de los puntos de equilibrio del sistema límite que acabamos de describir para todo tiempo  $t$ . Por otro lado, biológicamente observamos que la infección se puede mantener en niveles endémicos si y solo si  $\mathcal{R}_0 > 1$ , por lo tanto solo se consideran estrategias de control que pueden reducir  $\mathcal{R}_0$  por debajo de su valor crítico.

En el caso del SIDA, no es suficiente considerar una población homogénea ya que la dinámica de la enfermedad puede ser seriamente afectada por el hecho de que grupos diferentes de individuos tienen distintos tipos de comportamientos sociales y sexuales.

En esta sección hemos demostrado que nuestro modelo es cualitativamente robusto y constituye un buen candidato para la construcción de modelos para poblaciones que se combinan en una forma heterogénea. En los últimos años se han desarrollado varios modelos que incorporan formas arbitrarias de estructuras sociales y sexuales. Este es el tema del siguiente capítulo.



## Capítulo 8

# Estructura social

### *El caso de la Gonorrea*

La gonorrea es una enfermedad venérea relativamente fácil de transmitir. La mayoría de los hombres infectados exhiben síntomas pero un gran número de mujeres no. Esta asintomatología tiene consecuencias médicas serias incluyendo inflamación de la pelvis la cual puede causar la esterilidad de la mujer infectada. Aparentemente la probabilidad de transmisión por contacto es asimétrica, siendo mucho más alta para hombres infectados que para mujeres infectadas. Aunque la gonorrea es fácilmente tratable con el uso de antibióticos, debido a la gran incidencia de casos en todo el mundo, formas de gonorrea resistentes a los antibióticos han empezado a aparecer. Recientemente, B. R. Morin y colaboradores han publicado un modelo de la transmisión de la gonorrea (en una población de gran actividad homosexual entre hombres (HSH)), donde se estudia el impacto de un comportamiento seguro en la dinámica de la prevalencia de la gonorrea [98]. En un trabajo más reciente [99], un modelo matemático fue diseñado para investigar la interacción entre la gonorrea y el VIH en presencia de terapia antirretroviral y en presencia del tratamiento de la gonorrea. En este trabajo además se estudia el impacto de la gonorrea y su tratamiento en la dinámica del VIH. Hethcote y Yorke (1984) [45] en una monografía excelente describen el uso de modelos matemáticos para el control de la gonorrea en los EEUU. Los resultados de Hethcote y Yorke constituyen uno de los mejores ejemplos de la aplicación de modelos matemáticos en el control de epidemias.

Tradicionalmente los modelos clásicos de gonorrea han considerado poblaciones de individuos que no varían con el tiempo, es decir, las subpoblaciones que se mezclan (social y sexualmente) y que tienen un tamaño constante. Esta suposición ha sido muy útil en la evaluación de los méritos relativos de varias medidas de control; sin embargo, no es apropiada en situaciones donde se desea evaluar el impacto que tienen en la transmisión de enfermedades venéreas las diferentes estructuras sociales y sexuales [100].f La suposición de que las subpoblaciones que interactúan tienen siempre el mismo número de individuos es equivalente a la suposición de que las probabilidades de combinación entre grupos (o entre individuos de grupos diferentes) son constantes. Por lo tanto, el análisis realizado bajo esta suposición es solamente válido para poblaciones que han alcanzado un estado de equilibrio [101].

Aquí, se considera una población de individuos heterosexuales sexualmente activos. La población se subdivide en clases o subpoblaciones basadas en el sexo, raza, nivel socioeconómico, nivel promedio de actividad sexual, etc., de sus individuos. Modelos que incorporan otros factores como la edad de los individuos, la edad de la infección, variabilidad en infectividad, y la duración de las relaciones entre parejas, también pueden ser desarrollados (véase a Busenberg y Castillo-Chavez, 1989, 1991 [[16], [90], [10]]. Para el modelo se consideran  $N$  subpoblaciones de mujeres y  $L$  subpoblaciones de hombres sexualmente activos. Cada subpoblación es dividida en dos clases epidemiológicas:  $S_j^m(t)$  y  $S_i^h(t)$  (mujeres y hombres

susceptibles, es decir, no infectados y sexualmente activos, al tiempo  $t$ );  $I_j^m(t)$  y  $I_i^h(t)$  (mujeres y hombres infectados e infecciosos al tiempo  $t$ ); con  $j = 1, \dots, N$  e  $i = 1, \dots, L$ . Por lo tanto el número total de individuos sexualmente activos de cada sexo y en cada subpoblación al tiempo  $t$  están representados por  $T_j^m(t) = S_j^m(t) + I_j^m(t)$  y  $T_i^h(t) = S_i^h(t) + I_i^h(t)$ .

$B_j^m(t)$  y  $B_i^h(t)$  denotan las tasas de incidencia del grupo  $j$  de mujeres y del grupo  $i$  de hombres al tiempo  $t$ ; es decir, el número de nuevos casos por unidad de tiempo. Las expresiones para  $B_j^m(t)$  y  $B_i^h(t)$  están dadas por funciones complicadas que dependen de la frecuencia y el tipo de interacción sexual entre mujeres susceptibles del grupo  $j$ , hombres susceptibles del grupo  $i$ , y todos los individuos (del sexo opuesto correspondiente) de todos los otros grupos.

Si  $\Lambda_j^m$  y  $\Lambda_i^h$  denotan las tasas de reclutamiento (que se suponen constantes),  $\mu_j^m$  y  $\mu_i^h$  denotan las tasas (constantes) de remoción de la población sexualmente activa, y  $\gamma_j^m$  y  $\gamma_i^h$  denotan las tasas (constantes) de recuperación (o curación) de la gonorrea. Podemos formular fácilmente el siguiente modelo para la dinámica de la transmisión de la gonorrea en una población heterosexual compuesta de  $L \times N$  grupos

$$\begin{aligned}\frac{dS_j^m(t)}{dt} &= \Lambda_j^m - B_j^m(t) - \mu_j^m S_j^m(t) + \gamma_j^m I_j^m(t), \\ \frac{dI_j^m(t)}{dt} &= B_j^m(t) - (\gamma_j^m + \mu_j^m) I_j^m(t), \\ \frac{dS_i^h(t)}{dt} &= \Lambda_i^h - B_i^h(t) - \mu_i^h S_i^h(t) + \gamma_i^h I_i^h(t), \\ \frac{dI_i^h(t)}{dt} &= B_i^h(t) - (\gamma_i^h + \mu_i^h) I_i^h(t),\end{aligned}$$

donde  $i = 1, \dots, L$  y  $j = 1, \dots, N$ .

Claramente, este modelo estará determinado completamente cuando se proporcionan expresiones explícitas para las incidencias  $B_j^m(t)$  y  $B_i^h(t)$ . Las funciones que describen las incidencias serán construídas en dos etapas: primero las expresaremos como funciones de las probabilidades de apareamiento  $p_{ij}(t)$  y  $q_{ji}(t)$ :  $i = 1, \dots, L$  y  $j = 1, \dots, N$ ; y en la sección siguiente, estas probabilidades de apareamiento serán descritas a través de un sistema axiomático desarrollado para describir matemáticamente las relaciones sociales y sexuales de una población heterosexual.

Empezamos con las siguientes definiciones:

- $p_{ij}(t)$ : denota la proporción de parejas que los hombres del grupo  $i$  forman con el grupo de mujeres  $j$  | dado que formaron una pareja al tiempo  $t$ .
- $q_{ji}(t)$ : denota la proporción de parejas que las mujeres del grupo  $j$  forman con el grupo de hombres  $i$  | dado que formaron una pareja al tiempo  $t$ .
- $T_i^h(t)$ : el número de hombres sexualmente activos del grupo  $i$  al tiempo  $t$ .
- $T_j^m(t)$ : el número de mujeres sexualmente activas del grupo  $j$  al tiempo  $t$ .
- $c_i$ : el número medio de parejas que los hombres del grupo  $i$  forman por unidad de tiempo. Por simplicidad se supone que este parámetro es constante. Esta suposición es muy limitante y no es esencial (véase a Hsu Scmitz, [102], [102]).
- $b_j$ : el número medio (constante) de parejas que las mujeres del grupo  $j$  forman por unidad de tiempo, por simplicidad se supone que este parámetro es constante.
- $\beta_i^h$ : el coeficiente de transmisión (constante) de hombres infecciosos del grupo  $i$ ,
- $\beta_j^m$ : el coeficiente de transmisión (constante) de mujeres infecciosas del grupo  $j$ ,

Al hacer uso de estas definiciones obtenemos las siguientes expresiones para las tasas de incidencia:

$$B_i^h(t) = c_i S_i^h(t) \sum_{j=1}^N \beta_j^m p_{ij}(t) \frac{I_j^m(t)}{T_j^m(t)},$$
$$B_j^m(t) = c_j S_j^m(t) \sum_{i=1}^N \beta_i^h q_{ji}(t) \frac{I_i^h(t)}{T_i^h(t)}.$$

En el capítulo siguiente discutiremos maneras de seleccionar sistemáticamente formas específicas para las probabilidades de apareamiento.



## Capítulo 9

# Sistema Axiomático de apareamiento

### Sistema Axiomático de estructuras de apareamiento

Soluciones especiales para las probabilidades o modos de apareamiento para poblaciones homosexuales fueron obtenidas por Nold (1980) [103], Hethcote y Yorke [45], Hyman y Stanley [104, 105], Jacquez et al. [106, 107], Castillo-Chávez y Blythe [16]. Un teorema de representación que describe todos los modos posibles de apareamiento como perturbaciones multiplicativas de apareamientos aleatorios (apareamiento proporcional) fue obtenido por Busenberg y Castillo-Chávez (1991) [10]. Modelos que describen la dinámica de parejas heterosexuales, no sólo de individuos, han sido desarrollados en un contexto demográfico por Kendall [108, 109, 110]. Otro ejemplo importante de su uso se encuentra en el trabajo con motivación genética [111, 112]. La formulación de un sistema axiomático para la descripción de la formación de parejas se encuentra en los trabajos de Fredrickson [113] y McFarland [114]. Aplicaciones del sistema axiomático de Fredrickson-McFarland a modelos epidemiológicos ha sido llevado a cabo por Dietz [115], Dietz y Haderler [116], Castillo-Chavez [16], Busenberg y Castillo-Chávez [10], Castillo-Chávez et al. [117]. A continuación discutimos un sistema axiomático para la descripción de los procesos de formación de parejas heterosexuales ([10], y Castillo-Chávez et al. [117]). Al utilizar las probabilidades de apareamiento  $p_{ij}(t)$  y  $q_{ji}(t)$ :  $i = 1, \dots, L$  y  $j = 1, \dots, N$  podemos describir en forma axiomática el proceso de formación de parejas en una población heterosexual.

**Definición 1.** ( $p_{ij}(t), q_{ji}(t)$ ) se llaman probabilidades de apareamiento/combinación de parejas, si y sólo si, satisfacen las siguientes propiedades para todo tiempo  $t$ :

$$(A1) \quad 0 \leq p_{ij} \leq 1, \quad 0 \leq q_{ji} \leq 1,$$

$$(A2) \quad \sum_{j=1}^N p_{ij} = 1 = \sum_{i=1}^L q_{ji},$$

$$(A3) \quad c_i T_i^m p_{ij} = b_j T_j^f q_{ji}, \quad i = 1, \dots, L, \quad j = 1, \dots, N,$$

$$(A4) \quad \text{Si para algún valor de } i, 0 \leq i \leq L \text{ o para algún valor de } j, 0 \leq j \leq N \text{ se tiene que } c_i b_j T_i^h T_j^m = 0 \text{ entonces } p_{ij} \equiv q_{ji} \equiv 0.$$

Nótese que (A3) puede ser interpretada como una ley de conservación del número de parejas formadas por unidad de tiempo o como una propiedad de *reversibilidad de grupos*, mientras que (A4) asegura que la mezcla de subpoblaciones no-existentes o sexualmente inactivas no puede definirse de una manera arbitraria. Debemos aclarar que la propiedad (A3) se satisface con tasas de contacto constantes solamente en situaciones muy específicas. Para que estas tasas se puedan satisfacer en situaciones más generales, se debe de modificar la suposición de que las tasas de apareamiento sean constantes. Por ejemplo se puede suponer que las tasas de contacto o apareamiento dadas por los vectores  $c$  y  $b$  son funciones de las

variables (vectores) de estado  $T^h$  y  $T^m$ . Esta suposición permite que la propiedad (A3) se cumpla para todo tiempo  $t$  si se escogen formas funcionales adecuadas. Si se insiste en que las tasas de contacto o apareamiento de un sexo sean constantes, digamos se desea que las tasas dadas por el vector  $c$  sean constantes, entonces las tasas de apareamiento del otro sexo, en este caso las  $b$ , se deben de reemplazar por

$$b_i^* = \frac{\sum c_i T_i^h}{\sum b_j T_j^m} b_i. \quad (9.1)$$

Es decir  $b$  se debe de reemplazar por una función de  $\{T_i^h, T_j^m\}$ . Esta sustitución resuelve todos los problemas pero incluye la suposición implícita que uno de los sexos (en este caso el masculino) tiene todas las ventajas y toma todas las decisiones. La realidad obviamente es muy diferente y mucho más complicada. Detalles de estas y otras variaciones se pueden encontrar en los trabajos de Castillo-Chávez et al. [117] y Hsu Scmitz [118]. A continuación se supondrá que las tasas de apareamiento o contacto son constantes con el objetivo de simplificar la discusión; nótese sin embargo que los resultados no cambian (matemáticamente) si bien se necesitaría cambiar los detalles.

En el caso del modelo para la gonorrea que se describió anteriormente así como en la mayoría de los modelos deterministas que modelan la transmisión de enfermedades venéreas, las subpoblaciones sexualmente activas no se extinguen sino que permanecen sexualmente activas para todo el tiempo. Ahora procedemos a calcular una clase de soluciones útiles, que satisfacen los axiomas (A1) - (A4), las llamadas soluciones de Ross.

**Definición 2.** Una probabilidad de apareamiento para una población heterosexual es llamada separable si y sólo si

$$p_{ij} = f_i p_j, \quad q_{ji} = g_j q_i.$$

Esta definición nos conduce a una caracterización útil de las probabilidades de apareamiento separables.

**Teorema 1.** La única solución separable es la solución de Ross dada por  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$  con

$$\bar{p}_j = \frac{b_j T_j^m}{\sum_{i=1}^N b_i T_i^m}, \quad \bar{q}_i = \frac{c_i T_i^h}{\sum_{j=1}^L c_j T_j^h}; \quad j = 1, \dots, N, \quad i = 1, \dots, L.$$

**Demostración.** Al utilizar (A2) tenemos que

$$1 = g_j \sum_{i=1}^L q_i = g_j \frac{1}{k}, \quad k \text{ constante,}$$

$$1 = f_j \sum_{j=1}^N q_j = f_j \frac{1}{l}, \quad l \text{ constante,}$$

lo que implica que  $g_j = k$  y  $f_i = l$ . Por lo que se cumple

$$q_{ji} = g_j q_i = k q_i \equiv \bar{q}_i \quad (9.2)$$

$$p_{ij} = f_i p_j = l p_j \equiv \bar{p}_j. \quad (9.3)$$

Si (9.2) y (9.3) se sustituyen en (A3) tenemos que

$$c_i T_i^h l p_j = b_j T_j^m k q_i \quad \text{o} \quad c_i T_i^h \bar{p}_j = b_j T_j^m q_i.$$

Si sumamos sobre todos los valores de  $i$ , entonces

$$\bar{p}_j \sum_{i=1}^L c_i T_i^h = b_j T_j^m \sum_{i=1}^L \bar{q}_i = b_j T_j^m,$$

y utilizamos (9.1), tenemos que

$$\bar{p}_j = \frac{b_j T_j^m}{\sum_{i=1}^N b_i T_i^h} \quad j = 1, \dots, N. \quad (9.4)$$

Sumando sobre todos los valores de  $j$  se tiene que

$$c_i T_i^h \sum_{j=1}^N \bar{p}_j = \bar{q}_i \sum_{j=1}^N b_j T_j^m$$

o de forma equivalente

$$c_i T_i^h = \bar{q}_i \sum_{j=1}^N b_j T_j^m,$$

y utilizando la ecuación (9.1) obtenemos la relación

$$\bar{q}_i = \frac{c_i T_i^h}{\sum_{j=1}^N c_j T_j^m} \quad i = 1, \dots, L. \quad (9.5)$$

Es inmediatamente claro que (9.4) y (9.5) satisfacen los axiomas de apareamiento de mezcla, por lo tanto  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$  satisface (A1) - (A3), y por definición satisface (A4).

**Nota.** De (A3) se sigue que

$$\frac{p_{ij}}{q_{ji}} = \frac{b_j T_j^m}{c_i T_i^h} = \frac{\bar{p}_j}{\bar{q}_i},$$

y al utilizar (A4) se observa que el soporte (es decir el conjunto de valores donde no es igual a cero) de toda función de mezcla de dos sexos está contenido en el soporte de la solución de Ross:  $(\bar{p}_j, \bar{q}_i)$ .

Busenberg y Castillo-Chávez [10] caracterizaron a todas las soluciones de los axiomas (A1) - (A4) por medio de perturbaciones multiplicativas de las soluciones de Ross. Estas perturbaciones se definen por medio de dos matrices,  $\Phi^h = \{\phi_{ij}^h\}$  y  $\Phi^m = \{\phi_{ji}^m\}$ . Con las matrices  $\Phi^h$  y  $\Phi^m$  (donde la  $h$  se refiere a hombres y la  $m$  a mujeres) definimos las preferencias y/o afinidades de diversas clases de individuos de cada sexo por los otros tipos del sexo opuesto. Estas matrices de preferencia pueden cambiar con el tiempo o como resultado de cambios en las frecuencias de los diferentes tipos de individuos en la población bajo estudio. Estas matrices se llamarán la matriz femenina y la matriz masculina de preferencia, respectivamente. Con el propósito de ilustrar el uso de estas matrices, primero formularemos explícitamente el teorema de representación de funciones de apareamiento que fue establecido por Busenberg y Castillo-Chávez [10]. La formulación de este resultado requiere la definición de las siguientes expresiones

$$\begin{aligned} l_i^h &\equiv \sum_{j=1}^N \bar{p}_j \phi_{ij}^h, & R_i^h &\equiv -l_i^h, & V^h &\equiv \sum_{i=1}^L \bar{q}_i R_i^h, \\ l_j^m &\equiv \sum_{i=1}^L \bar{q}_i \phi_{ji}^m, & R_j^m &\equiv -l_j^m, & V^m &\equiv \sum_{j=1}^N \bar{p}_j R_j^m. \end{aligned}$$

**Teorema 2.** Dada una función de apareamiento  $(P, Q)$  se pueden encontrar dos matrices  $\Phi^h$  y  $\Phi^m$ , que nos permiten expresar las probabilidades de apareamiento como perturbacio-

nes de las soluciones de Ross. Explícitamente, se tiene que:

$$P_{ij} = \bar{p}_j \left[ \frac{R_j^m R_i^h}{V^m} + \phi_{ij}^h \right] \quad \text{y} \quad Q_{ji} = \bar{q}_i \left[ \frac{R_i^h R_j^m}{V^h} + \phi_{ji}^m \right] \quad (9.6)$$

con  $0 \leq R_i^h \leq 1$  y  $0 \leq R_j^m \leq 1$  para  $i = \{1, \dots, L\}$ ,  $j = \{1, \dots, N\}$ . Además

$$\sum_{i=1}^L l_i^h \bar{q}_i \leq 1 \quad \text{y} \quad \sum_{i=1}^L l_i^h \bar{q}_i \leq 1, \quad \text{si y sólo si,} \quad \phi_{ij}^h = \phi_{ji}^m + R_i^h R_j^m \left[ \frac{1}{V^h} - \frac{1}{V^m} \right].$$

si y sólo si

$$\phi_{ij}^h = \phi_{ji}^m + R_i^h R_j^m \left[ \frac{1}{V^h} - \frac{1}{V^m} \right]. \quad (9.7)$$

Las condiciones  $0 \leq R_i^h \leq 1$  y  $0 \leq R_j^m \leq 1$  son equivalentes a las condiciones  $0 \leq l_i^h \leq 1$  y  $0 \leq l_j^m \leq 1$ ; por lo tanto las desigualdades

$$\sum_{i=1}^L l_i^h \bar{q}_i \leq 1 \quad \text{y} \quad \sum_{i=1}^L l_i^h \bar{q}_i \leq 1$$

garantizan que  $V^h > 0$  y que  $V^m > 0$ . La expresión (9.6) revela que las matrices  $P_{ij}$  y  $Q_{ji}$  están dadas por funciones implícitas de las frecuencias (y por consiguiente del tiempo). La relación dada por la ecuación (9.7) revela la relación implícita forzada por (A3) entre los elementos de  $\Phi^h$  y  $\Phi^m$ . Si dejamos que

$$\bar{\mathbf{P}} = \begin{pmatrix} \bar{p}_1 \\ \vdots \\ \bar{p}_N \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad \bar{\mathbf{Q}} = \begin{pmatrix} \bar{q}_1 \\ \vdots \\ \bar{q}_L \end{pmatrix},$$

es decir, si usamos notación matricial, se puede observar que la relación (9.7) es de la forma

$$\Phi^h = \psi(\bar{\mathbf{P}}, \bar{\mathbf{Q}}, \Phi^m, \Phi^h), \quad (9.8)$$

donde los elementos de  $\psi$  se definen coordenada por coordenada utilizando la relación dada por (9.7). La expresión no lineal dada por (9.8) resume sucintamente las restricciones impuestas por (A3) en los modos de apareamiento.

Concluimos este capítulo enunciando un resultado útil que nos puede ayudar a clarificar el papel de las matrices de afinidad/preferencia  $\Phi^h$  y  $\Phi^m$ .

**Teorema 3.** Si  $\phi_{ij}^h = \alpha$ ,  $0 \leq \alpha \leq 1 \quad \forall i, j$ , o si  $\phi_{ji}^m = \beta$ ,  $\forall j, i$ ;  $\alpha$  y  $\beta$  constantes, entonces se tiene que  $P_{ij} = \bar{p}_j$  and  $Q_{ji} = \bar{q}_i$ . Es decir, la ecuación (9.6) se reduce a la solución de Ross. Esto es, si no hay variación en las matrices de afinidad/preferencia, entonces la población se mezcla de una manera aleatoria.

### Notas.

1. En el sistema axiomático para el apareamiento de homosexuales, la única solución separable es la de apareamiento proporcional.
2. Varias soluciones particulares para poblaciones homosexuales han sido discutidas en la literatura. Estas incluyen la de apareamiento preferido, apareamiento entre similares, etc., (véase a Nold [103], Hethcote y Yorke [45], Castillo-Chávez y Blythe [16], Jacquez et al. 1988, 1989, Hyman y Stanley [105]).

3. Hsu Schmitz, Busnberg, and Castillo-Chávez han demostrado que es posible caracterizar todos los modos de apareamiento dados por la ecuación (9.6) utilizando sólo la matriz de preferencia/afinidad de un sexo (ver Hsu Schmitz [118]).



## Capítulo 10

# SIDA con infectividad variable

### *Modelos para la transmisión del SIDA con infectividad variable*

En este capítulo discutiremos brevemente una de las varias formas de incorporar la edad de la infección y la infectividad variable en modelos para la propagación del SIDA. La notación que se utilizará es la misma que la del capítulo 7.

La mayoría de los modelos epidemiológicos suponen que todos los individuos infecciosos son igualmente capaces de transmitir la infección. Esta suposición es razonable en el estudio de enfermedades directamente transmisibles (comunicables) como la influenza (véase a Castillo-Chávez et al. [16], [90] y las referencias citadas en estos artículos) o en el estudio de enfermedades venéreas como la gonorrea (véase a Hethcote y Yorke [45] y las referencias citadas en este libro).

La epidemia del SIDA ha forzado a los investigadores a estudiar los efectos de la variabilidad mostrada por la infectividad individual en la transmisión del VIH. Los datos experimentales de Francis et al. [119], Salahuddin et al. [120], y Lange et al. [121], han aportado información relativa a la forma que la curva de infectividad posee. Estos estudios han dado gran ímpetu a la teoría de las dos modas que describiremos a continuación. Una vez que un individuo ha sido infectado, hay un período latente de 2 a 4 meses, el cual es seguido por un incremento notable en el nivel de anticuerpos contra el virus (primer moda). Este período tiene una duración aproximada de 6 meses, después del cual se observa una reducción en el nivel de anticuerpos de los individuos infectados. Los niveles permanecen muy bajos por períodos muy largos de tiempo (supuestamente 7 u 8 años). Finalmente, aproximadamente un año antes de la aparición de síntomas severos del SIDA, se observa un aumento sustancial en el nivel de anticuerpos contra el virus (la segunda moda). Si bien, estrictamente no es posible identificar el nivel de anticuerpos contra el virus en la sangre con los niveles de infectividad, los datos nos proporcionan razón suficiente para estudiar los posibles efectos de la infectividad variable a través de modelos matemáticos. El propósito de estos estudios matemáticos, es el de clarificar qué tan importante es el conocimiento de esta curva de infectividad para el entendimiento de la dinámica del SIDA. Obviamente, no se pueden realizar experimentos con un grupo de individuos para documentar la curva de infectividad. Es precisamente en estas situaciones que no tenemos otras alternativas más que utilizar modelos matemáticos.

Simulaciones numéricas de modelos que incorporan infectividad variable (véase a Hyman y Stanley [[104], [105]]) han demostrado que los comportamientos transitorios son muy sensibles a la forma y la ocurrencia de la primera moda. Sin embargo, todas las simulaciones publicadas indican el mismo comportamiento cualitativo indicado en el capítulo 7, es decir, las soluciones convergen (si  $\mathcal{R}_0 > 1$ ) hacia un punto de equilibrio endémico. Las simulaciones de Hyman y Stanley [[104], [105]] indican el mismo comportamiento cualitativo aún con la presencia de heterogeneidad en el comportamiento sexual (véase a Castillo-Chávez et al. [95], [96] y Huang et al. [122]). La discusión del capítulo 7 indica que las interacciones

entre períodos de incubación distribuidos y actividad sexual promedio no lineales (función del tamaño de la población sexualmente activa) no son suficientes para generar soluciones oscilatorias (por lo menos a través de una bifurcación de Hopf). En esta sección discutiremos brevemente el efecto en los resultados del capítulo 7 si añadimos infectividad variable a una población que se mezcla en forma homogénea.

Incorporaremos los siguientes ingredientes en nuestro modelo matemático:

- i) Una relación funcional no lineal entre la actividad sexual media por individuo (per capita) y el tamaño de la población sexualmente activa.
- ii) Una estratificación de la población infectada de acuerdo a su edad de infección; es decir, se considera el efecto de la duración de la infección.
- iii) Una tasa de remoción de la clase infectada que depende de la edad de la infección y por lo tanto que depende de cómo los individuos son afectados por la duración de la infección.
- iv) Una infectividad que depende de la edad de la infección.

Los primeros tres ingredientes de este modelo son los mismos de Castillo-Chávez et al. [95], [96],[97] y del capítulo 7, pero la estratificación de acuerdo a la edad de la infección no fue incorporada explícitamente. El cuarto ingrediente ha sido añadido para estudiar los efectos de la infectividad que dependen de la edad de la infección y las consecuencias de esta infectividad en combinación con otros mecanismos.

Específicamente, dividimos la población en tres grupos:  $S$  (susceptibles),  $I$  (VIH infectados, pero sin síntomas severos), y  $A$  (con síntomas severos del SIDA). Los individuos en la clase  $A$  se consideran sexualmente inactivos y se supone que los individuos sexualmente activos, es decir los individuos en las clases  $S$  e  $I$ , escogen a sus parejas al azar.

En este modelo,  $t$  denota al tiempo, mientras que  $\tau$  denota la duración o edad de la infección. La unidad de tiempo que elegimos está dada por la duración del período medio de actividad sexual de los individuos sin síntomas severos del SIDA. Individuos son reclutados en la clase  $S$  con una tasa constante  $\Lambda$ . Suponemos que la duración del período de actividad sexual (de los individuos en la clase  $S$  e  $I$ ) está distribuida exponencialmente y que, por lo tanto, la tasa de remoción de actividad sexual está dada por la constante  $\mu$ . Nótese que la duración media de la vida sexual de un individuo es  $1/\mu$ , nuestra unidad de tiempo, y por lo tanto  $\mu = 1$ . Los individuos infectados con edad de la infección  $\tau$  dejan de ser sexualmente activos debido a los efectos del VIH con una tasa  $\alpha(\tau)$ . Por consiguiente la probabilidad de que un individuo sexualmente activo siga siéndolo dado que se infectó hace  $\tau$  unidades de tiempo está dado por

$$e^{-\tau - \int_0^\tau \alpha(\rho) d\rho}.$$

Estratificamos a la población de acuerdo con su edad de la infección de tal forma que

$$I(t) = \int_0^\infty i(t, \tau) d\tau,$$

donde  $i(t, \tau)$  denota la densidad de edades de individuos infectados. La probabilidad de que una pareja elegida al azar sea un individuo con edad de infección  $\tau$  es

$$\frac{i(t, \tau)}{T(t)},$$

donde  $T(t) = S(t) + I(t)$  nos da el número de individuos sexualmente activos al tiempo  $t$ . Suponemos que un susceptible típico contrae la infección de una pareja infectada de edad  $\tau$  con un riesgo promedio  $\lambda(\tau)$ . Por consiguiente la probabilidad de que un individuo susceptible típico se infecte al tiempo  $t$  (dado que tuvo un contacto sexual con un infectado al tiempo  $t$ ) está dado por la expresión

$$\frac{W(t)}{T(t)},$$

donde

$$W(t) = \int_0^{\infty} \lambda(\tau) i(t, \tau) d\tau.$$

La actividad sexual media es calculada a través del número de contactos  $C(T)$  que un individuo típico tiene por unidad de tiempo. Además se supone que este número es función del número de individuos sexualmente activos al tiempo  $t$ , es decir,  $T(t)$ . Al utilizar las definiciones anteriores obtenemos la siguiente expresión para la incidencia (el número de nuevos casos de infección por unidad de tiempo):

$$B(t) = C(T(t))S(t) \frac{W(t)}{T(t)}.$$

Análogamente a muchos ejemplos anteriores, formulamos el siguiente modelo matemático para la transmisión del VIH en una población estructurada por la edad de la infección:

$$\frac{dS(t)}{dt} = A - B(t) - S(t); \quad (10.1)$$

$$\left( \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial t} \right) i(t, \tau) = -(1 + \alpha(\tau))i(t, \tau); \quad (10.2)$$

$$i(t, 0) = B(t) = S(t)C(T(t)) \frac{W(t)}{T}; \quad (10.3)$$

$$T = I + S; \quad (10.4)$$

$$I(t) = \int_0^{\infty} i(t, \tau) d\tau; \quad (10.5)$$

$$W(t) = \int_0^{\infty} \lambda(\tau) i(t, \tau) d\tau; \quad (10.6)$$

$$\frac{dA(t)}{dt} = \int_0^{\infty} \alpha(\tau) i(t, \tau) d\tau - (1 + \nu)A(t). \quad (10.7)$$

Si bien  $A$ , el número de individuos que desarrollan síntomas severos del SIDA (que están tan enfermos que no son sexualmente activos) no juegan ningún papel en la dinámica de la epidemia, hemos proveído una fórmula que proporciona el número de individuos en esta clase al tiempo  $t$ , debido a que éste es uno de los números que se puede comparar con los datos obtenidos por las oficinas de salud pública. Nótese que  $\nu$  denota la tasa de mortalidad de aquellos individuos que tienen síntomas severos de SIDA. Observamos que la suposición

$$\int_0^{\infty} \alpha(\tau) d\tau < \infty,$$

en este modelo nos permite considerar la posibilidad de que algunos individuos nunca alcancen la clase  $A$ .

En esta capítulo suponemos que  $\alpha(\tau)$  es una función medible y no negativa;  $\lambda(\tau)$  es una función de la edad de la infección integrable y no negativa;  $C(T)$  es una función no decreciente de  $T$ , con  $C(T) > 0$  siempre que  $T > 0$ . Después suponemos que la función

$$M(T) = \frac{C(T)}{T},$$

no es una función creciente de  $T$ , es decir,  $C(T)$  crece en una forma sublineal que refleja un proceso de saturación.

Hay varias maneras de analizar el problema (10.1) - (10.6). Cada una de ellas tiene sus propias ventajas. La primera reformula el sistema (10.1) - (10.6) como un sistema abstracto de ecuaciones diferenciales. Esta reformulación nos provee con un sistema dinámico en términos de  $S$  e  $I$  útil, si uno desea estudiar la inestabilidad o persistencia de las soluciones.

La segunda reformulación se obtiene al integrar el sistema (10.1) - (10.6) a lo largo de sus curvas características (ver a Webb [123]), generando de esta manera el mismo sistema dinámico pero de una manera diferente. La tercera reformulación, también se obtiene al integrar el sistema (10.1) - (10.6) sobre las curvas características pero en esta ocasión se reduce al siguiente sistema de ecuaciones integrales:

$$S = \Lambda - B^*P_1 + f_1, \quad (10.8)$$

$$V = B^*P_{\alpha+1} + f_2, \quad (10.9)$$

$$W = B^*Q + f_3, \quad (10.10)$$

$$B = SM(S + V)W. \quad (10.11)$$

Aquí, hemos utilizado la notación siguiente:

$$\begin{aligned} P_\alpha(\tau) &= e^{-\int_0^\tau \alpha(s)ds}, \\ Q(\tau) &= \lambda(\tau)P_{\alpha+1}(\tau), \\ (B^*P)(t) &= \int_0^t B(t-s)P(s)ds, \\ f_1(t) &= (S(0) - \Lambda)e^{-t}, \\ f_2(t) &= \int_t^\infty i(0, \tau-t) \frac{P_{\alpha+1}(\tau)}{P_{\alpha+1}(\tau-t)} d\tau, \\ f_3(t) &= \int_t^\infty i(0, \tau-t) \lambda(\tau) \frac{P_{\alpha+1}(\tau)}{P_{\alpha+1}(\tau-t)} d\tau, \\ M(T) &= \frac{C(T)}{T}. \end{aligned}$$

Nótese que:  $f_j \rightarrow 0$ ,  $t \rightarrow \infty$ .  $P_1$  y  $P_{\alpha+1}$  se define de forma analoga a  $P_\alpha$ .

Algunas de las cantidades que se acaban de definir tienen un significado intuitivo. Por ejemplo,  $P(s) = e^{-s}$  nos da la probabilidad de que un individuo sano (es decir que no ha entrado en la clase A) es todavía sexualmente activo  $s$  unidades de tiempo después de haber ingresado en la clase de individuos sexualmente activos.  $P_{\alpha+1}(\tau)$  nos da la probabilidad de que un individuo con edad de infección todavía es sexualmente activo. Si sustituimos la ecuación (10.11) en las ecuaciones (10.8), (10.9), y (10.10), obtenemos un sistema de ecuaciones integrales de convolución del tipo Volterra que ha sido bastante estudiado. Si por otro lado sustituimos las ecuaciones (10.8), (10.9), y (10.10) en la ecuación (10.11) entonces reducimos el sistema a una ecuación integral que si bien no es de tipo Volterra tiene la ventaja de ser una ecuación escalar.

De la ecuación (10.1) notamos que  $S(t)$  permanece positiva (no negativa) si  $S(0)$  tiene la propiedad correspondiente. Fácilmente se puede uno asegurar que la no negatividad es preservada por el flujo del sistema. Si integramos la ecuación (10.2) y la combinamos con la ecuación (10.1) obtenemos la siguiente desigualdad diferencial:

$$\frac{dT}{dt} \leq \Lambda - T,$$

y por consiguiente, la cota *a priori* :

$$S(t), I(t) \leq T(t) = S(t) + I(t) \leq \Lambda + (T(0) - \Lambda)e^{-t}. \quad (10.12)$$

Al utilizar la teoría desarrollada en Webb [123] o al aplicar los métodos estándares de punto fijo al sistema (10.8), (10.11), se puede demostrar que el modelo está bien formulado matemáticamente, es decir, dadas condiciones iniciales no negativas, hay una solución no negativa

única asociada con estas condiciones iniciales. Además, la solución depende continuamente de las condiciones iniciales, y las funciones  $S$ ,  $I$ ,  $W$ ,  $B$  son continuas y satisfacen la cota a priori dada por (10.12).

Ahora procedemos a discutir los estados estacionarios posibles: el estado libre de infección y el estado endémico. Estas soluciones son importantes debido a que sus existencias (como se ha visto en los capítulos anteriores) están íntimamente conectadas al número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$ , y porque estos puntos de equilibrio son los que generalmente determinan el comportamiento asintótico del modelo. Aquí demostramos que cuando  $\mathcal{R}_0 < 1$ , la enfermedad desaparece mientras que si  $\mathcal{R}_0 > 1$ , la enfermedad persiste. Si la enfermedad persiste, hay un equilibrio endémico único que es localmente asintóticamente estable cuando  $\mathcal{R}_0$  es un poco mayor que 1, pero que pierde su estabilidad cuando  $\mathcal{R}_0$  aumenta. Aún cuando el punto de equilibrio endémico sea inestable, este punto de equilibrio puede ser un buen indicador de la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, en este modelo se puede demostrar que la incidencia fluctúa alrededor del punto de equilibrio endémico (véase Thieme and Castillo-Chávez [124]).

Empezamos nuestro análisis al notar que el sistema (10.1) - (10.6) siempre tiene el punto de equilibrio libre de la infección

$$S_0 = \Lambda, \quad I_0 = 0, \quad W_0 = 0, \quad B_0 = 0, \quad i_0 = 0.$$

Para demostrar la existencia de un punto de equilibrio endémico del sistema (10.1) - (10.6) tenemos que estudiar las soluciones del sistema algebraico:

$$S^* = \Lambda - B^*, \tag{10.13}$$

$$I^* = B^* \hat{P}_{\alpha+1}(0), \tag{10.14}$$

$$W^* = B^* \hat{Q}(0), \tag{10.15}$$

$$B^* = \frac{S^*}{T^*} C(T^*) W^*, \quad T^* = S^* + I^*. \tag{10.16}$$

Aquí hemos utilizado a la transformada de Laplace para simplificar la notación; es decir,

$$\hat{Q}(z) = \int_0^\infty e^{-z\tau} Q(\tau) d\tau,$$

$$\hat{P}_{\alpha+1}(z) = \int_0^\infty e^{-z\tau} \hat{P}_{\alpha+1}(\tau) d\tau.$$

Al sustituir la ecuación (10.15) en la ecuación (10.16) y al dividir por  $B^*$  (la cual se supone que es positiva), obtenemos la siguiente ecuación

$$1 = \frac{S^*}{T^*} C(T^*) \hat{Q}(0), \quad T^* = S^* + I^*. \tag{10.17}$$

Si introducimos la cantidad adimensional (la proporción de los individuos infectados),

$$\xi = \frac{I^*}{T^*},$$

y utilizamos las ecuaciones (10.13), (10.14), y la definición de  $T^*$ ,

$$\frac{S^*}{T^*} = 1 - \xi, \quad T^* = \frac{\Lambda}{1 + \left( \frac{1}{\hat{P}_{\alpha+1}(0)} - 1 \right) \xi}.$$

Al sustituir estas expresiones en la primera ecuación de la expresión (10.17) obtenemos

$$1 = (1 - \xi)C \frac{A}{1 + \left(\frac{1}{\hat{P}_{\alpha+1}(0)} - 1\right)\xi} \hat{Q}(0). \quad (10.18)$$

Debido a que  $C(T)$  es una función monótona no decreciente de  $T$ , y debido a que  $1 > \hat{P}_{\alpha+1}(0)$ , concluimos que el miembro derecho de la ecuación (10.18) es una función estrictamente decreciente de  $\xi$ . Por consiguiente, cuando  $\xi = 0$ , el miembro derecho de la ecuación (10.18) da el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$ , es decir, el valor del número reproductivo cuando todo mundo es susceptible (evaluado en el punto de equilibrio libre de la infección):

$$\mathcal{R}_0 = C(A)\hat{Q}(0).$$

$\mathcal{R}_0$  proporciona el número promedio de infecciones secundarias que un individuo infeccioso típico es capaz de generar si se introduce en una población donde todo mundo es susceptible (es decir, en una población donde no hay infección). Al utilizar el teorema del valor medio obtenemos el siguiente resultado:

**Teorema 1.** Si  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , hay un solo punto de equilibrio, el estado libre de la infección. Si  $\mathcal{R}_0 > 1$ , hay también un segundo punto fijo; específicamente, hay un estado endémico único.

Este teorema no nos provee con una relación entre el número reproductivo y la dinámica de la infección. Sólo proporciona la información necesaria concerniente a la existencia de un estado de equilibrio donde la infección persiste. El teorema siguiente parcialmente conecta la dinámica del sistema al número reproductivo.

**Teorema 2.** Supongamos que  $\mathcal{R}_0 < 1$ ; entonces el estado libre de la infección es globalmente atractivo. En particular tenemos que

$$B(t), I(t), W(t) \rightarrow 0, \quad S(t) \rightarrow A \quad \text{cuando} \quad t \rightarrow \infty.$$

**Bosquejo de la demostración.** Al aplicar el lema de Fatou a las ecuaciones (10.10) y (10.11), y al utilizar la cota dada por (10.12) y el hecho de que  $C$  es no decreciente obtenemos que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \sup B(t) \leq \mathcal{R}_0 \lim_{t \rightarrow \infty} \sup B(t).$$

Este cálculo garantiza el resultado del teorema.

En general, no es posible obtener resultados de convergencia global si  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Sin embargo, uno puede demostrar que si una trayectoria no es atraída por un estado de equilibrio endémico, entonces oscila alrededor de este punto de equilibrio.

**Teorema 3.** Los siguientes resultados se satisfacen si  $\mathcal{R}_0 > 1$ :

$$a) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \sup B(t) \leq B^*.$$

Si  $\lambda(\tau) \neq 0$  y  $\tau_+$  es el valor más pequeño de  $\tilde{\tau}$  tal que  $\lambda(\tau) = 0$  para casi todo  $\tau \geq \tau_+$ . Y si dejamos que

$$\int_0^{\tau_+} i(0, \tau) d\tau > 0,$$

entonces tenemos que

$$b) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \sup B(t) \geq B^*.$$

La demostración de éste y otros resultados de este tipo se encuentran en Thieme y Castillo-Chávez [124].

Resultados similares pueden ser derivados para  $S$ ,  $I$ , y  $W$ . Nótese, sin embargo, que el Teorema 3 no nos permite decidir si  $I$ , el número total de individuos infectados, está acotado inferiormente por cero cuando  $\mathcal{R}_0 > 1$ , y si esta cota depende o no de las condiciones iniciales. Para responder a esta pregunta es mejor utilizar una reformulación del modelo (10.1) - (10.6) que sea adecuada para aplicar la teoría de sistemas dinámicos. Se puede utilizar la teoría

de la persistencia de soluciones de Hale y Waltman en nuestra situación [125]. La parte (b) del Teorema 3 implica la satisfacción de la condición (4.2) del Teorema 4.1 de Hale y Waltman [125]. Por consiguiente, si combinamos estas observaciones con la ecuación (20) concluimos que el flujo de la solución tiene un atractor acotado. Al utilizar métodos descritos en Webb ([123], proposición 3.16) uno puede demostrar que la solución del sistema dinámico es asintóticamente suave. Además, el flujo en la frontera, cuando  $i = 0$ , es atraído al estado libre de la infección. Los resultados de Hale y Waltman ([125], Teorema 4.2) nos ayudan a concluir lo siguiente:

**Teorema 4:** Si  $\mathcal{R}_0 > 1$  y  $\lambda(\tau) \neq 0$ , y  $\tau_+$  es el valor más pequeño de  $\tilde{\tau}$  para el cual  $\lambda(\tau) = 0$  para casi todo  $\tau \geq \tilde{\tau}$ . Y si además

$$\int_0^{\tau_+} i(0, \tau) d\tau > 0,$$

entonces concluimos que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) > \epsilon > 0,$$

donde  $\epsilon$  no depende de las condiciones iniciales.

Desafortunadamente, la teoría de persistencia de soluciones de sistemas dinámicos no nos dice si  $B$  y  $W$  están acotados inferiormente por arriba de cero.



# Capítulo 11

## Transmisión de la Influenza

### Modelo discreto

Diferentes estudios han sido realizados con el objeto de analizar brotes de influenza y sus medidas de control [7, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132]. Algunos de estos estudios incluyen por ejemplo: el impacto del transporte masivo en la transmisión de la influenza [129] o el uso de medidas de control tales como tratamiento, vacunación o distanciamiento social [51, 133, 134, 135]. Otros estudios se enfocan en la dinámica de la enfermedad en los reservorios [132], teniendo en cuenta la interacción entre aves residentes y migratorias. Recientemente se ha prestado atención al estudio de modelos discretos [4, 6, 136, 137, 138]. Este tipo de modelos son más convenientes ya que permiten comparar de manera más simple los resultados obtenidos con datos reales, los cuales son dados de manera discreta.

En esta sección introducimos un modelo discreto de transmisión de influenza. Consideramos que la población total es dividida en individuos susceptibles ( $S$ ), infectados ( $I$ ), tratados ( $T$ ) y recuperados ( $R$ ). Puesto que consideramos un único brote, no consideramos nacimientos y muertes por causas naturales. La fracción de individuos susceptibles al tiempo  $t$  que permanecen susceptibles al tiempo  $t + 1$  está dada por la función [4]

$$G_t = \exp\left(-\beta \frac{I_t + \rho T_t}{N_t}\right),$$

donde  $N_t$  denota la población total al tiempo  $t$ ,  $\beta$  es la tasa de transmisión y  $\rho$  es la reducción en la infectividad de los individuos que están recibiendo tratamiento. La probabilidad de recuperarse está dada por  $\sigma_1$  (por generación), para los individuos infectados que no reciben tratamiento y por  $\sigma_2$  para los individuos tratados. La mortalidad debida a la enfermedad está dada por  $\delta$ . En la Figura 11.1 presentamos el diagrama que representa la dinámica de la enfermedad. El modelo está dado por el sistema de ecuaciones en diferencias:

$$\begin{aligned} S_{t+1} &= S_t G_t \\ I_{t+1} &= S_t (1 - G_t) + (1 - \tau)(1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_t \\ T_{t+1} &= \tau(1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_t + (1 - \sigma_2)T_t \\ R_{t+1} &= R_t + \sigma_1(1 - \delta)I_t + \sigma_2 T_t. \end{aligned} \tag{11.1}$$

Considerando que no se han tomado medidas de control (tratamiento), el modelo se reduce a

$$\begin{aligned} S_{t+1} &= S_t G_t \\ I_{t+1} &= S_t (1 - G_t) + (1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_t \\ R_{t+1} &= R_t + \sigma_1(1 - \delta)I_t \end{aligned} \tag{11.2}$$

donde

$$G_t = \exp\left(-\beta \frac{I_t}{N_t}\right). \tag{11.3}$$

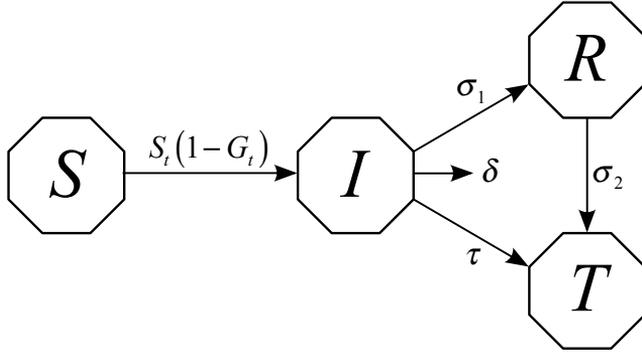


Figura 11.1: Dinámica SITR

Siguiendo las ideas de Brauer [4], a continuación calculamos el tamaño final de la epidemia. De la primera ecuación en (11.2) tenemos que

$$S_{k+1} = S_0 G_0 G_1 \dots G_k,$$

de donde

$$\frac{S_{k+1}}{S_0} = G_0 G_1 \dots G_k.$$

Por lo tanto,

$$\ln\left(\frac{S_{k+1}}{S_0}\right) = \ln G_0 + \ln G_1 + \dots + \ln G_k. \quad (11.4)$$

Ahora bien, de (11.3) tenemos que

$$\ln(G_i) = -\beta \frac{I_i}{N_i}. \quad (11.5)$$

Asumiendo que  $\delta \approx 0$ ,  $N_i = N$  y reemplazando (11.5) en (11.4) obtenemos

$$\ln\left(\frac{S_{k+1}}{S_0}\right) = -\frac{\beta}{N} \sum_{i=0}^k I_i,$$

de donde

$$\frac{N}{\beta} \ln\left(\frac{S_0}{S_{k+1}}\right) = \sum_{i=0}^k I_i,$$

tomando el límite cuando  $k \rightarrow \infty$  tenemos que

$$\frac{N}{\beta} \ln\left(\frac{S_0}{S_\infty}\right) = \sum_{i=0}^{\infty} I_i. \quad (11.6)$$

Ahora, de la segunda ecuación en (11.2),

$$I_{k+1} - (1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_k = S_k(1 - G_k),$$

pero  $S_k(1 - G_k) = S_k - S_k G_k = S_k - S_{k+1}$ , por lo tanto

$$I_{k+1} - (1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_k = S_k - S_{k+1},$$

sumando sobre  $k$  y tomando el límite cuando  $k \rightarrow \infty$  tenemos que

$$(1 - (1 - \sigma_1)(1 - \delta)) \sum_{k=1}^{\infty} I_k - I_0 = S_0 - S_{\infty},$$

pero  $S_0 \approx N$  y  $I_0 \approx 0$  entonces

$$(1 - (1 - \sigma_1)(1 - \delta)) \sum_{k=1}^{\infty} I_k = N - S_{\infty},$$

de donde

$$\sum_{k=1}^{\infty} I_k = \frac{1}{(1 - (1 - \sigma_1)(1 - \delta))} (N - S_{\infty}). \quad (11.7)$$

Reemplazando (11.7) en (11.6) tenemos que

$$\frac{N}{\beta} \ln \left( \frac{S_0}{S_{\infty}} \right) = \frac{1}{(1 - (1 - \sigma_1)(1 - \delta))} (N - S_{\infty}),$$

y de aquí la relación del tamaño final de la epidemia es dada por

$$\ln \left( \frac{S_0}{S_{\infty}} \right) = \frac{\beta}{(1 - (1 - \sigma_1)(1 - \delta))} \left( 1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right),$$

la cual puede ser escrita como

$$\ln \left( \frac{S_0}{S_{\infty}} \right) = R_0 \left( 1 - \frac{S_{\infty}}{N} \right),$$

de donde el número reproductivo básico está dado por

$$R_0 = \frac{\beta}{1 - (1 - \sigma_1)(1 - \delta)}. \quad (11.8)$$

Note que  $\beta$  es la tasa de transmisión y  $\frac{1}{1 - (1 - \sigma_1)(1 - \delta)}$  es el tiempo esperado de una persona en estado infeccioso.

A continuación introducimos un problema de control óptimo, nuestra meta es encontrar la fracción de individuos infectados que deben recibir tratamiento con el objeto de minimizar el número de los mismos al final de la epidemia. Modelos de control óptimo aplicados a influenza tanto continuos como discretos, incluyendo vacunación, tratamiento y distanciamiento social han sido estudiados recientemente [51, 134, 135, 133].

## Control Óptimo

En esta sección introducimos un problema de control óptimo, el cual se resuelve usando una versión discreta del principio del máximo de Pontryagin. Este principio es un resultado clásico de la teoría de control, el cual presenta las condiciones necesarias para que una solución sea óptima [52].

Para empezar introducimos alguna notación. Las variables de control y estado están dadas por  $u = (u_0, u_1, \dots, u_{T-1})$  y  $x = (x_0, x_1, x_2, \dots, x_T)$  respectivamente, donde los subíndices representan los pasos en el tiempo. La ecuación en diferencias

$$x_{t+1} = g(x_t, u_t, t) \quad (11.9)$$

sujeta a la condición inicial  $x_0$  se conoce como ecuación de estado para  $t = 0, 1, \dots, T - 1$ . La función objetivo está definida como

$$J(u) = \Phi(x_T) + \sum_{t=0}^{T-1} f(x_t, u_t, t) \quad (11.10)$$

donde  $f$ ,  $g$  y  $\Phi$  son funciones continuamente diferenciables. El objetivo es minimizar  $J(u)$  sujeto a las ecuaciones de estado dadas en (11.9). Para esto introducimos las variables adjuntas  $\lambda_t$  y definimos el Hamiltoniano como

$$H_t = f(x_t, u_t, t) + \lambda_{t+1}g(x_t, u_t, t) \quad (11.11)$$

para  $t = 0, 1, \dots, T-1$ . Finalmente las condiciones necesarias están dadas por [52]:

- Las ecuaciones adjuntas

$$\lambda_t = \frac{\partial H_t}{\partial x_t}, \quad (11.12)$$

- Condición de transversalidad

$$\lambda_{T_f} = \Phi'(x_{T_f}^*), \quad (11.13)$$

- Condición de optimalidad

$$\frac{\partial H_t}{\partial u_t} = 0 \quad \text{en la solución óptima } u^*. \quad (11.14)$$

Con estas ideas generales, presentamos a continuación nuestro problema particular. El objetivo es minimizar el número de individuos infectados utilizando un mínimo esfuerzo en tratamiento, durante un intervalo finito de tiempo  $[0, T_f]$ . La función objetivo asociada al problema es

$$\mathcal{F}(\boldsymbol{\tau}) = \frac{1}{2} \sum_{t=0}^{T_f-1} (B_1 I_t^2 + B_2 \tau_t^2) \quad (11.15)$$

donde  $\boldsymbol{\tau} = (\tau_0, \tau_1, \dots, \tau_{T_f-1})$  es la variable de control y  $\mathbf{y}_t = (S_t, I_t, T_t, R_t)^T$  ( $t = 0, 1, \dots, T_f$ ) la variable de estado. Las constantes  $B_1$  y  $B_2$  son medidas del costo relativo de las intervenciones sobre el intervalo de tiempo  $[0, T_f]$ . Con la notación y definiciones introducidas, el problema es encontrar el valor de la variable de control  $\boldsymbol{\tau}^*$  tal que

$$\mathcal{F}(\boldsymbol{\tau}^*) = \min_{\boldsymbol{\tau}} \mathcal{F}(\boldsymbol{\tau}) \quad (11.16)$$

sujeto al Modelo(11.1) con  $0 \leq \boldsymbol{\tau} \leq \boldsymbol{\tau}_{max}$ .

Para resolver el problema (11.16) usamos una versión discreta del principio del máximo de Pontryagin [52, 139, 140]. En este método calculamos el Hamiltoniano y las ecuaciones adjuntas. El Hamiltoniano asociado al problema (11.16) está dado por:

$$\begin{aligned} H_t = & \frac{1}{2} (B_1 I_t^2 + B_2 \tau_t^2) + \lambda_{t+1}^1 S_t G_t \\ & + \lambda_{t+1}^2 (S_t(1 - G_t) + (1 - \tau)(1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_t) \\ & + \lambda_{t+1}^3 (\tau(1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_t + (1 - \sigma_2)T_t) \\ & + \lambda_{t+1}^4 (R_t + \sigma_1(1 - \delta)I_t + \sigma_2 T_t), \end{aligned} \quad (11.17)$$

donde  $\lambda_t^i$  ( $i = 1, \dots, 4$ ) son las variables adjuntas y

$$G_t = \exp\left(-\beta \frac{I_t + \rho T_t}{N_t}\right). \quad (11.18)$$

Las ecuaciones adjuntas están dadas por  $\lambda_t^i = \frac{\partial H_t}{\partial y_t^i}$ , es decir,

$$\begin{aligned}
\lambda_t^1 &= G_t \lambda_{t+1}^1 + (1 - G_t) \lambda_{t+1}^2 \\
\lambda_t^2 &= B_1 I_t + S_t G_{t_I} (\lambda_{t+1}^1 - \lambda_{t+1}^2) + (1 - \tau)(1 - \sigma_1)(1 - \delta) \lambda_{t+1}^2 \\
&\quad + \tau(1 - \sigma_1)(1 - \delta) \lambda_{t+1}^3 + \sigma_1(1 - \delta) \lambda_{t+1}^4 \\
\lambda_t^3 &= S_t G_{t_T} (\lambda_{t+1}^1 - \lambda_{t+1}^2) + (1 - \sigma_2) \lambda_{t+1}^3 + \sigma_2 \lambda_{t+1}^4 \\
\lambda_t^4 &= \lambda_{t+1}^4
\end{aligned} \tag{11.19}$$

donde  $G_t$  está dado en (11.18),  $G_{t_I} = \exp\left(-\frac{\beta}{N_t}\right)$  y  $G_{t_T} = \exp\left(-\frac{\beta\rho}{N_t}\right)$ . Por otra parte la condición de optimalidad con respecto al control es  $\frac{\partial H_t}{\partial \tau_t} = 0$ , de donde obtenemos

$$\tau_t = \frac{(\lambda_{t+1}^2 - \lambda_{t+1}^3)(1 - \sigma_1)(1 - \delta)I_t}{B_2}. \tag{11.20}$$

En el siguiente algoritmo presentamos el procedimiento utilizado para resolver el problema (11.16):

---

**Algoritmo 1.**

- 1: Seleccionar condiciones iniciales para el control  $\tau^0$  y el estado  $\mathbf{y}_0$ .
  - 2: Para  $k = 0, 1, 2, \dots$  hasta lograr convergencia:
  - 3: Resolver las ecuaciones de estado (11.1) sujetas a condiciones iniciales apropiadas.
  - 4: Resolver las ecuaciones adjuntas (11.19) sujetas a condiciones de transversalidad  $\lambda_{T_f} = 0$ .
  - 5: Resolver la condición de optimalidad (11.20).
  - 6: Criterio de Convergencia: Si  $\frac{\|\tau - \tau_{old}\|}{\|\tau\|} < 0,001$  pare, de lo contrario vuelva al paso 3.
- 

A continuación presentamos algunos resultados numéricos obtenidos al resolver el problema (11.16). Consideramos dos escenarios, el primero para un valor moderado de  $R_0 = 1,5$  y el segundo para un valor alto,  $R_0 = 2,5$ . Resolvemos el problema para tres valores diferentes de  $B_2$ , considerando que el costo relativo de aplicar el tratamiento es bajo ( $B_2 = 0,00001$ ), moderado ( $B_2 = 0,001$ ) y alto ( $B_2 = 1$ ). Asumimos que el máximo valor permitido para  $\tau$  es 0,3, es decir un máximo de 30% de las personas infectadas inician tratamiento cada día. Los resultados son presentados en las Figuras 11.2 y 11.3. Los resultados muestran que cuando  $B_2$  es pequeño la solución óptima permite ofrecer tratamiento a un porcentaje elevado de infectados, lo cual tiene un impacto significativo en la reducción del tamaño final de la epidemia. Sin embargo esta reducción es mucho mayor cuando  $R_0 = 1,5$  (95%) que cuando  $R_0 = 2,5$  (64%). Cuando el costo relativo del tratamiento es alto, la solución óptima permite tratar a un numero reducido de infectados con lo que se consigue una menor reducción en el tamaño final de la epidemia (17% cuando  $R_0 = 1,5$  y 13% cuando  $R_0 = 2,5$ ).

En [133] se presenta un modelo discreto de transmisión de influenza que incluye individuos asintomáticos. Además del tratamiento se incluye distanciamiento social, es decir, se considera que todos los individuos reducen el número de contactos por día. Se presentan resultados numéricos comparando las diferentes estrategias de control aplicadas en diferentes escenarios.

A continuación presentamos algunas ideas de estimación de parámetros. Se presentan los métodos de mínimos cuadrados ordinarios y generalizados. Usando datos sintéticos, los métodos mencionados son aplicados para estimar algunos de los parámetros en el modelo (11.1).

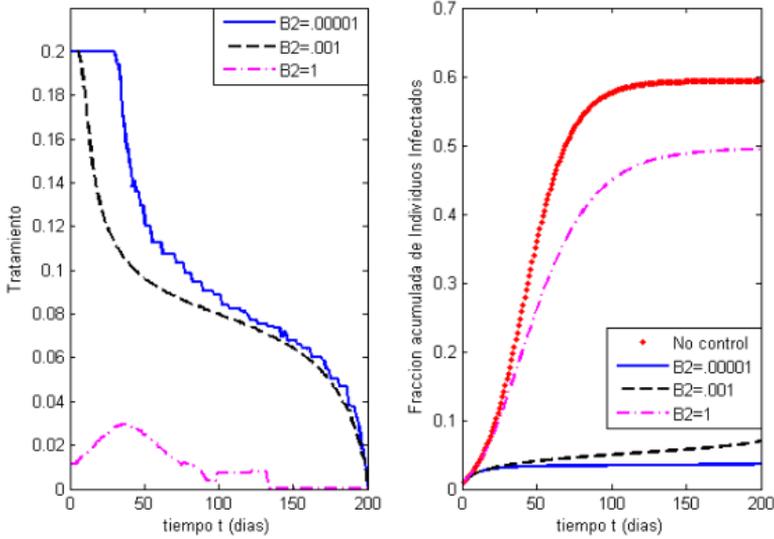


Figura 11.2: Para  $R_0 = 1,5$ , variamos los valores de la constante  $B_2$ , la cual corresponde al costo relativo de aplicar el tratamiento. Cuando  $B_2$  toma un valor pequeño (0,00001) la solución óptima permite ofrecer tratamiento a un porcentaje elevado de infectados, lo cual tiene un impacto significativo en la reducción del tamaño final de la epidemia (aproximadamente 95%). Cuando el costo relativo del tratamiento es alto ( $B_2 = 1$ ) la solución óptima permite tratar a un numero limitado de infectados, lo cual tiene un menor impacto en la reducción del tamaño final de la epidemia(17%).

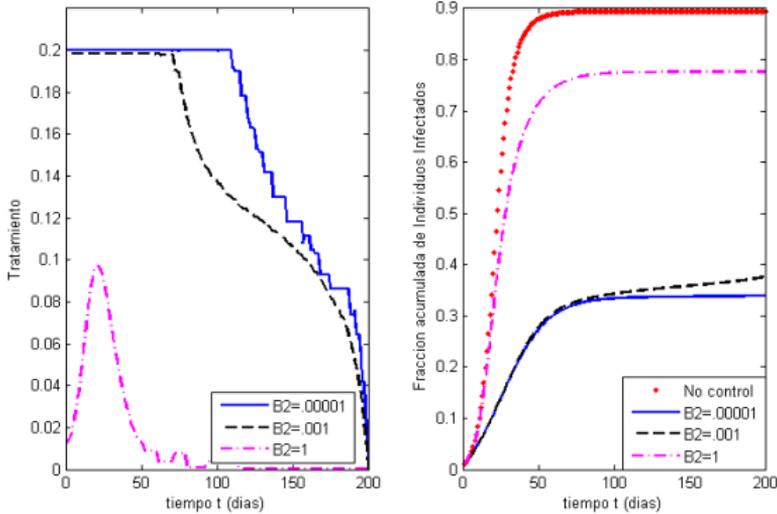


Figura 11.3: Para  $R_0 = 2,5$ , variamos los valores de  $B_2$ . Cuando  $B_2 = 0,00001$ , es decir, el costo relativo de aplicar el tratamiento es muy bajo, la solución óptima permite ofrecer tratamiento a un porcentaje elevado de infectados, consiguiendo una reducción del 64% en el tamaño final de la epidemia. Cuando  $B_2 = 1$ , la reducción es menos significativa (13%).

### *Estimación de parámetros*

A continuación discutimos aspectos matemáticos y estadísticos de estimación de parámetros para el modelo discreto (11.1). Utilizaremos las técnicas de mínimos cuadrados ordinarios (MCO) y generalizados (MCG) para estimar la tasa de transmisión  $\beta$  y la efectividad del tratamiento  $\rho$ . Utilizamos datos sintéticos que incluyen ruido con varianza constante y

no constante. De acuerdo al ruido en los datos, la técnica a utilizar debe ser determinada (MCO o MCG). Utilizamos gráficas de residuos para verificar si se ha utilizado el modelo correcto [5].

Dados  $\mathbf{y} = (\mathbf{S}, \mathbf{I}, \mathbf{T}, \mathbf{R})$  and  $\boldsymbol{\theta} = (\beta, \rho)$ , el Modelo (11.1) puede ser expresado como

$$\mathbf{u}_{\mathbf{t}+1} = \mathbf{g}(\mathbf{t}, \mathbf{u}_{\mathbf{t}}, \boldsymbol{\theta}). \quad (11.21)$$

El número acumulado de individuos infectados está dado por

$$f_k = I_0 + \sum_{i=1}^k S_{i-1} (1 - G_{i-1}), \quad (11.22)$$

para  $k = 1, 2, \dots, n$ , y  $G_{i-1} = e^{-\beta \frac{I_{i-1} + \rho T_{i-1}}{N}}$ .

Usando el modelo (11.1) y la función (11.22) generamos datos sintéticos usando los parámetros dados en la Tabla 1 [141, 142]. Los datos son generados de acuerdo a dos modelos estadísticos [5]

$$Y_i = f(t_i, \theta_0) + \epsilon_j \quad \text{y} \quad (11.23)$$

$$Y_i = f(t_i, \theta_0)(1 + \epsilon_j), \quad (11.24)$$

para  $i = 1, 2, \dots, n$ .  $\theta_0 = (\beta_0, \rho_0) \in \mathbb{R}^2$  son los parámetros usados para generar los datos, y  $\epsilon_i$  son variables aleatorias idénticamente distribuidas con  $E(\epsilon_i) = 0$  y  $var(\epsilon_i) = \sigma^2$ . En el Modelo (11.23) los residuos están dados por

$$R_i = Y_i - f(t_i, \theta_0) = \epsilon_i, \quad (11.25)$$

nos referimos a este término como el error con varianza constante y lo denotamos por VC. Para (11.24) los residuos están dados por

$$R_i = Y_i - f(t_i, \theta_0) = \epsilon_i f(t_i, \theta_0), \quad (11.26)$$

puesto que estos residuos son proporcionales al modelo, decimos que es un error con varianza no constante, lo denotamos por VNC.

A continuación presentamos las dos técnicas, mínimos cuadrados ordinarios (MCO) y generalizados (MCG) y usamos datos con VC y VNC para estimar  $\boldsymbol{\theta} = (\beta, \rho)$ .

### 11.0.0.1. Mínimos Cuadrados Ordinarios (MCO)

Para el modelo estadístico(11.23), sea

$$\theta_{OLS} = \operatorname{argmin} \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} (Y_i - f(t_i, \theta_0))^2, \quad (11.27)$$

para encontrar la solución del problema (11.27), debemos resolver

$$\sum_{i=1}^n (Y_i - f(t_i, \theta_0)) \nabla f(t_i, \theta_0) = 0. \quad (11.28)$$

Sean  $R_i = Y_i - f(t_i, \theta_0)$  y  $J$  el jacobiano de  $f$ , la ecuación (11.28) puede ser escrita como

$$J^T R = 0. \quad (11.29)$$

Así pues, para encontrar la solución del problema (11.27), resolvemos (11.29) usando el método de Gauss-Newton [143] que presentamos a continuación.

---

**Algoritmo 2.** Algoritmo de Gauss-Newton

---

- 1: Dado un punto inicial  $\theta_{init} = (\beta_{init}, \rho_{init})$ .
  - 2: **for**  $k = 1, 2, \dots$  **do**
  - 3: Resolver el sistema Gauss - Newton
 
$$J_k^T J_k \Delta\theta = -J_k^T R_k.$$
  - 4: Actualizar el parametro  $\theta = \theta + \Delta\theta$ .
  - 5: Verificar la convergencia, si  $\|J_k^T R_k\| < \epsilon$ , termine.
  - 6: **end for**
- 

Los resultados numéricos muestran que usando 5% de ruido y diferentes condiciones iniciales obtenemos los valores de  $\beta = 0,291406$ , y  $\rho = 0,598297$ ; para varianza constante y  $\beta = 0,270727$ ,  $\rho = 0,669467$  para varianza no constante. Al final de esta sección presentamos la prueba del residuo, la cual nos muestra si el método fue usado correctamente.

### 11.0.0.2. Mínimos Cuadrados Generalizados (MCG)

Cuando usamos el modelo (11.24),  $E(\epsilon_i) = f(t_i, \theta_0)$  y  $var(\epsilon_i) = \sigma^2 f^2(t_i, \theta_0)$ , la varianza depende del modelo  $f$ , así que el método que debemos usar en este caso para estimar  $\theta$  es el de mínimos cuadrados generalizados. En este caso debemos resolver la ecuación

$$\sum_{i=1}^n w_i (Y_i - f(t_i, \theta_{GLS})) \nabla f(t_i, \theta_{GLS}) = 0 \quad (11.30)$$

donde  $Y_i$  está dado por (11.24) y  $w_i = f^{-2}(t_i, \theta_{GLS})$ , [5]. Para resolver la ecuación (11.30) usamos de nuevo el método Gauss-Newton, si hacemos  $W = diag(w_1, w_2, \dots, w_n)$  y modificamos el algoritmo anterior obtenemos:

---

**Algoritmo 3.**

---

- 1: Dado un punto inicial  $\theta_{init} = (\beta_{init}, \rho_{init})$ .
  - 2: **for**  $k = 1, 2, \dots$  **do**
  - 3: Resolver el sistema Gauss - Newton
 
$$J_k^T W_k J_k \Delta\theta = -J_k^T W_k R_k.$$
  - 4: Actualizar el parametro  $\theta = \theta + \Delta\theta$ .
  - 5: Verificar la convergencia, si  $\|J_k^T W_k R_k\| < \epsilon$ , termine.
  - 6: **end for**
- 

Para diferentes condiciones iniciales, con 5% de ruido y aplicando el método MCG, implemetamos el algoritmo anterior usando Matlab. Obtenemos  $\beta = 0,297121$  y  $\rho = 0,579450$  cuando la varianza es constante y  $\beta = 0,296562$ ,  $\rho = 0,580681$  para varianza no constante.

Note que usando datos sintéticos, estimamos algunos parámetros del modelo (11.1), aplicando ambos métodos MCO y MCG. En general dado un conjunto de datos, no sabemos la forma del error (VC o VNC) y por tanto no sabemos cuál de los métodos deberíamos aplicar. Por esta razón, después de estimar los parámetros, debemos investigar si los supuestos estadísticos y el método utilizado fueron los correctos. Para esto utilizamos la prueba del residuo [5]; la idea es graficar los residuos vs. el tiempo y los residuos vs. el modelo para saber si las hipótesis fueron las correctas.

Para el método MCO, cuando la varianza es constante, de la ecuación (11.25) obtenemos

$$R_i = Y_i - f(t_i, \theta_0) = \epsilon_i,$$

puesto que los residuos no dependen del modelo, si graficamos los residuos vs. el modelo, y los residuos vs. el tiempo, obtenemos gráficas aleatorias. Si los datos fueron asumidos incorrectamente, es decir, si usamos MCO para datos con VNC, obtenemos un patrón en la

gráfica porque los residuos dependen del modelo (11.26), es decir

$$R_i = Y_i - f(t_i, \theta_0) = \epsilon_i f(t_i, \theta_0).$$

En las Figuras 11.4 y 11.5 graficamos los residuos vs. el modelo y los residuos vs. el tiempo obtenidos usando MCO. En la Figura 11.4, tenemos datos con varianza no constante, dado que los residuos no dependen del modelo, obtenemos una gráfica aleatoria. Sin embargo la Figura 11.5 muestra un patrón, lo que significa que los datos fueron asumidos de manera incorrecta, es decir, MCO no pueden ser utilizados cuando la varianza no es constante.

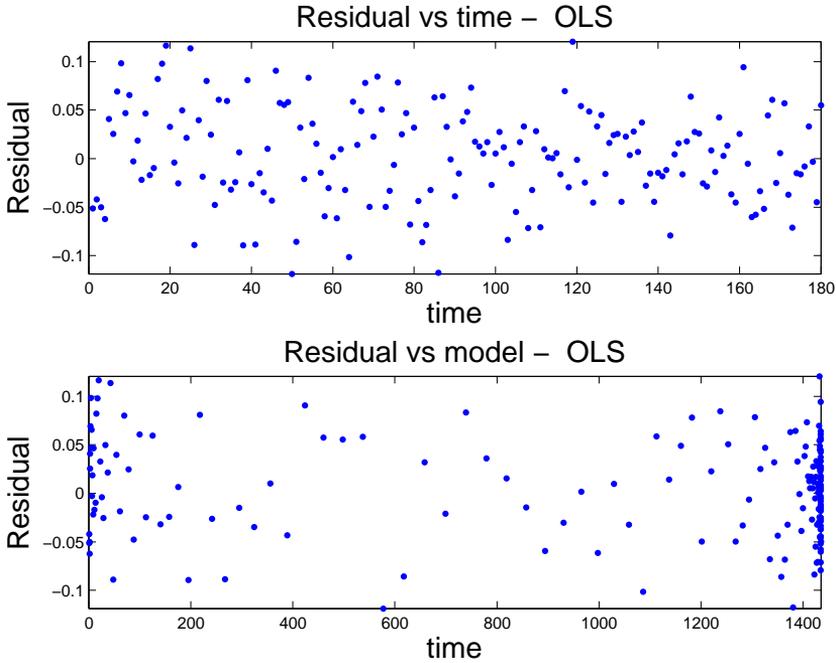


Figura 11.4: Gráficas de los residuos vs. el tiempo y los residuos vs. el modelo con 5% de ruido en los datos y varianza constante, usando MCO. Puesto que los datos fueron asumidos de manera correcta, obtenemos una gráfica aleatoria.

Finalmente cuando tenemos datos con varianza no constante, definimos los residuos modificados como

$$R_{mod} = \frac{Y_i - f(t_i, \theta_0)}{f(t_i, \theta_0)} = \epsilon_i$$

siendo los residuos modificados independientes del modelo, para el método MCG, si graficamos  $R_{mod}$  vs. el modelo y  $R_{mod}$  vs. tiempo obtenemos una gráfica aleatoria. Usando el método MCG con VC, en la Figura 11.6 los residuos modificados vs. el modelo y los residuos modificados vs. el tiempo muestran un patrón, lo cual indica que el método usado no fue correcto. Sin embargo la Figura 11.7 muestra un comportamiento aleatorio, puesto que los residuos modificados no dependen del modelo. Lo anterior indica que el método (MCG) fue aplicado correctamente a los datos (VNC).

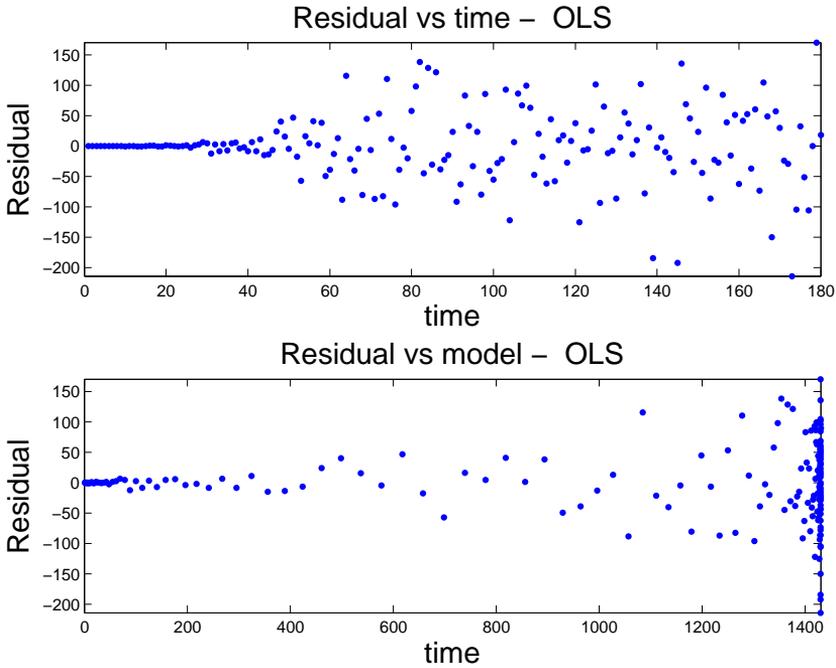


Figura 11.5: MCO con varianza no constante. Al gráficar los residuos vs. el tiempo y los residuos vs. el modelo con 5% de ruido en los datos. Puesto que los datos fueron asumidos de manera incorrecta, obtenemos un patrón en la gráfica.

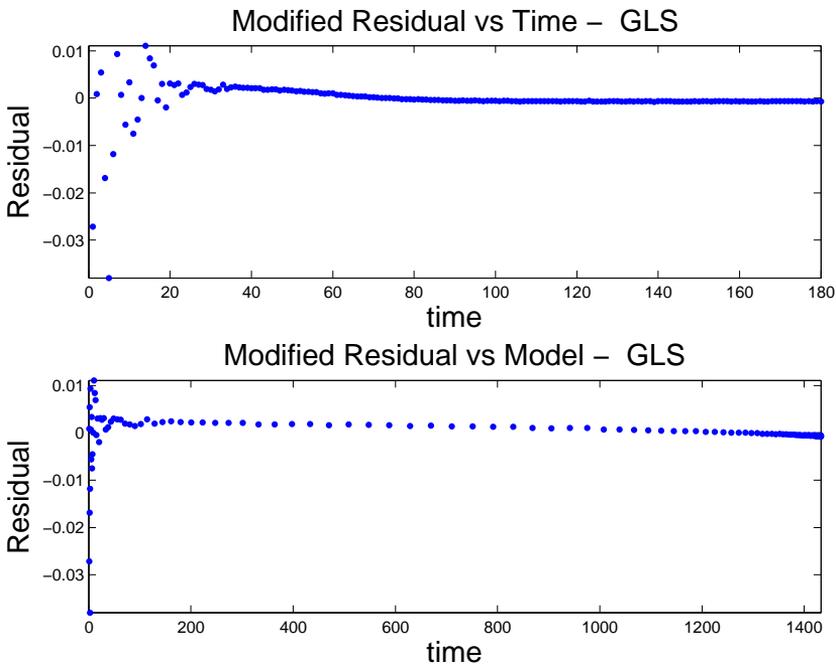


Figura 11.6: Gráficas de los residuos modificados vs. el tiempo y vs. el modelo usando datos con VC, obtenemos un patrón en la gráfica, lo cual indica que el método fue usado de manera incorrecta.

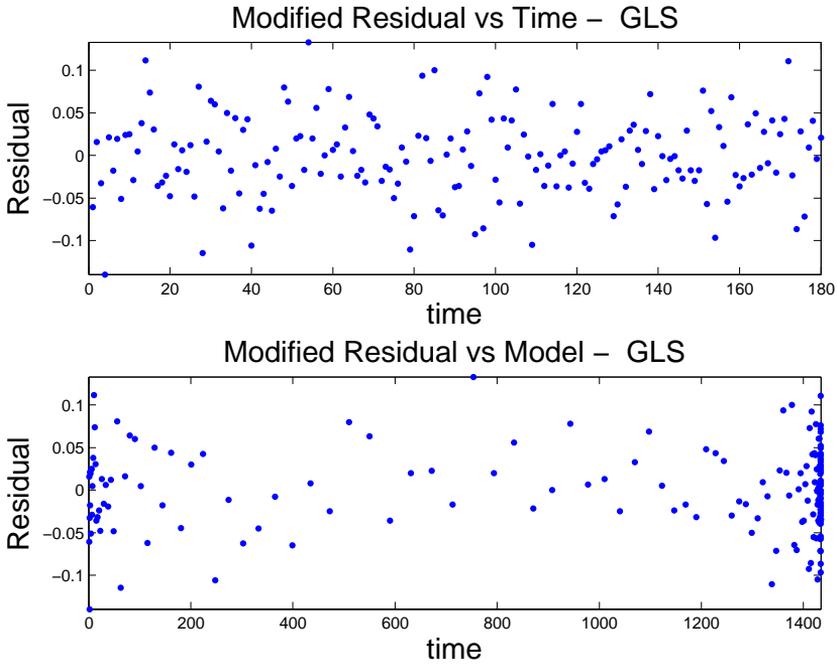


Figura 11.7: Gráficas de los residuos modificados vs. el tiempo y vs. el modelo usando datos con VNC, puesto que los residuos modificados dependen del modelo, obtenemos una gráfica aleatoria lo cual indica que el método fue usado de manera correcta

parámetro	descripción	valor
$\beta$	tasa de contacto efectivo	0.2909
$\rho$	efectividad del tratamiento	0.6
$\tau$	fracción de individuos infectados que reciben tratamiento	0.7
$\sigma_1$	tasa de recuperación sin tratamiento	$1/7$
$\sigma_2$	tasa de recuperación con tratamiento	$1/5$

Cuadro 11.1: parámetros



# Capítulo 12

## Introducción a los modelos probabilísticos

### Introducción

El uso de modelos probabilísticos como herramienta para modelar una gran variedad de fenómenos requiere del conocimiento de distribuciones probabilísticas discretas y continuas. En este capítulo presentamos algunas distribuciones que, a pesar de su simplicidad, pueden ser usadas para modelar fenómenos complejos. Entender de donde surgen y como se relacionan entre ellas es imprescindible para poder conocer sus propiedades y poder así, hacer uso óptimo de estas. Es importante también conocer sus limitaciones, traducido esto en el conocimiento de los supuestos bajo las cuales funciona una distribución.

Estas distribuciones son: Uniforme y Exponencial, entre las continuas, y Bernoulli, Binomial, Geométrica y Poisson, entre las discretas. Como una herramienta útil e interesante, se hará una introducción a las cadenas de Markov, que, aunque no son distribuciones probabilísticas, es una herramienta muy flexible para modelar la evolución de un proceso a lo largo del tiempo.

La forma tradicional de exponer las funciones de probabilidad es mediante la descripción de las variables aleatorias que les dan origen. Cabe aclarar que una variable aleatoria no es otra cosa que el resultado que nosotros damos o medimos en un experimento, por ejemplo, al lanzar una moneda, podemos definir a la variable aleatoria  $X$  como

$$X = \{\text{Cara, Cruz}\}.$$

Mientras que un lanzamiento de un dado, podríamos definir

$$X = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\},$$

ó también

$$X = \{\text{Par, Non}\}$$

$$X = \{\text{El número es menor de 5, El número es mayor de 5}\}.$$

En otras palabras, un experimento puede resultar en una o varias variables aleatorias, dependiendo de nuestro interés. Estas se clasifican en dos grupos principales: discretas y continuas, dependiendo de si el espacio en que están definidas es contable o no. A las primeras, se les asocian funciones llamadas FMP (Función de Masa de Probabilidad), definidas como la probabilidad que la variable aleatoria  $X$  tome el valor  $x$ ;

$$P_X(x) = P(X = x)$$

y FDA (Función de Distribución Acumulada) como la probabilidad que la variable aleatoria  $X$  tome un valor menor o igual a  $x$ ,

$$F_X(x) = P(X \leq x).$$

Mientras que para las variables aleatorias continuas, se define FDP (Función de Densidad de Probabilidad) en vez de FMP. Sus equivalentes son  $f_X(x)$  y  $F_X(x)$ .

## Distribuciones probabilísticas básicas

Las FMP y FDA de algunas variables aleatorias discretas son:

- $X \sim UD(a, b)$ , Uniforme Discreta.

Esta distribución surge cuando una variable aleatoria  $X$  toma valores discretos en  $a \leq X \leq b$  (inclusive) con igual probabilidad. Es decir

$$P_X(x) = \frac{1}{b-a+1}, \quad x = a, a+1, a+2, \dots, b.$$

- $X \sim Ber(p)$ , Bernoulli.

Esta distribución se origina cuando una variable aleatoria  $X$  toma uno de dos valores solamente, con probabilidades  $p$  y  $1-p$  respectivamente. Es decir

$$P_X(x) = p^x(1-p)^{1-x}, \quad x = 0, 1.$$

- $X \sim Binomial(n, p)$ , Binomial.

La suma de  $n$  variables aleatorias Bernoulli resulta en una distribución Binomial,

$$P_X(x) = \binom{x}{n} p^x (1-p)^{1-x}, \quad x = 0, 1, 2, \dots, n.$$

- $X \sim G(p)$ , Geométrica.

Repetir un experimento Bernoulli hasta que aparezca un evento en particular, se distribuye como una variable aleatoria Geométrica,

$$P_X(x) = p(1-p)^{x-1}, \quad x = 1, 2, \dots$$

Donde  $p$  es la probabilidad de que el resultado de interés ocurra en cada experimento Bernoulli.

En este punto, es tentador presentar otra variable aleatoria discreta muy útil, llamada *Poisson*, sin embargo, para continuar con nuestra dinámica de construir una variable aleatoria a partir de otras, es preferible esperar hasta introducir una variable aleatoria llamada *Exponencial*, lo cual facilita la construcción de modelos.

- $X \sim U(a, b)$ , Uniforme Continua.

Esta distribución resulta cuando una variable  $X$  toma valores en  $a < X < b$  con la misma probabilidad, es decir

$$f_X(x) = \frac{1}{b-a}, \quad a < x < b.$$

- $T \sim E(\mu)$ , Exponencial.

La FDA de una distribución exponencial está dada por

$$F_T(t) = P(T < t) = 1 - e^{-\mu t}.$$

La distribución Exponencial puede derivarse a partir de la Uniforme, de la siguiente forma: imaginemos que tenemos una línea de longitud  $L$  y colocamos en ella  $N$  puntos al azar, de acuerdo a una distribución uniforme en  $(0, L)$ , y hacemos  $L \rightarrow \infty$  y  $N \rightarrow \infty$  conservando  $N/L \rightarrow \mu$ . Ahora tomemos un punto cualquiera de los  $N$  puntos. La distancia de ese punto con el punto más cercano a su derecha es claramente una variable aleatoria, y su distribución puede calcularse. Sin embargo, antes de hacerlo, veamos porqué es importante encontrar esta distribución: como  $\mu$  es la concentración de puntos por unidad, podemos concebir a  $\mu$  como la *intensidad* a la que ocurren los puntos cuando vamos avanzando sobre la línea. Ahora, sea  $T$  la distancia de un punto al punto más cercano a su derecha. La probabilidad de que la distancia  $T$  sea mayor de un cierto valor  $t+h$ ,  $h > 0$  es

$$P(T > t+h) = P(T > t)P(\text{no puntos en}(t, t+h)).$$

Seleccionemos un valor de  $h$  tal que:

$$P(\text{no puntos en}(t, t+h)) = 1 - \mu h + o(h),$$

$$P(\text{un punto en}(t, t+h)) = \mu h + o(h),$$

$$P(\text{más de un punto en}(t, t+h)) = o(h),$$

con  $o(h)$  una función tal que

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{o(h)}{h} = 0$$

tenemos que,

$$P(T > t+h) = P(T > t)(1 - \mu h + o(h)),$$

$$P(T > t+h) - P(T > t) = -\mu h + o(h),$$

$$\frac{P(T > t+h) - P(T > t)}{h} = -P(T > t)\mu + \frac{o(h)}{h}.$$

Defina  $P(T > t) = Z(t)$ . Tomando el límite  $h \rightarrow 0$  resulta en

$$Z'(t) = -Z(t)\mu.$$

Como  $Z(0) = P(T > 0) = 1$  (la probabilidad de que la distancia al siguiente punto sea positiva es 1), entonces es claro que

$$Z(t) = e^{-\mu t} = P(X > t),$$

lo cual implica

$$P(X < t) = 1 - e^{-\mu t},$$

es decir, la distancia al siguiente punto es una exponencial con parámetro  $\mu$ .  $T$  puede ser considerado tiempo, en lugar de una distancia euclidiana, por lo que se deduce que

el tiempo al siguiente evento (salir del compartimento) sigue una distribución exponencial.

- $X \sim P(\theta)$ , Poisson.

La distribución Poisson es una variable aleatoria discreta, con la siguiente FMP

$$P_X(x) = \frac{e^{-\theta}\theta^x}{x!}, \quad x = 0, 1, 2, \dots \quad \theta > 0.$$

La distribución Poisson se puede generar a partir de la distribución Uniforme de la siguiente forma: hemos visto como surge la distribución Exponencial de la Uniforme, al colocar  $N$  puntos en una línea definida en  $(0, L)$  completamente al azar, y se ha demostrado que la distancia entre puntos sigue una distribución Exponencial con parámetro  $\mu = N/L$ . Bien, si tomamos un sub-intervalo en  $(0, L)$  de longitud  $W$ , es claro que puede contener  $x = 0, 1, 2, \dots$  puntos. Puede demostrarse con una recursión, que el número de puntos contenidos en ese intervalo es una variable aleatoria Poisson con parámetro  $\theta = W\mu$ .

La idea de que la distribución Poisson surge al distribuir puntos al azar en una línea, se puede generalizar a un espacio de mayor dimensión, es decir, distribuir puntos al azar en un plano o un volumen cualquiera, resultará en una distribución Poisson para el número de puntos contenidos al muestrear el plano o el volumen.

- $X \sim G(n, \mu)$ , Gama.

La distribución Gama es una variable aleatoria continua, con la siguiente FDP

$$f_T(t) = \frac{\mu^n}{\Gamma(n)} t^{n-1} e^{-\mu t}, \quad \mu > 0, \quad n = 1, 2, 3, \dots$$

Observe que si  $n = 1$ , se obtiene la FDP de una distribución Exponencial. De hecho, la suma de  $n$  variables aleatorias Exponenciales con el mismo parámetro  $\mu$  se distribuye como una variable aleatoria Gama con parámetros  $n$  y  $\mu$ .

- $X \sim N(\mu, \sigma)$ , Normal.

La distribución Normal es una de las distribuciones de mayor uso y aplicabilidad, debido a que una gran cantidad de variables aleatorias tienden a una distribución Normal. Concretamente, el promedio de  $n$  variables aleatorias, cada una con Esperanza  $\mu$  y Varianza  $\sigma^2$  es una variable aleatoria en sí misma, y tenderá a una distribución Normal con Esperanza  $\mu$  y Varianza  $\sigma^2/n$ . Este es un resultado muy útil, porque implica que aunque no conozcamos la distribución de una variable aleatoria, podemos obtener conclusiones sobre su esperanza y varianza, entre otras cosas, analizando los promedios.

Una variable aleatoria con distribución Normal, tiene la siguiente FDP

$$f_X(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} e^{-\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}, \quad -\infty < x < \infty, \quad -\infty < \mu < \infty, \quad \sigma > 0$$

Las distribuciones anteriores discretas (Uniforme, Bernoulli, Binomial, Geométrica, Poisson) y continuas (Uniforme, Exponencial, Gama y Normal) son modelos valiosos que pueden aplicarse para modelar una gran variedad de fenómenos. Una recomendación importante es el observar los supuestos en los que se basa cada distribución, y considerar cualquier desviación de estos supuestos.

## Cadenas de Markov

Una herramienta probabilística importante para modelar fenómenos diversos, son las cadenas de Markov. Una cadena de Markov es una sucesión de variables aleatorias  $X_1, X_2, X_3, \dots$  donde  $X_i \in S$ , donde  $S$  es un conjunto contable y  $X_i$  es el valor en  $S$  en la  $i$ -ésima observación. Un ejemplo ayudará a asimilar este concepto más fácilmente: Supongamos que un insecto transita a lo largo de su vida por varios estados llamados *estadios*, por ejemplo, *Huevo*, *Ninfa 1*, *Ninfa 2*, *Ninfa 3* y *Adulto*, o bien,  $S = \{H, N_1, N_2, A\}$ . Si registramos diariamente el estadio de un individuo, este podría ser, en 7 días seguidos:

$$\{H, H, H, N_1, N_1, N_2\},$$

mientras que para otro individuo estos podrían ser:

$$\{H, H, H, N_1, N_2, N_2\}.$$

Podemos tal vez agregar un estadio  $D$  para indicar si el individuo muere, por lo que  $S = \{H, N_1, N_2, A, D\}$ . Una secuencia típica podría ser:

$$\{H, H, H, N_1, N_1, N_1, N_2, N_2, N_2, N_2, A, A, A, A, A, D\}.$$

Modelar la secuencia de estadios con una Cadena de Markov, arrojaría (y de hecho es una herramienta común en entomología) información importante sobre parámetros que rigen la vida de un insecto a través de sus diferentes estadios.

En general, una cadena de Markov (MC), se construye con una matriz con dimensión igual al número de estados posibles, y conteniendo valores  $p_{ij}$  que indican la probabilidad de que un individuo en el estado  $i$ , pase al estado  $j$  a la siguiente transición. Por supuesto que  $0 \leq p_{ij} \leq 1$ .

Al escribir una MC, puede decirse mucho solamente al observarla. Claramente la suma de cualquier hilera de la matriz de transición de una MC es igual a 1. Si para algún  $i$ ,  $p_{ii} = 1$ , entonces el estado  $i$  es un estado *absorbente*, es decir, una vez que se entra a ese estado es imposible salir de él. Los estados pueden ser *recurrentes* y *transientes*, dependiendo de si hay una probabilidad positiva de volver al mismo estado, o si hay una probabilidad positiva de no volver a ese estado. Una MC con todos sus estados son recurrentes, se llama *érgodica*.

Para ver qué tipo de información se puede obtener cuando usamos un modelo de MC, usaremos dos ejemplos: en uno de ellos, la MC es *érgodica*, mientras que en el otro no.

Supongamos que un individuo se mueve al azar entre tres compartimentos, llamados 1, 2 y 3. La probabilidad de que una vez que está en el estado  $i$  se mueva al estado  $j$  está contenida en la matriz  $\mathbf{P}$ ,

$$\mathbf{P} = \begin{matrix} & \begin{matrix} 1 & 2 & 3 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0 & 0,5 & 0,5 \\ 0,7 & 0,2 & 0,1 \\ 0,8 & 0 & 0,2 \end{pmatrix} \end{matrix},$$

donde puede verse, por ejemplo, que una vez que el individuo está en el compartimento 2, puede pasar al 1 con probabilidad 0,7, permanecer en el mismo compartimento con probabilidad 0,2 o pasar al compartimento 3 con probabilidad 0,1.

El primer resultado es el siguiente: elevando la matriz  $\mathbf{P}$  a la potencia  $n$  nos dice cual es la probabilidad de que el individuo se encuentre en cada uno de los estados posibles después de  $n$  transiciones. Por ejemplo,

$$\mathbf{P}^4 = \begin{matrix} & \begin{matrix} 1 & 2 & 3 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0,6085 & 0,1740 & 0,2175 \\ 0,3132 & 0,3301 & 0,3567 \\ 0,2784 & 0,3480 & 0,3736 \end{pmatrix} \end{matrix}.$$

La primera hilera,  $[0,6085 \ 0,1740 \ 0,2175]$  se interpreta como la probabilidad de que el individuo esté en cada uno de los estados, después de 4 transiciones, si el individuo se encontraba inicialmente en el estado 1. La segunda hilera,  $[0,3132 \ 0,3301 \ 0,3567]$  es la probabilidad de que el individuo esté en cada uno de los estados, después de 4 transiciones, si el individuo se encontraba inicialmente en el estado 2, y así para la tercera hilera.

Otro resultado es el siguiente:  $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P}^n$  contiene la probabilidad de que el individuo se encuentre en cada uno de los estados después de un número de transiciones  $n$  donde  $n \rightarrow \infty$ . En nuestro caso, podemos encontrar el límite de la siguiente forma: definamos  $\mathbf{Q} \equiv \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P}^n$ , observe que

$$\mathbf{Q} \equiv \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P}^n = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P}^{n+1} = \mathbf{P} \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P}^n = \mathbf{P}\mathbf{Q} = \mathbf{Q}\mathbf{P},$$

lo cual implica que las hileras de  $\mathbf{Q}$  son iguales. Sea  $\pi'$  una de estas hileras. Sea  $\mathbf{J}$  una matriz de unos, del mismo tamaño que  $\mathbf{P}$ . Entonces observe que

$$\begin{aligned} \pi' \mathbf{P} &= \pi', \\ \pi' \mathbf{P} &= \pi' \mathbf{I}, \\ \pi' \mathbf{P} + \pi' \mathbf{J} &= \pi' \mathbf{I} + \pi' \mathbf{J}, \\ \pi' (\mathbf{P} + \mathbf{J} - \mathbf{I}) &= \pi' \mathbf{J}, \\ \pi' (\mathbf{P} + \mathbf{J} - \mathbf{I}) &= \mathbf{1}', \\ \pi' &= \mathbf{1}' (\mathbf{P} + \mathbf{J} - \mathbf{I})^{-1}. \end{aligned}$$

En el ejemplo que nos ocupa,  $\pi' = [0,4295 \ 0,2685 \ 0,3020]$ , es decir, a la larga 42,95% del tiempo el individuo estará en el estado 1.

Supongamos ahora un ejemplo en el que hay estados absorbentes, es decir, la matriz  $\mathbf{P}$  tiene en la diagonal, uno o más 1's, que corresponden a los estados absorbentes. Independientemente de esto,  $\mathbf{P}^n$  sigue teniendo el mismo significado que antes, sin embargo,  $\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P}^n$  puede no tener mucho sentido, ya que naturalmente, el proceso se encontrará en alguno de los estados absorbentes. La pregunta natural es: cual es la probabilidad de que el proceso se detenga en el estado absorbente  $i$ ? Considere por ejemplo la probabilidad de transición para una MC con 5 estados,

$$\mathbf{P} = \begin{matrix} & \begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 & 5 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \end{matrix} & \left( \begin{array}{ccccc} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,3333 & 0 & 0,3333 & 0,3333 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0,3518 & 0,2 & 0,1442 & 0,241 & 0,0629 \\ 0 & 0,3394 & 0 & 0,3418 & 0,3188 \end{array} \right). \end{matrix}$$

Puede verse que los estados 1 y 3 son absorbentes, dado que  $p_{11} = 1$  y  $p_{33} = 1$ . Primeramente, podemos reacomodar las hileras y columnas de la matriz  $\mathbf{P}$  para organizarlas de una forma más manejable. Por ejemplo,

$$\mathbf{P} = \begin{matrix} & \begin{matrix} 2 & 4 & 5 & 1 & 3 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 2 \\ 4 \\ 5 \\ 1 \\ 3 \end{matrix} & \left( \begin{array}{ccccc} 0,3333 & 0,3333 & 0,3333 & 0 & 0 \\ 0,2000 & 0,2410 & 0,0629 & 0,3518 & 0,1442 \\ 0,3394 & 0,3418 & 0,3188 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right) \end{matrix}$$

o equivalente a

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \mathbf{Q} & \mathbf{R} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{pmatrix}$$

donde

$$\mathbf{Q} = \begin{pmatrix} 0,3333 & 0,3333 & 0,3333 \\ 0,2000 & 0,2410 & 0,0629 \\ 0,3394 & 0,3418 & 0,3188 \end{pmatrix}$$

además

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0,3518 & 0,1442 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Sea  $\mathbf{N} = (\mathbf{I} - \mathbf{Q})^{-1}$ , entonces  $\mathbf{W} = \mathbf{NR}$  contiene la probabilidad de absorción en cada uno de los estados absorbentes 1 y 3. Después de realizar los cálculos, tenemos que la probabilidad de que el proceso termine con absorción en los estados 1 y 3 es 70.93% y 29.07% respectivamente:

$$\mathbf{W} = \mathbf{NR} = \begin{pmatrix} 0,7093 & 0,2907 \\ 0,7093 & 0,2907 \\ 0,7093 & 0,2907 \end{pmatrix}.$$

Observe que dado que el estado 4 es el único que comunica con los estados absorbentes en forma directa (es decir, se puede llegar del estado 4 al 1 y 3 en una sola transición) entonces, sin importar si el estado inicial es 2, 4 ó 5, la probabilidad de absorción en cada uno de los estados absorbentes es la misma, en este caso en particular.

## Una aplicación de MC

Una de las aplicaciones relativamente recientes de MC se da precisamente en entomología, relacionada con el paso de un individuo a través de las diferentes etapas de vida, definidas generalmente por atributos morfológicos o fisiológicos. Modelar el paso de un individuo a través de los diferentes estadios como una MC, reviste especial importancia porque los parámetros que componen la MC, es decir, las probabilidades de transición aportan mucha información sobre el estadio donde una especie es más frágil, lo que es importante ya sea para protección o control. En este capítulo no entraremos en detalle sobre la interpretación de estos parámetros para lo que se sugiere un texto como Caswell (2001) [144], y sólo entraremos en detalle en lo que respecta a la construcción de la MC, usando métodos desarrollados recientemente por Hernández et al [145].

La Figura 14.2 muestra el paso de un individuo a través de las diferentes estadios. Cada estadio tiene tres flechas, que indican las posibles transiciones por unidad de tiempo: pasar al siguiente estadio, permanecer en el mismo estadio o bien morir (la flecha que apunta hacia abajo), con probabilidades  $P_i$ ,  $G_i$  y  $1 - P_i - G_i$  respectivamente. Las flechas punteadas indican producción de individuos, por ejemplo, en la Figura 14.2 puede verse que los individuos en estadios 3 y 4 producen respectivamente  $f_3$  y  $f_4$  individuos por día, los cuales pertenecen al nacer al primer estadio.

La MC que se construye tiene la siguiente estructura, para un ejemplo con 5 estadios,

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} G_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ P_1 & G_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & P_2 & G_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & P_3 & G_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & P_4 & G_5 \end{pmatrix}.$$

Puede observarse que la matriz de transición  $\mathbf{U}$  anterior es una transpuesta de la forma original, en que los estados actuales se indican en las hileras, y la información de cada hilera de  $\mathbf{P}$  indica la probabilidad de transición a cada uno de los estados. En la matriz  $\mathbf{U}$  los estados actuales se indican en columnas y cada columna indica la probabilidad de transición a cada estado, por ejemplo, la columna 2 de  $\mathbf{U}$  contiene los valores  $[0 \ G_2 \ P_2 \ 0 \ 0]'$ , que son

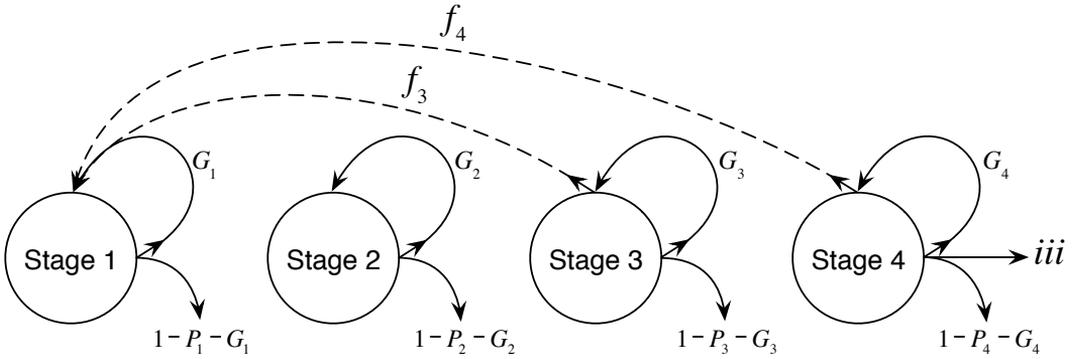


Figura 12.1: Modelo de desarrollo de un insecto

las probabilidades de que del estado 2, el individuo se quede una unidad de tiempo más en ese estado ( $G_2$ ) o de que pase al estado siguiente ( $P_2$ ). En ecología de poblaciones, trabajar con la traspuesta de la forma común en que se presentan las MC se debe a que es más fácil proyectar la población a futuro.

Observe también que la suma de las columnas de esta MC no es igual a 1, debido a que en esta MC se prescinde del estado absorbente, que es el estado que incluye a los individuos muertos. Esto es equivalente a la matriz  $\mathbf{Q}$  en el ejemplo anterior. Un resultado interesante es el siguiente

$$\mathbf{N} = (\mathbf{I} - \mathbf{U})^{-1},$$

se llama *matriz fundamental* y contiene la esperanza de tiempo promedio que un individuo pasa en cada estadio. Concretamente, la  $j$ -ésima columna contiene la esperanza de tiempo en cada estadio, dado que el individuo comienza en el estadio  $j$ . Por supuesto que la primer columna aporta información valiosa porque se refiere al tiempo en cada estadio desde el nacimiento, mientras que la diagonal de  $\mathbf{N}$  contiene los llamados *tiempos de residencia*, o sea, la esperanza del tiempo que un individuo pasará en cada estadio, una vez que ha llegado al mismo.

Uno de los grandes problemas es el estimar los parámetros de la matriz  $\mathbf{U}$ . Recientemente, (Hernández-Suárez) se ha encontrado que en forma sencilla, los parámetros mencionados pueden estimarse con

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} 1 - 1/T_1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \theta_1/T_1 & 1 - 1/T_2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \theta_2/T_2 & 1 - 1/T_3 & & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 - 1/T_S \end{pmatrix}.$$

Donde  $T_i$  es el tiempo de residencia promedio observado en el estadio  $i$ , y  $\theta_i$  es la fracción de individuos que terminan el estadio  $i$  y pasan al estadio  $i + 1$ .

## Modelos de urnas

Los modelos de urnas presentan una rica variedad de aplicaciones en diversos campos. Es recomendable conocer sus propiedades únicas porque a pesar de su simpleza, pueden servir

para representar modelos complicados. Un excelente texto dedicado exclusivamente a los modelos de urnas es [146], mientras que [147] contiene un capítulo sumario dedicado a estos modelos.

Un modelo de urnas consiste, en forma simple, de diferentes distribuciones probabilísticas que resultan de colocar canicas en urnas. Sea el número de canicas  $b$  y el número de urnas  $N$ . Generalmente se asume que cada urna puede acomodar un número infinito de canicas, y que cada canica puede caer en cualquiera de las urnas, obviamente con probabilidad  $1/N$  de caer en una urna específica (Figura 1).

Una de las distribuciones clásicas es la distribución del número de urnas vacías,  $Y$

$$P(Y = y) = \sum_{i=0}^{N-y} (-1)^i \binom{y+i}{i} \binom{N}{y+i} \left(\frac{N-y-i}{N}\right)^b,$$

la cual evidentemente no tiene una forma simple. Sin embargo, puede demostrarse que la esperanza de urnas ocupadas es

$$E[X] = N - N(1 - 1/N)^b,$$

que tiende a  $N(1 - e^{-b/N})$  para  $N$  y  $b$  moderados.

Una aplicación simple es la solución del clásico “problema del cumpleaños”, que se plantea así: cual es la probabilidad de que  $n$  personas tengan todos una fecha de cumpleaños diferente? El modelo de urnas nos sirve porque podemos imaginar que tenemos 365 urnas (una para cada día del año) y si queremos que  $n$  personas tengan diferente cumpleaños es equivalente a desear que colocamos  $n$  canicas en 365 urnas y todas caigan en una urna diferente. La siguiente tabla nos dice la probabilidad de que  $n$  personas tengan todos fecha diferente de cumpleaños, usando la expresión anterior. Por ejemplo, la probabilidad de que  $n$  personas tengan diferente fecha de cumpleaños requiere usar  $N = 365$ ,  $b = n$  y el número de urnas vacías debe ser  $y = N - n = 365 - n$ .

Cuadro 12.1: Probabilidad de que  $n$  personas tomadas al azar, tengan fecha diferente de cumpleaños

n	Prob dif.
15	0.747
16	0.716
17	0.684
18	0.653
19	0.620
20	0.588
21	0.556
22	0.524
23	0.492
24	0.461
25	0.431

Donde puede verse que la probabilidad de que 23 personas tomadas al azar, todas tengan diferente fecha de cumpleaños, es menor a 50%. Este hecho parece inverosímil, dado que relativamente son pocas personas las requeridas para que la probabilidad de tener *al menos* dos personas con el mismo cumpleaños sea mayor al de adivinar el lado correcto en el lanzamiento de una moneda.

Una aplicación interesante es a la determinación del *Tamaño de una epidemia*. Imagine que tenemos una población cerrada de tamaño  $N$ , donde se introduce un individuo infectado

de una enfermedad con un cierto valor de  $R_0$ , es decir, cada individuo infectado tiene contacto con una cantidad aleatoria de individuos, con esperanza  $R_0$ . Aquí, definimos *contacto* como cualquier acto que permitiría a una persona infectada infectar a una persona sana. Claro está, al principio, los *contactos* resultan más fácilmente en infecciones porque es más probable que un infectado tenga contacto con una persona sana que con una infectada.

La epidemia termina cuando ya no hay individuos infecciosos, en este momento, el número de individuos infectados se denomina *Tamaño de la epidemia*. Su cálculo es difícil, pero aquí se presenta una forma simple e intuitiva de desarrollarlo, usando modelos de urnas:

Comencemos con  $N$  urnas vacías, conteniendo una sola canica colocada al azar. Cada urna representa un individuo, si la urna esta vacía, el individuo está sano, si contiene al menos una canica, el individuo está infectado.

El proceso es como sigue: cada vez que una canica caiga en una urna vacía, esta lanzará a su vez un número aleatorio de canicas (con media  $R_0$ ) a las demás  $N - 1$  urnas, repitiendo el proceso una y otra vez hasta que la última generación de canicas caiga en urnas ya ocupadas, dando fin a la epidemia. El número de urnas ocupadas al final es precisamente el *Tamaño de la epidemia*. Como podemos ver, este modelo de transmisión de enfermedades corresponde al *SIR*, es decir *Susceptible-Infeccioso-Removido*, donde los *Susceptibles* son las urnas vacías, los *Infecciosos* son las urnas en las que acaba de caer una canica por primera vez y los *Removidos* son aquellas urnas en las que ya contienen canicas.

Al final, se habrán colocado  $b$  canicas en total entre las  $N$  urnas. La esperanza del número de urnas ocupadas,  $Y$ , tiende, como vimos anteriormente, a

$$E[Y] = N(1 - e^{-b/N}),$$

dado que  $b$ , la cantidad de canicas lanzadas, depende a su vez de  $Y$ , y por lo tanto  $b$  es también una variable aleatoria, puede escribirse

$$E[Y] = E[N(1 - e^{-b/N})].$$

El segundo término, puede aproximarse con el primer término de la expansión de la serie de Taylor, entonces tenemos

$$E[Y] \approx N(1 - e^{-E[b]/N}).$$

Observe que  $E[b] = R_0 E[Y]$ , entonces

$$E[Y] \approx N(1 - e^{-R_0 E[Y]/N}),$$

resolviendo numéricamente para  $E[Y]$  nos da una aproximación para la esperanza del tamaño de una epidemia, dados  $N$  y  $R_0$  fijos. Observe que si  $R_0 \leq 1$  entonces la solución es  $E[Y] = 0$ , mientras que si  $R_0 > 1$ , hay dos soluciones, además de la trivial  $E[Y] = 0$ . Estos modelos de urnas pueden servir para representar el efecto de vacunas (ver [148]).

## Capítulo 13

# Modelos estocásticos en epidemiología

### Introducción

Si tomamos una hoja de papel y la arrugamos con la mano hasta reducirla a un objeto pequeño, podemos realizar un experimento simple que ilustra la esencia estocástica de la naturaleza: si incendiarnos una de las puntas que sobresalen, el fuego se mantendrá por unos instantes y desaparecerá, después de haber consumido una parte de la hoja. Si repetimos el experimento, el resultado será diferente, lo cual puede verse al desdoblar la hoja y medir el daño causado, tanto en la disposición de las quemaduras como por su tamaño. Esto se debe que es prácticamente imposible repetir el experimento en sentido estricto, entre otras cosas, por la imposibilidad de lograr que ambas hojas hayan sido compactadas igualmente y más aún, que al comprimir las, los dobleces en cada hoja sean iguales creando así una réplica. Esta es precisamente la naturaleza estocástica de la naturaleza: nuestra imposibilidad de predecir algo al realizar un experimento nace del hecho de que es muy difícil, sino imposible, repetir un conjunto de condiciones. La dificultad de encontrar una relación entre un conjunto de condiciones iniciales y el resultado final, es lo que causa que el resultado de un experimento sea estocástico.

En un modelo estocástico, el resultado de la introducción de un individuo infectado a una población de susceptibles depende en gran medida del número promedio de infecciones que un individuo infectado puede lograr. Una vez escrito un modelo de compartimentos para la progresión de una epidemia en una población, es posible, a partir de las tasas de transición entre los diferentes compartimentos, calcular ese promedio. Aún fijando este valor, la epidemia puede terminar con un número mayor o menor de individuos infectados, dependiendo del azar. En este capítulo analizaremos dos resultados muy útiles en epidemiología, en el que se involucran elementos estocásticos. En el primero, se presenta un método para calcular el número de infecciones promedio que un individuo típico causará desde el momento en que fue infectado, hasta que deja de ser infeccioso por cualquier motivo. Para esto, se partirá de un modelo de compartimentos y se usarán por primera vez, resultados de demografía que permiten calcular esta esperanza fácilmente. En el segundo resultado, se presentará la relación entre esta esperanza y la esperanza del número de infecciones totales que ocurrirán en una población cuando un individuo infectado se introduce en ella, es decir, el *tamaño de la epidemia*.

### *Cálculo del $\mathcal{R}_0$ a partir de un modelo de compartimentos*

Imaginemos que tenemos un modelo compartimental para describir las etapas por las que pasa un individuo desde el momento en que ha sido infectado. Por ejemplo, el modelo más simple es el SIS en el que un individuo Susceptible (**S**) se puede convertir en infeccioso

(**I**) para después pasar a Susceptible otra vez (**S**) (Figura 1) . En este modelo, las tasas a las

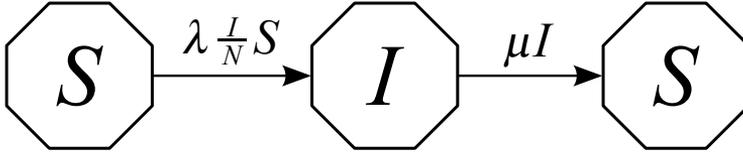


Figura 13.1: Modelo SIS

que los individuos se mueven de un compartimento a otro están indicadas junto a las flechas. Si dividimos esta tasa entre el número de individuos en el compartimento, obtendremos la velocidad a la que un individuo se mueve de un compartimento al otro, por ejemplo, podemos observar que si hay  $I$  individuos en el compartimento **I**, la velocidad total a la que pasan individuos de este compartimento al siguiente, **S**, es  $\mu I$ , es decir, un individuo en particular pasa de **I** a **S** a velocidad  $\mu$ . Para convertir este modelo determinista a un modelo estocástico, necesitamos considerar a la velocidad de transición individual como el parámetro de una *distribución exponencial*, es decir, usando como ejemplo el compartimento **I**, cada individuo en este compartimento permanecerá ahí por una cantidad de tiempo aleatoria  $T$  donde  $T$  sigue la distribución

$$P(T > t) = e^{-\mu t}.$$

Este paso de una tasa  $\mu$  de un modelo determinista a un parámetro  $\mu$  de una variable aleatoria exponencial puede formalizarse: imaginemos que tenemos una línea de longitud  $L$  y colocamos en ella  $N$  puntos al azar, de acuerdo a una distribución uniforme en  $(0, L)$ , y hacemos  $L \rightarrow \infty$  y  $N \rightarrow \infty$  conservando  $N/L \rightarrow \mu$ . Ahora tomemos un punto cualquiera de los  $N$  puntos. La distancia de ese punto con el punto más cercano a su derecha es claramente una variable aleatoria, y su distribución puede calcularse. Sin embargo, antes de hacerlo, veamos porqué es importante encontrar esta distribución: como  $\mu$  es la concentración de puntos por unidad, podemos concebir a  $\mu$  como la *intensidad* a la que ocurren los puntos cuando vamos avanzando sobre la línea y de aquí su equivalencia con la tasa del modelo determinista. Ahora, sea  $T$  la distancia de un punto al punto más cercano a su derecha. La probabilidad de que la distancia  $T$  sea mayor de un cierto valor  $t + h$ ,  $h > 0$  es

$$P(T > t + h) = P(T > t)P(\text{no puntos en}(t, t + h)).$$

Seleccionemos un valor de  $h$  tal que:

$$P(\text{no puntos en}(t, t + h)) = 1 - \mu h + o(h),$$

$$P(\text{un punto en}(t, t + h)) = \mu h + o(h),$$

$$P(\text{más de un punto en}(t, t + h)) = o(h),$$

con  $o(h)$  una función tal que

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{o(h)}{h} = 0.$$

Entonces,

$$P(T > t + h) = P(T > t)(1 - \mu h + o(h)),$$

$$P(T > t + h) - P(T > t) = -\mu h + o(h),$$

$$\frac{P(T > t + h) - P(T > t)}{h} = -P(T > t)\mu + \frac{o(h)}{h}.$$

Defina  $P(T > t) = Z(t)$ . Tomando el límite  $h \rightarrow 0$  resulta en

$$Z'(t) = -Z(t)\mu.$$

Como  $Z(0) = P(T > 0) = 1$  (la probabilidad de que la distancia al siguiente punto sea positiva es 1), entonces es claro que

$$Z(t) = e^{-\mu t} = P(X > t),$$

es decir, la distancia al siguiente punto es una exponencial con parámetro  $\mu$ .  $T$  puede ser considerado tiempo, en lugar de una distancia euclidiana, por lo que se deduce que el tiempo al siguiente evento (salir del compartimento) sigue una distribución exponencial.

Vamos a concentrarnos ahora en responder la siguiente pregunta: dado que en un modelo epidemiológico estocástico el número de infecciones que puede causar un individuo es aleatorio, ¿cual es su esperanza? La importancia de responder esta pregunta radica en un resultado muy conocido de la teoría de procesos de ramificación: si el promedio de descendientes por individuo es menor que 1 la población se extinguirá con probabilidad 1, por lo que, al calcular el promedio de infecciones esperado usando un modelo de compartimentos, esta esperanza quedará expresada en términos de los parámetros del modelo y podemos ver así la influencia de cada una de ellos en el desarrollo de la epidemia. Algunos de esos parámetros son más fácil de afectar que otros y algunos son más influyentes en el desarrollo de la epidemia, pero esto solo puede saberse una vez calculado la esperanza del número de infecciones causado por un individuo promedio. Resulta claro que algunos individuos tienen mayor oportunidad de causar infecciones que otros, por muchas razones, incluidas aquí la diversidad en los hábitos o costumbres, que lo hacen más o menos propenso a transmitir la enfermedad, sin embargo, en forma natural, el primer individuo infectado tiene mayor oportunidad de infectar susceptibles que el individuo número 100, precisamente porque el primer individuo infectado tiene más oportunidad de que cada uno de sus contactos sea con un individuo susceptible. El interés en calcular el potencial infeccioso que tiene un individuo infectado cuando este se introduce en una población de susceptibles es precisamente ese: si este primer individuo puede causar en promedio menos de 1 infección, entonces todos aquellos individuos que se infectaron posteriormente tendrán un promedio de infecciones todavía menor de 1 y la epidemia desaparecerá con probabilidad 1. De aquí que se defina a  $\mathcal{R}_0$  o Paradójicamente, para ilustrar una metodología simple para calcular  $\mathcal{R}_0$ , requerimos un modelo más complicado que el SIS, con varios compartimentos. Tomemos como ejemplo el modelo de la Figura 2. En este modelo, hay tres tipos de individuos: Susceptibles (**S**),

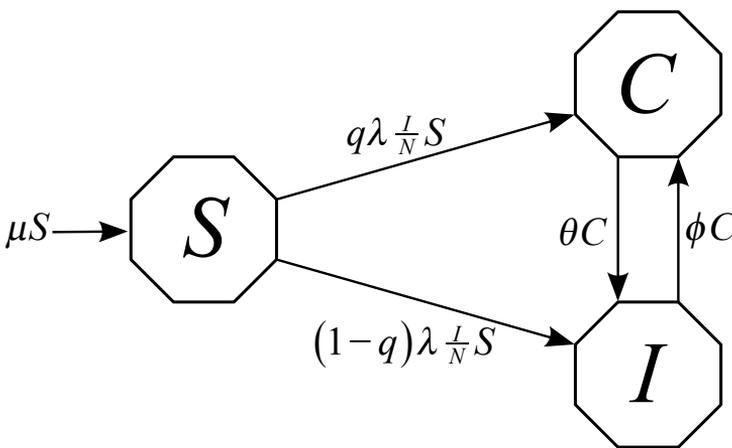


Figura 13.2: Modelo con portadores sanos.

Infecciosos (**I**) y portadores sanos o "carriers" (**C**). Cada individuo infeccioso tiene contactos con otros individuos a una tasa  $\lambda$  (La tasa de nuevas infecciones es  $\lambda IS/N$  porque los in-

fecciosos tienen contactos a una tasa total  $\lambda I$  y cada contacto tiene una probabilidad  $S/N$  de ser con un susceptible). Los recién infectados pueden comenzar a infectar inmediatamente con probabilidad  $1 - q$  ó bien convertirse en portadores sanos con probabilidad  $q$ . Cada portador sano pasa a ser infeccioso a una tasa  $\theta$  mientras que cada infeccioso puede convertirse en portador sano a una tasa  $\varphi$ . Puede verse que hay mortalidad natural a una tasa  $\mu$  [2]. Transformemos este modelo a un modelo que contenga la probabilidad de que un individuo en un compartimento pase a cada uno del resto de los compartimentos. Primero, necesitaremos dos resultados básicos relacionados con la distribución exponencial:

- Si un individuo puede pasar de un cierto estado  $X$  a otro estado  $A$  en un tiempo exponencial con parámetro  $\alpha_1$  o puede pasar a un estado  $B$  en un tiempo exponencial con parámetro  $\alpha_2$ , entonces, la probabilidad de que pase al estado  $A$  es  $\alpha_1/(\alpha_1 + \alpha_2)$ . Esto se puede generalizar a cualquier número de estados.
- El tiempo que el individuo pasará en el estado  $X$  tiene una distribución exponencial con parámetro  $\alpha_1 + \alpha_2$ , esto, independientemente de que su transición sea a  $A$  o  $B$ . Esto implica que el tiempo promedio que permanecerá en el estado  $X$  es  $(\alpha_1 + \alpha_2)^{-1}$ .

El proceso de cálculo de  $\mathcal{R}_0$  se desarrolla en 5 pasos:

- Paso 1.

Escribamos una matriz que contenga las probabilidades de ocurrencia de cada una de las transiciones entre los estados, excluyendo al estado  $\mathbf{S}$ , es decir, solo nos quedarían los estados Portador ( $\mathbf{C}$ ) e Infeccioso ( $\mathbf{I}$ ). Aplicando los resultados previamente señalados, podemos ver que un individuo tipo  $\mathbf{C}$  puede pasar al estado  $\mathbf{I}$  o morir con tasas individuales  $\theta$  and  $\mu$  respectivamente, por lo que la probabilidad de transición ( $\mathbf{C} \rightarrow \mathbf{I}$ ) es  $\theta/(\theta + \mu)$ . Por el otro lado, un individuo en el estado  $\mathbf{I}$  puede pasar al estado  $\mathbf{C}$  o morir con tasas  $\varphi$  and  $\mu$  respectivamente, por lo que la probabilidad de transición ( $\mathbf{I} \rightarrow \mathbf{C}$ ) es  $\varphi/(\varphi + \mu)$ .

Estas transiciones pueden escribirse en una matriz  $\mathbf{P}$ . Tradicionalmente, las transiciones se indican en las hileras de la matriz, pero para empatar la nomenclatura con la comúnmente usada en demografía de poblaciones, de donde tomamos resultados, indicaremos las transiciones a través de las columnas

$$\mathbf{P} = \begin{matrix} & \begin{matrix} C & I \end{matrix} \\ \begin{matrix} C \\ I \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0 & \frac{\varphi}{\varphi + \mu} \\ \frac{\theta}{\theta + \mu} & 0 \end{pmatrix} \end{matrix},$$

donde puede observarse que no aparece el estado  $\mathbf{S}$ .

- Paso 2.

Calculemos la esperanza del número de visitas a cada estado. Podemos ver que la suma de las columnas no es 1, lo cual indica que un individuo, independientemente de que comience su recorrido en el estado  $C$  o  $I$ , eventualmente morirá. La esperanza se puede calcular usando

$$\mathbf{N} = (\mathbf{I} - \mathbf{P})^{-1}$$

(Iosifescu [3]). La matriz  $\mathbf{N}$  se llama *matriz fundamental*. En este caso  $\mathbf{N}$  es

$$\mathbf{N} = \frac{1}{\mu(\theta + \mu + \varphi)} \begin{pmatrix} (\theta + \mu)(\mu + \varphi) & (\theta + \mu)\varphi \\ \theta(\mu + \varphi) & (\theta + \mu)(\mu + \varphi) \end{pmatrix}.$$

La interpretación de la matriz  $\mathbf{N}$  es la siguiente: la primera columna nos indica el número de visitas esperadas a cada uno de los compartimentos  $\mathbf{C}$  e  $\mathbf{I}$ , si el individuo comienza en el estado  $\mathbf{C}$ . La segunda columna da las mismas esperanzas, si el individuo comienza en el estado  $\mathbf{I}$ .

- Paso 3.

Ahora calcularemos el tiempo promedio en cada visita a un estado. Uno de los dos resultados relacionados con la distribución exponencial, indica que, una vez que un individuo está en el estado **C**, durará un tiempo promedio igual a  $(\varphi + \mu)^{-1}$  en cada visita. De la misma manera, una vez que un individuo está en el estado **I**, durará un tiempo promedio igual a  $(\theta + \mu)^{-1}$  por visita a este estado. El tiempo total de visita a cada uno de los estados **C** e **I** antes de que el individuo muera, se obtiene entonces multiplicando la primera hilera de **N** por  $(\varphi + \mu)^{-1}$  y la segunda hilera por  $(\theta + \mu)^{-1}$ . La matriz **W** que contiene el tiempo promedio en cada visita a un estado es de la forma

$$\mathbf{W} = \begin{pmatrix} (\theta + \mu)^{-1} & 0 \\ 0 & (\varphi + \mu)^{-1} \end{pmatrix} \mathbf{N},$$

$$\mathbf{W} = \frac{1}{\mu(\theta + \mu + \varphi)} \begin{pmatrix} \mu + \varphi & \varphi \\ \theta & \theta + \mu \end{pmatrix}.$$

- Paso 4.

Solo el estado **I** genera nuevas infecciones. El tiempo total que un individuo pasa en este estado esta contenido entonces en la última hilera de la matriz **W**

$$\left[ \frac{\theta}{\mu(\theta + \mu + \varphi)} \quad \frac{\theta + \mu}{\mu(\theta + \mu + \varphi)} \right].$$

De la Figura 14.1, puede verse que cada individuo infectado, puede comenzar su etapa de infección por el compartimento **C** o **I**, con probabilidades respectivas  $q$  y  $1 - q$ . Esto implica que la esperanza *incondicional* del tiempo que un individuo infectado pasara en el estado **I**,  $E[T_I]$ , se obtiene con la suma ponderada de estos dos valores por  $q$  y  $1 - q$  respectivamente. Así obtenemos

$$\begin{aligned} E[T_I] &= q \frac{\theta}{\mu(\theta + \mu + \varphi)} + (1 - q) \frac{\theta + \mu}{\mu(\theta + \mu + \varphi)} \\ &= \frac{\theta + \mu - q\mu}{\mu(\theta + \mu + \varphi)}. \end{aligned}$$

- Paso 5.

Finalmente, una vez determinado la esperanza de tiempo que un individuo infectado pasará en el estado **I**, solo falta multiplicar este valor por la esperanza del número de contactos que tendrá en este lapso de tiempo. Dado que la tasa de contactos es  $\lambda$ , el Número Reproductivo Básico,  $\mathcal{R}_0$  es

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\lambda(\theta + \mu - q\mu)}{\mu(\theta + \mu + \varphi)}.$$

Como puede verse, esta es una metodología relativamente simple para calcular  $\mathcal{R}_0$ , que además es muy intuitiva.

## El tamaño de una epidemia

Este apartado trata de responder la siguiente pregunta: si un individuo infectado es introducido en una población de susceptibles, ¿cuál será el número promedio de infecciones que podemos esperar? Es decir, ¿cuál es la esperanza matemática del tamaño de la epidemia?

Para encontrar una expresión simple e intuitiva, necesitaremos un resultado básico, tomado de la teoría de *modelos de urnas*. Estos modelos se basan en distribuciones probabilísticas derivadas de colocar canicas en cajas. Por ejemplo, si se tienen  $N$  cajas y se lanzan  $b$  canicas en ellas, de tal forma que cada una de estas canicas pueda caer en cualquier caja con la misma probabilidad  $1/N$ , y suponiendo además que cada caja puede contener un número ilimitado de canicas, entonces, una de las distribuciones más útiles es la distribución del número de urnas que contendrán al menos una canica (urnas ocupadas). El valor esperado es  $([4,5])$

$$E[I] = N(1 - e^{-b/N}).$$

Este simple resultado puede ser usado para calcular la esperanza del tamaño de la epidemia, bajo ciertos supuestos. Primero, comience colocando una canica en una caja cualquiera, y ahora lance una cantidad  $X$  de canicas, donde  $X$  tiene una distribución discreta arbitraria con esperanza  $\mathcal{R}_0$ . El número de urnas ocupadas por estas  $X$  canicas es aleatorio, y llamaremos a este valor  $n_1$ . Ahora, por cada una de las  $n_1$  urnas ocupadas (excluyendo la primer canica) lance nuevamente  $X_i$  canicas,  $i = 1, 2, 3, \dots, n_1$  donde cada  $X_i$  tiene la misma distribución, pero es independiente de las demás. En esta segunda fase, se ocuparon  $n_2$  nuevas cajas, para un total de cajas ocupadas igual a  $n_1 + n_2$ . Otra vez, por cada una de las  $n_2$  cajas nuevas ocupadas en la segunda fase, lance  $X_i$  canicas y así sucesivamente, hasta que en una generación, ya no existan nuevas urnas ocupadas.

Ahora veremos en que se parece este proceso secuencial a una epidemia del tipo **SIR** (Susceptible- Infeccioso- Removido): cada caja es un individuo. Una caja ocupada (con una canica por lo menos) es un individuo infectado, y cada caja vacía es un individuo susceptible. Por cada individuo infectado (cada vez que una caja recibe una canica por primera vez) intenta infectar  $X$  individuos, donde  $X$  tiene una distribución discreta con parámetro  $\mathcal{R}_0$ , lo que se representa cuando lanzamos  $X$  canicas por cada nueva urna que recibe una canica por primera vez.

El número total de canicas lanzadas es  $b$ , una variable aleatoria. Este valor es idéntico al número de contactos que los individuos infectados intentan hacer, los cuales resultan en una infección cuando contactan a un susceptible (canica aterrizando en una urna vacía) o simplemente son ignorados si el contacto es con otro individuo infectado o removido (urnas con al menos una canica).

Sin embargo, si  $b$  es fijo, el número de individuos infectados  $I$  tiene como esperanza

$$E[I|b] = E[N(1 - e^{-b/N})] \approx N(1 - e^{-E[b]/N}),$$

pero  $E[b] = E[X]\mathcal{R}_0$ , dado que la esperanza del número de canicas lanzadas es igual a  $\mathcal{R}_0$  multiplicado por la esperanza de urnas ocupadas, entonces

$$E[I] \approx N(1 - e^{-E[X]\mathcal{R}_0/N}),$$

de donde se deduce que el valor esperado del tamaño de la epidemia,  $E[I]$  puede aproximarse con la solución del sistema

$$x = N(1 - e^{-x\mathcal{R}_0/N}).$$

Para más detalles véase[6]. La Figura 13.3 muestra la solución en  $x$  para dos valores de  $\mathcal{R}_0$  para  $N = 1 \times 10^4$ .

Observe que el proceso puede hacerse a la inversa: para  $N$  fijo y un número de infectados observados al final de una epidemia,  $x$ , puede resolverse para  $R_0$ , lo que resulta en la expresión

$$\hat{\mathcal{R}}_0 = -\frac{N}{x} \operatorname{Ln}\left(\frac{N-x}{N}\right).$$

En Hernández et al [6], se presentan los intervalos de confianza para  $\hat{\mathcal{R}}_0$ .

Los modelos de urnas pueden ser usados para modelar el efecto de una campaña de vacunación, por ejemplo, considerando a algunas urnas como “cubiertas”, que representarían los individuos inmunes, o bien, parcialmente cubiertas, lo que serviría para modelar vacunas que confieren inmunidad parcial. Igualmente, para incluir diferentes cepas de un virus, por ejemplo en el caso del dengue, ya que los modelos de urnas son muy ricos e incluyen resultados para diferentes tipos (colores por ejemplo) de canicas, o bien, la posibilidad de que una canica no entre a una urna en ciertos casos.

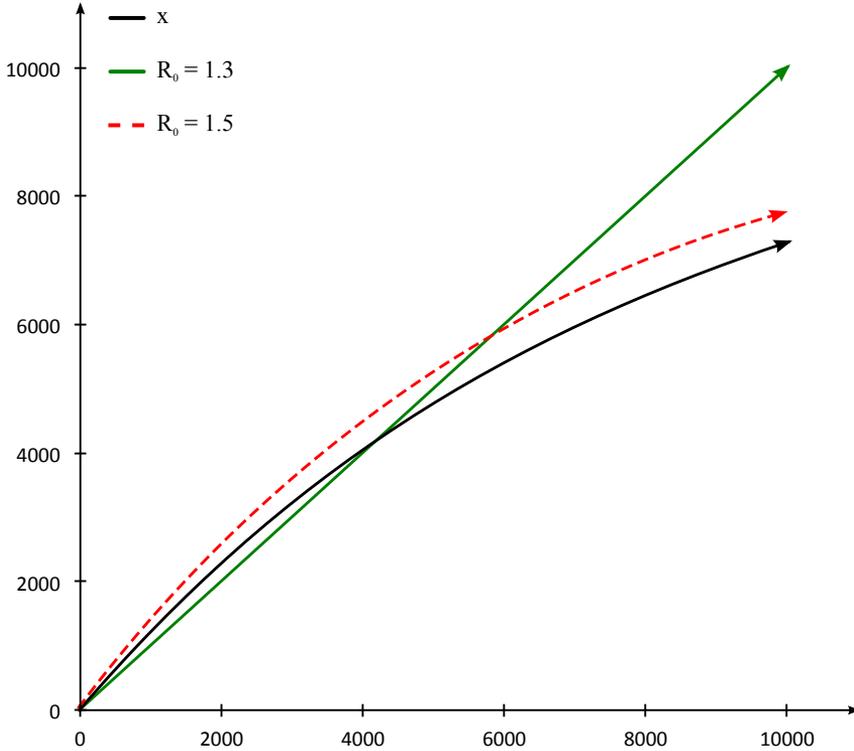


Figura 13.3: Solución of (1) para valores de  $\mathcal{R}_0 = 1,3$  y  $1,5$  con  $N = 1 \times 10^4$ . Las soluciones son  $x = 4230$  and  $x = 5828$  infectados respectivamente.



## Capítulo 14

# Modelos estocásticos para la dispersión espacial de especies

### Introducción

En muchas ocasiones, la diseminación de los agentes (individuos, enfermedades, plagas, rumores) depende de factores espaciales, es decir, se desarrollan con restricciones en el espacio. Tal es por ejemplo la diseminación de especies vegetales o bacterias en una placa. El principal interés en estos modelos es el entendimiento de los factores que podrían llevar una especie a su extinción. Entre los modelos más simples para ilustrar el proceso de ocupación del espacio por una especie, se encuentran los *Procesos de Contacto Básico* o BCP's, por sus siglas en inglés. Estos modelos fueron introducidos por Harris en 1974 [149] y en forma simple, pueden ser resumidos como sigue: imagine un látice donde cada espacio puede estar ocupado o vacío. Comenzando con un cierto número de cuadros ocupados (generalmente uno), y considerando que cada cuadro ocupado puede invadir los espacios en su cercanía siguiendo ciertas reglas, se busca analizar que pasará en el futuro con esa especie: ¿invadirá todo el espacio? ¿se extinguirá?, ¿alcanzará un equilibrio donde la especie este presente? si es así, ¿cuál es este equilibrio?

Primeramente, debemos presentar algunas reglas básicas para la diseminación de la especie en cuestión. Tal vez esta especie se reproduzca mediante la propagación de material vegetativo, por ejemplo, semillas, y estas puedan ser lanzadas por la planta madre a una distancia que podría estar afectada por el viento, el agua, o, en el caso de algunas especies, ser transportada por animales que las ingieren para defecarlas lejos del lugar de origen. Los patrones más comunes que se han sugerido para modelar el proceso de diseminación se representan en la Figura 1. En estos patrones de dispersión, se señala con un cuadro negro un sitio ocupado por un individuo, el cual puede lanzar a su vez, material de propagación a los sitios señalados en gris.

Es conveniente hacer notar que un cuadro ocupado no necesariamente significa que este contenga un solo individuo, sino que indica la presencia de esa especie en ese lugar. En este capítulo se presenta una nueva forma de analizar la dispersión de especies de acuerdo a un BCP, que además de ser simple, permite incluir otros factores no incluidos comúnmente en BCP's, por ejemplo, podemos incluir factores importantes como el hecho bastante plausible de que las semillas no todas son lanzadas a la misma distancia de la planta madre, sino que podemos imaginar una distribución probabilística a la distancia que el material de propagación puede llegar, como se ilustra en la Figura 2. Como veremos, esto no complica el modelo, sino que demostraremos que el resultado es el mismo que para modelos en los que el material de propagación se dispersa a una distancia fija. También veremos como estos nuevos modelos son tan simples que permiten extenderse al caso en que dos especies se expanden por el espacio y compiten por este.

Para lograr esto, necesitamos modificar un poco el BCP. En el BCP tradicional, el proceso de invasión del látice ocurre de la siguiente forma: primero, seleccione un patrón de dispersión, que puede ser uno de los indicados en la Figura 1. Este patrón de dispersión tiene

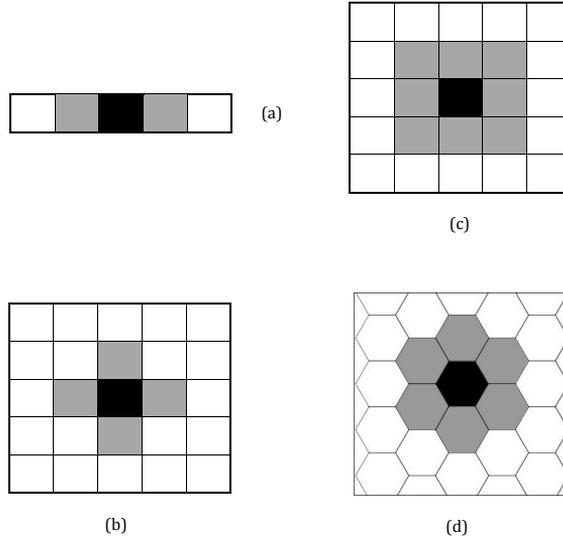


Figura 14.1: Algunos modelos de dispersión de especies en un látice. El cuadro negro indica el origen y los grises los lugares que pueden recibir semillas.

$N$  elementos, que corresponden al número de sitios que pueden recibir una semilla lanzada por el sitio origen. Por ejemplo, en la Figura 1.a,  $N = 2$  y en 1.d  $N = 6$ . En el BCP cada uno de estos  $N$  sitios recibe una semilla, la cual puede ocupar el sitio con probabilidad  $\lambda$ . Esto implica que el número de estos  $N$  sitios que estarán ocupados sigue una variable aleatoria Binomial con parámetros  $N$  y  $\lambda$ . A esto, se agrega que cada uno de estos sitios ocupados además del sitio original, puede sobrevivir a la siguiente unidad de tiempo con probabilidad  $\gamma$ . El número de unidades de tiempo que un sitio ocupado sobrevive sigue entonces una distribución geométrica con parámetro  $\gamma$ , o sea

$$P(X = j) = (1 - \gamma) \gamma^j, \quad j = 0, 1, 2, \dots$$

Cada sitio que sobrevive a la siguiente generación, se comporta independientemente de los otros como un nuevo sitio original. Si el sitio que recibe una semilla está vacío, se ocupa con probabilidad  $\lambda$  y si está ocupado, nada pasa, la semilla se desperdicia.

Hernandez y Hiebeler [150] introdujeron una modificación al BCP original que llamaron BCP\*. La diferencia es simple pero será fundamental para simplificar el análisis posteriormente. En el BCP\*, cada unidad de tiempo cada sitio ocupado lanza una sola semilla a uno de los espacios posibles, de acuerdo al esquema de dispersión seleccionado. Esta modificación permitirá que las semillas de la misma planta compitan entre sí por espacio.

Antes de analizar el BCP\*, presentamos algunos resultados básicos relacionados con modelos de ocupación de urnas.

## Modelos de ocupación de urnas

Hay una correspondencia natural entre dispersión de especies y modelos de urnas, que consisten en el análisis de las distribuciones probabilísticas derivadas de colocar canicas en urnas. Johnson y Kotz [146] y Johnson et al [147] presentan un análisis muy completo de estas distribuciones. En general, si colocamos  $b$  canicas en  $N$  urnas de tal forma que cada canica tiene la misma probabilidad  $1/N$  de aterrizar en cada urna, la probabilidad de que exactamente  $y$  de ellas queden vacías es



Figura 14.2: Agregando una distribución probabilística a la distancia que una semilla puede bajar.

$$P(Y = y) = \sum_{i=0}^{N-y} (-1)^i \binom{y+i}{i} \binom{N}{y+i} \left(\frac{N-y-i}{N}\right)^b.$$

De aquí se deduce que la esperanza de urnas ocupadas es

$$E[X] = N - N(1 - 1/N)^b,$$

que tiende a  $N(1 - e^{-b/N})$  para  $N$  y  $b$  moderados. Un resultado que establecemos sin prueba es el siguiente: si cada canica lanzada tiene una probabilidad  $p$  de entrar a la urna, la esperanza de urnas ocupadas es

$$E[X] = N - N(1 - p/N)^b,$$

que tiende a

$$N(1 - e^{-bp/N}), \tag{14.1}$$

para  $N$  y  $b$  moderados.

## Modelos de urnas y dispersión de especies

Los resultados de la sección anterior tienen una aplicación inmediata en el análisis del BCP\*: pueden ser usados para analizar como se verá la distribución de especies cuando  $t \rightarrow \infty$ . En este ejercicio, asumiremos que  $\lambda = 1$ , es decir, la probabilidad de que una semilla se adapte a un sitio vacío es 1. Para esto, imaginemos que tenemos un látice de tamaño  $M$  y que la población ya está en equilibrio, es decir, de los  $M$  sitios disponibles,  $x$  de ellos están ocupados, y  $x$  es tal que, el valor esperado de sitios ocupados a la siguiente unidad de tiempo es  $x$ .

Ahora bien, si existe un valor de  $x$  con esas características, debe cumplir que el número de sitios ocupados en  $(t, t+1)$  es igual al número de sitios que se desocuparon en  $(t, t+1)$ . Pero el número de sitios que se desocupan en  $(t, t+1)$  es  $x(1 - \gamma)$ , que es la esperanza del número de individuos que mueren (sitios que se desocupan). Así, quedarán  $M(1 - x\gamma)$  sitios disponibles para recibir semillas. Sin embargo, observe que una vez que una semilla es lanzada al aire, tiene una probabilidad  $p = 1 - x\gamma$  de aterrizar en un sitio desocupado (recuerde que había  $x$  sitios ocupados pero sobrevivieron a la siguiente unidad de tiempo una fracción  $x\gamma$ ), por lo tanto, la esperanza del número de sitios ocupados en la siguiente unidad de tiempo es el mismo que cuando se lanzan  $Mx\gamma$  canicas en  $M(1 - x\gamma)$  urnas, y cada una tiene una probabilidad  $1 - x\gamma$  de entrar en una urna. Usando (1) con  $N = M(1 - x\gamma)$ ,  $b = Mx\gamma$  and  $p = 1 - x\gamma$ , tenemos

$$x(1 - \gamma) = (1 - x\gamma)(1 - e^{-x\gamma}), \quad (14.2)$$

resolviendo para  $x$  nos da el equilibrio. Por supuesto,  $x = 0$  es una solución siempre, pero si existe una solución positiva, es la que debe tomarse.

Uno de los factores más importantes que debemos considerar, es que el resultado (2) no depende de la topología de dispersión de las semillas (Figura 1). Es decir, el equilibrio  $x$  es independiente del patrón de dispersión. Ahora bien, parece existir un pequeño problema: estamos asumiendo que las semillas pueden ser ubicadas en cualquier punto del látice, ya que el resultado del modelo de urnas que estamos aplicando requiere una colocación de las canicas al azar, y esto claramente es imposible, ya que un sitio ocupado no puede hacer llegar sus semillas a cualquier lugar del látice, entonces, ¿de donde obtenemos la libertad de usar este resultado?. La explicación es sencilla: imagine que todos los sitios ocupados sobrevivientes a la siguiente generación,  $Mx\gamma$ , lanzan cada uno su semilla al mismo tiempo y estas quedan suspendidas en el aire unos segundos: es claro que cada semilla solo podrá caer en alguno de los sitios cerca del sitio original, es decir, del sitio que la lanzó al aire, pero, esto es solo una abstracción, ya que si intercambia al azar la posición de cualquier par de semillas que están “flotando”, es equivalente a conceder que cualquier semilla puede caer en cualquier lugar, no necesariamente cerca del sitio donde se originaron, y esto puede hacerse con todas las semillas que están “flotando”, así, podemos asumir que la “nube” de semillas suspendidas en el aire producirá un efecto al caer similar a una colocación al azar.

Este truco de imaginar una “nube” de semillas flotando y cayendo simultáneamente en el látice, implica que el resultado se mantiene también si agregamos una distribución probabilística a la distancia que puede viajar una semilla, es decir, sin importar cual sea la forma de dispersión empleada (Figura 1) o una posible distribución probabilística a la distancia que la semilla puede viajar (Figura 2), el resultado (2) se mantiene como el equilibrio.

## Resultado para dos especies en competencia por el espacio

Los resultados de los modelos de urnas se pueden extender a dos especies en competencia. En este caso, necesitamos definir qué pasa si dos semillas de especie diferente ocupan un espacio vacío en  $(t, t + 1)$ . Aquí, definimos un parámetro  $\phi$  donde  $\phi$  es la probabilidad de que el sitio sea colonizado por la especie 1, es decir, la probabilidad de que el sitio sea colonizado por la especie 2 es  $1 - \phi$ . La competencia de dos especies por espacio ha sido modelada extensivamente. Para más detalles, ver Durrett y Levin [151], Bolker and Pacala [152]. Sean  $x_1$  y  $x_2$  los respectivos equilibrios de las especies 1 y 2. Defina

$$f(x_1, \gamma) = 1 - e^{-x_1\gamma},$$

y

$$\theta = 1 - x_1\gamma_1 - x_2\gamma_2.$$

Entonces el equilibrio cumple con:

$$\begin{aligned} x_1(1 - \gamma_1) &= f(x_1, \gamma_1)\theta[1 - f(x_2, \gamma_2)\theta\phi], \\ x_2(1 - \gamma_2) &= f(x_2, \gamma_2)\theta[1 - f(x_1, \gamma_1)\theta(1 - \phi)]. \end{aligned}$$

(Para detalles de la demostración, vea el Apéndice).

Usando  $\gamma_1 = 0,75$  and  $\gamma_2 = 0,752$ , con  $\phi = 0,62$ , el equilibrio es  $x_1 = 0,61$  y  $x_2 = 0,14$  Una simulación estocástica de este proceso de ocupación durante  $1 \times 10^4$  unidades de tiempo se muestra en la Figura 3. Si cambiamos  $\phi$  a 0,6 la especie 2 se extingue. En estas simulaciones se usó el modelo Moore de dispersión con  $k = 3$ .

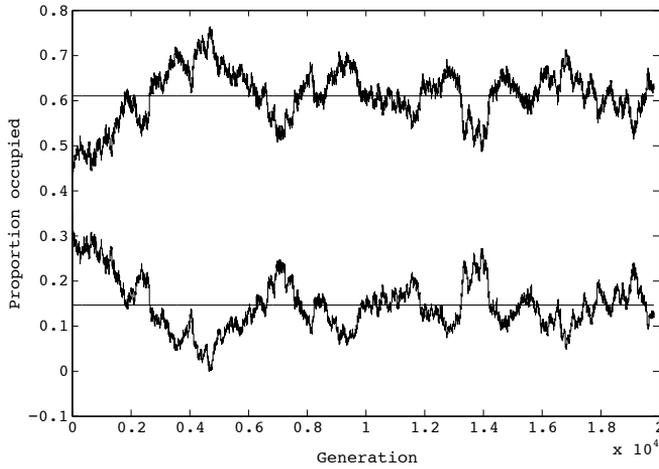


Figura 14.3: Evolución del proceso de ocupación de dos especies con  $\gamma_1 = 0,75$  (abajo) y  $\gamma_2 = 0,752$  (arriba) con  $\phi = 0,62$ . Las semillas se dispersaron usando  $k = 3$  con el modelo de Moore. Las líneas representan el equilibrio calculado.

## Discusión

Los modelos de urnas son muy versátiles. Resultados básicos de estos modelos pueden utilizarse para modelar la dispersión de una o más especies en un látice. Aunque es verdad que los resultados requieren soluciones numéricas para encontrar el equilibrio, también es cierto que su mecánica es muy simple lo que los hace accesibles a investigadores cuya área de especialidad no son las matemáticas.

## Apéndice

Sea  $M$  el número total de sitios disponible. Sean  $x_1$  y  $x_2$  la fracción de sitios ocupados en el equilibrio por cada especie. Sea  $\gamma_1$  y  $\gamma_2$  las respectivas probabilidades de sobrevivencia y  $\phi$  la probabilidad de que la especie 1 “derrote” a la especie 2 cuando las dos ocupan simultáneamente un sitio vacío. Antes de la reproducción, ocurren las muertes en cada especie y la fracción de sitios ocupados es ahora  $x_1\gamma_1$  y  $x_2\gamma_2$ , esto implica que los la esperanza de la fracción de nuevos sitios ocupados debe igualar  $x_1(1 - \gamma_1)$  y  $x_2(1 - \gamma_2)$  para cada especie.

Sea  $\alpha_1$  la fracción de sitios vacíos que recibirá una semilla de la especie 1. Sea  $\alpha_2$  el equivalente para la especie 2. La fracción de nuevos sitios ocupados por la especie 1 es

$$\alpha_1 - \alpha_1\alpha_2 + \alpha_1\alpha_2\phi = \alpha_1((1 - \alpha_2) + \alpha_2\phi). \quad (14.3)$$

Ahora, la probabilidad de que la semilla caerá en un sitio vacío es  $\theta = 1 - x_1\gamma_1 - x_2\gamma_2$ . Usando (1) con  $b = Mx_1\gamma_1$  y  $N = M$  puede verse que los  $Mx_1\gamma_1$  sobrevivientes deben producir el mismo número de semillas que caerán en una fracción

$$f(x_1, \gamma_1) = 1 - e^{-x_1\gamma_1},$$

del total de sitios en el látice. Muchos de estos sitios están ocupados ya por individuos de la especie 1 y 2 en la unidad de tiempo anterior. De esta fracción, una fracción  $\theta$  caerán en un sitio vacío, así, llegamos a una expresión para la fracción de sitios vacíos que recibirán

una semilla de la especie 1

$$\alpha_1 = f(x_1, \gamma_1)\theta. \quad (14.4)$$

Podemos obtener  $\alpha_2$  usando un argumento similar. Combinando estos resultados con (14.3) llegamos a las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned} x_1(1 - \gamma_1) &= \alpha_1((1 - \alpha_2) + \alpha_2\phi), \\ x_2(1 - \gamma_2) &= \alpha_2((1 - \alpha_1) + \alpha_1(1 - \phi)), \end{aligned}$$

que después de simplificarse resultan en (11) y (12).

## Capítulo 15

# La dinámica de un virus dentro del huésped

La epidemiología tradicionalmente describe la propagación de enfermedades infecciosas a nivel poblacional [8, 9]. En este capítulo nos enfocamos brevemente en la dinámica de virus en un distinto nivel: a nivel del sistema del individuo que está infectado por alguna enfermedad infecciosa. Aquí describimos como el virus se transmite de célula a célula. Mucha investigación se ha generado para descubrir las leyes que gobiernan la propagación de agentes infecciosos, su interacción con el sistema inmune y su respuesta a algún tratamiento específico.

El sistema de inmunidad adquirida se compone de células y procesos altamente especializados que eliminan o evitan las amenazas de patógenos. Se cree que apareció con los primeros vertebrados. El sistema inmunitario adaptativo o específico es activado por el sistema inmunitario innato, no específico, ya que una vez que los antígenos hayan atravesado el sistema de inmunidad innata quedará por activarse el sistema de inmunidad adaptativa. El sistema inmunitario innato, en cambio, es el principal sistema de defensa contra los patógenos en casi todo el resto de seres vivos.

La respuesta inmune adaptativa proporciona al sistema inmunitario vertebrado la capacidad de reconocer y recordar patógenos específicos generando inmunidad y ofreciendo respuestas más potentes cada vez que el patógeno es reencontrado. Es una inmunidad adaptativa para que el sistema inmunitario del cuerpo esté preparado para amenazas futuras. El sistema es altamente adaptable gracias a la hipermutación somática (un proceso de mutaciones somáticas aceleradas) y la recombinación V(D)J (una recombinación genética irreversible de segmentos de genes de los receptores de antígeno). Este mecanismo permite que un número reducido de genes produzca una inmensa cantidad de receptores de antígeno diferentes, que entonces son expresados de manera única a cada linfocito individual. Como la recombinación genética comporta un cambio irreversible en el ADN de cada célula, toda la descendencia de esta célula heredará los genes que codifican la misma especificidad de receptores, incluyendo los linfocitos B de memoria y los linfocitos T de memoria, que son la clave de la inmunidad específica permanente.

## Un modelo para entender la dinámica del virus dentro del huésped

El modelo básico [153] para la dinámica de virus tiene tres variables: los tamaños de poblaciones de células no infectadas,  $x$ , células infectadas,  $y$ , y partículas del virus libres,  $v$ , en el sistema.

Las partículas de virus libres en el sistema infectan células no infectadas a una tasa proporcional al producto de sus abundancias  $\beta xv$ . La tasa constante,  $\beta$ , describe la eficacia de este proceso, incluyendo la tasa a la que las partículas de virus encuentran células no infecta-

das y la probabilidad de que una infección exitosa ocurra. Las células infectadas producen partículas de virus libres a una tasa que es proporcional a sus abundancias,  $ky$ . Las células infectadas mueren a una tasa  $ay$ , y las partículas de virus se remueven del sistema a una tasa  $uv$ . Por lo tanto, el tiempo promedio de vida de una célula infectada es  $1/a$ , mientras que el tiempo promedio de vida de una partícula de virus es  $1/u$ . La cantidad total de partículas de virus producidas por una célula infectada se le llama “burst size” y está dado por  $k/a$ . En adición a la dinámica que describe la infección de un virus, tenemos que especificar la dinámica de la población de células no infectadas. Una suposición simple es que las células no infectadas son producidas a una tasa constante,  $\lambda$ , y mueren a una tasa  $dx$ . El tiempo promedio de vida de una célula no infectada es por lo tanto  $1/d$ . En ausencia de infección, la dinámica de células está dada por la ecuación diferencial lineal  $\dot{x} = \lambda - dx$  y la abundancia de células no infectadas convergen al equilibrio  $\lambda/d$ .

Al combinar la dinámica de virus y células dentro del huésped se obtiene el model básico de la dinámica de virus (Figura 1).

Este model esta dado por el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv, \\ \dot{y} &= \beta xv - ay, \\ \dot{v} &= ky - uv. \end{aligned} \tag{15.1}$$

Parámetro	Descripción
$\lambda$	taza a la que las células no infetadas son producidas
$d$	taza de muerte de células no infectadas
$\beta$	taza a la que las partículas de virus libres infectan células no infetadas
$k$	taza a la que las células infectadas producen partículas de virus
$a$	taza de muérte de células infectadas
$u$	taza a la que las partículas de virus se remueven

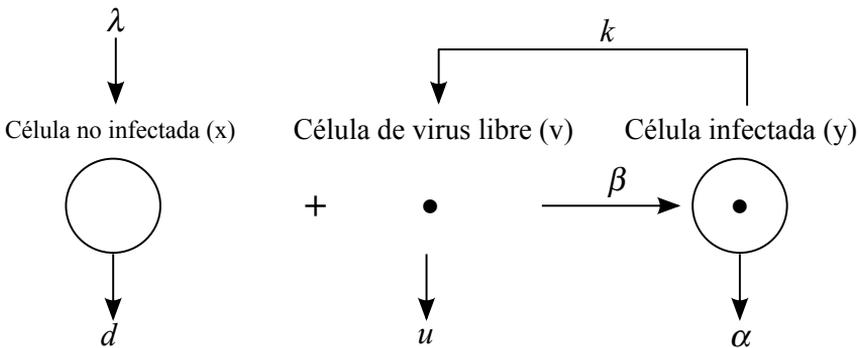


Figura 15.1: Un modelo para la dinámica de virus a nivel huésped.

### El número reproductivo básico, $R_0$

El número básico reproductivo es el número de células infectadas generadas a partir de una célula infectada cuando todas las células están no infetadas en el sistema.

La tasa a la que una célula infectada genera nuevas células infectadas está dado por  $\beta kx/u$ . Si todas las células están no infectadas, entonces  $x = \lambda/d$ . Puesto que el tiempo promedio de vida de una célula no infectada es  $1/a$ , obtenemos que

$$R_0 = \frac{\beta k \lambda}{a d u}.$$

Si  $R_0 < 1$ , entonces el virus no podrá propagarse; si  $R_0 > 1$ , entonces tenemos un equilibrio positivo de partículas de virus y de células infectadas.

## Equilibrios

Cuando  $R_0 > 1$ , el equilibrio de abundancia de células no infectadas, infectadas, y de partículas de virus está dado por:

$$\begin{aligned} x^* &= \frac{a u}{\beta k} = \frac{x_0}{R_0}, \\ y^* &= (R_0 - 1) \frac{d u}{\beta k}, \\ v^* &= (R_0 - 1) \frac{d}{\beta}. \end{aligned} \quad (15.2)$$

## Simulaciones

A continuación se muestran algunas simulaciones del modelo de la dinámica de virus a nivel huésped. Las simulaciones fueron generadas en MATLAB al variar los parámetros del modelo:  $\beta$ ,  $k$ , y  $u$  (ver Tabla 1 para recordar su descripción e importancia biológica).

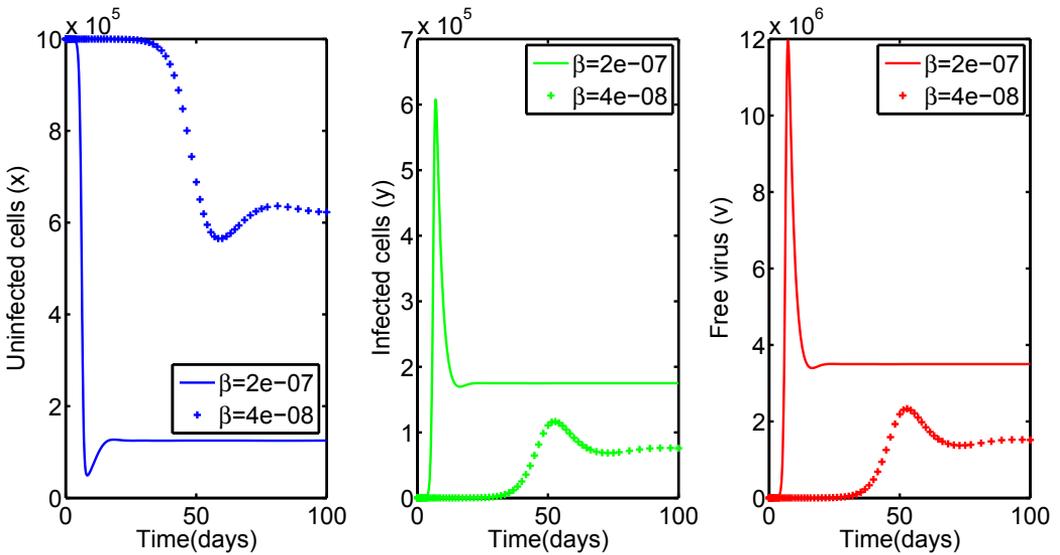


Figura 15.2: El papel que juega  $\beta$  (infectividad viral) en el modelo

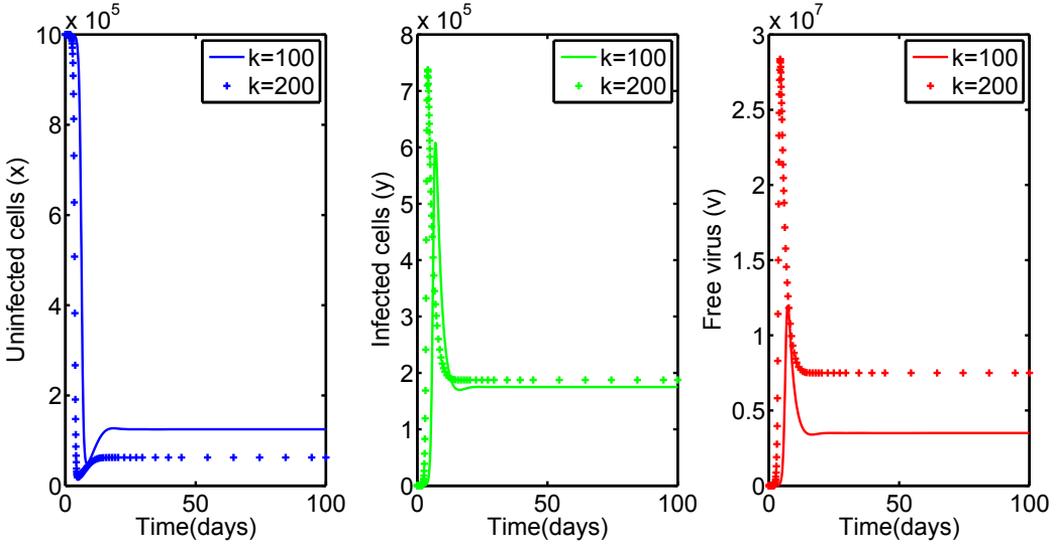


Figura 15.3: El papel que juega  $k$  (el “tamaño de explosión”) en el modelo

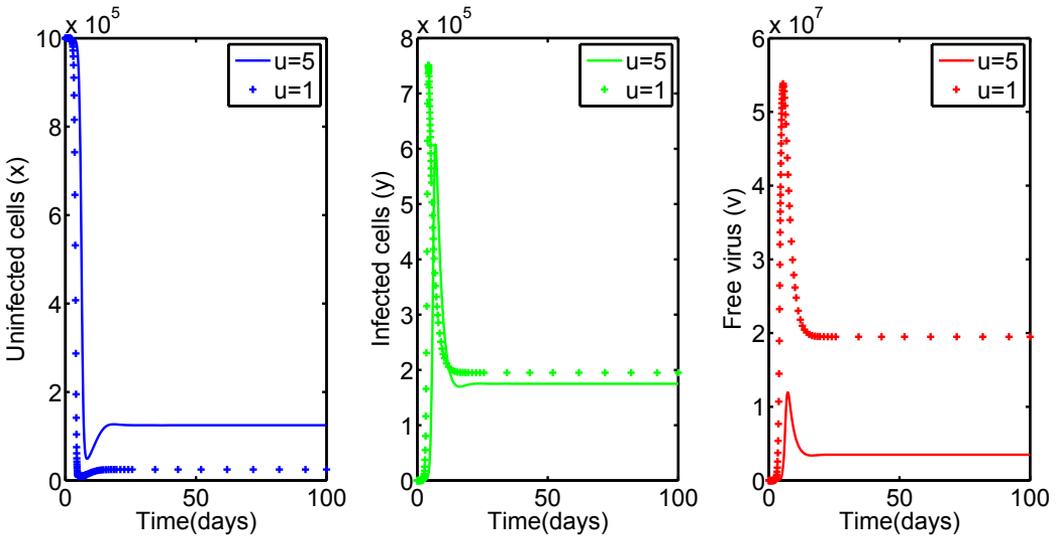


Figura 15.4: El papel que juega  $u$  (la eliminación viral) en el modelo.

## Capítulo 16

# La importancia de la Pedagogía Matemática en el Modelaje Matemático

### Las matemáticas no tienen sentido

Algunos de los resultados más decepcionantes en las Matemáticas educativas fueron publicadas por Reusser [154], quien analizó las respuestas que 97 estudiantes estadounidenses de primer y segundo grado de primaria dieron a preguntas que no tienen sentido alguno, por ejemplo

“There are 26 sheep and 10 goats on a ship. How old is the captain?” “There are 125 sheep and 5 dogs in a flock. How old is the shepherd?”

1

De los 97 estudiantes encuestados, 76 proporcionaron soluciones numéricas a estas preguntas utilizando operaciones apropiadas que resultaran en soluciones congruentes con el contexto de las preguntas. En la primera, la suma de las dos cantidades resulta en la solución más congruente; mientras que en la segunda esta solución resulta de la división de las dos cantidades proporcionadas.

Desafortunadamente, los estudiantes de matemáticas llegan a sentir que es necesario proporcionar respuestas a todas las preguntas, aún cuando estas no tienen sentido. Una de las razones principales es que los estudiantes rápidamente aprenden en sus clases de Matemáticas que todas las preguntas tienen respuestas, y que estas deben de ser obtenidas mediante el razonamiento analítico implementando herramientas matemáticas. Tristemente, este razonamiento es adquirido desde el primer día de estudios, y las matemáticas se convierten en algo que tiene que ser calculado numéricamente en vez de algo que tiene que ser conceptualizado y entendido.

La histórica inclusión de ejercicios de “modelaje matemático” en los libros de texto que no requieren conceptualización alguna suelen convertirse en tareas hostiles para los estudiantes. Muchos de estos ejemplos se basan en crear procesos intensos en computación sin que estos tengan sentido. Jo Boaler [155, p. 52], usa el término “pseudocontexto” para referirse a estas tareas, dando bastantes ejemplos como el siguiente

A restaurant charges \$2,50 for  $\frac{1}{8}$  of a quiche. How much does the whole quiche cost?

2

---

1

“Si tienes 26 ovejas y 10 chivos en una embarcación, ¿cuántos años tiene el capitán?”

“Si tienes 125 ovejas y 5 perros en un rebaño, ¿cuántos años tiene el pastor?”

<sup>2</sup> Everybody knows that people work together at a different pace than when they work along, that food sold in bulk such as a whole quiche is usually sold at a different rate than individual slices, and that if extra people turn up at a party more pizza is ordered or people go without slices – but none of this matters in Mathland. [155, p. 52]

<sup>3</sup> Si los estudiantes tuvieran que razonar el problema del pastel en el contexto de la vida real, basado en la experiencia de comprar un pastel, esta tarea no tiene una respuesta tal como la del problema del capitán [154]. El problema del pastel tiene solamente una respuesta, inducida por las normas establecidas en el salón. Como esta es una pregunta realizada en un contexto matemático y toda pregunta en este contexto tiene una solución, entonces la suposición, incorrecta, de que el precio del pastel es la suma de los precios de cada rebanada tiende a ser asumida. Esta misma suposición que ayuda a encontrar una “solución” al problema del pastel es lo que lleva a la mayoría de estudiantes a contestar la pregunta del capitán de una forma incorrecta.

## Modelaje Matemático, ¿qué es y por qué?

Mucha gente ha intentado explicar qué es el modelaje matemático. La mayoría lo describen como un tipo de interacción, mapeo, o transición entre el mundo real y el mundo de las Matemáticas (véase [156] por ejemplo). Estos intentos de explicar el modelaje matemático siempre terminan siendo un poco confusos. Entonces la pregunta es: ¿cómo distinguir un buen mapeo de uno malo?

Smith, Haarer y Confrey tomaron un enfoque distinto [157]. En vez de intentar describir qué es el modelaje matemático, ellos buscaron la manera de describir el *por qué alguien lo utilizaría*. Esto termina siendo un enfoque útil, porque, una vez establecidos los valores que describen el propósito de un modelo, si este modelo satisface dichos valores, podemos concluir que el es un buen modelo.

Smith, Haarer y Confrey [157] identificaron que el concepto erróneo más grande en el modelaje matemático es pensar que el propósito principal este, es describir y predecir. De esta manera, los mejores modelos serían aquellos con las mejores predicciones. Claramente, esta es una perspectiva errónea, ya que limita la manera en que los estudiantes se desenvuelven en esta actividad, además porque un modelo no puede recrear la realidad completamente. Basados en estudios científicos, los investigadores establecieron una guía para utilizar modelos matemáticos con un enfoque científico:

1. Modelo como “caricatura” de un sistema en el que se estudia principalmente la dinámica.
2. Modelo como “experimento”, esta es una manera para generar evidencia de la viabilidad de una idea o mecanismo mediante la acumulación de resultados de múltiples modelos.
3. Modelo “principal”, donde los resultados matemáticos pueden eliminar posibles comportamientos (cuando el mecanismo es conocido) o posibles mecanismos (cuando el comportamiento es conocido).
4. Modelo “empírico”, donde el modelo sugiere los datos empíricos necesarios para estudiar y analizar a fondo el problema científico.
5. Modelo “dialéctico”, donde la combinación de los resultados del modelo y el conocimiento de los investigadores es usado para la generación de nuevos resultados científicos.

El propósito principal de todos estos modelos no es el de predecir o el de encontrar una solución al problema, sino la exploración que nos ayude a comprender la manera en la que el modelo se comporta. Más allá de una simple predicción, los modelos nos ayudan a

---

Si un restaurante cobra \$2,50 por  $\frac{1}{8}$  de un pastel, ¿cuánto cuesta el pastel completo?

Como todos sabemos, una persona trabaja a un paso diferente cuando esta sola que cuando esta en un equipo, de la misma forma, la comida tiene diferentes precios cuando esta se vende por pieza o por mayoreo. En una fiesta, si extra invitados atienden la fiesta, más pizza tiene que ser ordenada o algunas personas se quedarán sin comer – pero al parecer esto no importa en la tierra de las Matemáticas [155, p. 52].

crear teorías, generar hipótesis, comprobar o rechazar teorías y sugerir nuevas avenidas de exploración.

Por ejemplo, si condieramos el caso de Resnick [158] [158, p. 68–74], en donde describe como dos estudiantes de bachillerato, Ari y Fadhil, mientras trabajaban en el programa StarLogo con enfoque en modelaje de agentes y cursaban la clase de manejo, desarrollaron la idea de comprender a fondo las causas del congestionamiento vial. Usando StarLogo, Ari y Fadhil desarrollaron varias simulaciones de choferes en autopistas y exploraron sus comportamientos que a su vez podrian contribuir o eliminar el congestionamiento vial. A pesar de que Ari y Fadhil no lograron simular satisfactoriamente los congestionamientos viales, ellos descubrieron comportamientos como que el congestionamiento vial se mueve en olas en dirección opuesta al trafico vehicular y, que el echo que todos los vehículos comiencen con la misma velocidad inicial no ayuda en la prevención del congestionamiento vial, por lo menos mientras estos no mantengan distancias similares entre si.

La historia de Ari y Fadhil es muy diferente al ejemplo del pastel. Primero, su tarea era la de investigar sus curiosidades en vez de resolver un problema que alguien les asignó. Segundo, ellos no estaban buscando una solución que fuera avalada por un profesor, ellos solo buscaban comprender y satisfacer sus curiosidades acerca del congestionamiento vial. En otras palabras, tenemos a dos estudiantes de bachillerato investigando un problema de la vida real utilizando herramientas matematicas sin ninguna respuesta disponible. Ari y fadhil estaban realizando investigación científica, algo que los problemas como el del pastel no lo lograrán jamás.

*La lección:* las metas del modelaje deben de enfocarse en la comprensión de comportamientos, no en la búsqueda de una respuesta. Por consiguiente, las preguntas deben de ser abiertas y de preferencia creadas por el estudiante.

## Tensión entre las Matemáticas escolares y el modelaje matemático

Problemas como el del pastel son generalmente utilizados porque los maetros tratan de cubrir un tema particular. En este caso, el problema es profundizar en el estudio de las proporciones, donde la meta es que los estudiantes puedan manipular ecuaciones de proporción como

$$\frac{1}{8} = \frac{2,5}{x}.$$

La idea de enseñar proporciones es acertada, pero el problema de este método es que se está sacrificando la enseñanza de el modelaje matemático. Igualmente, la enseñanza del modelaje matemático es percibida como forzada y, que sacrifica temas particulares. En el caso de Ari y Fahil, nos damos cuenta que ellos aprendieron acerca de los patrones de tráfico y computación, pero a la vez se prepararon para la clase de cálculo, aunque esto sea difícil de apreciar.

Existen al menos tres maneras de aminorar dicha tensión. La primera es aceptar la importancia de la invención de la computadora, a lo que llama Strogatz [159] “la tercera manera de hacer ciencia”, esta herramienta otorga a los científicos la habilidad de estudiar “fenomenos que son muy grandes o muy rápidos para ser observados mediante experimentos tradicionales y, que a la vez son muy complejos para analizarlos a mano”. El invento de la computadora ha sido responsable de innumerables avances científicos en los ultimos 60 años, por lo cual es razonable que los estudiantes aprendan los métodos modernos de hacer ciencia.

La segunda es la de examinar como el aprendizaje de la programación computacional prepara a los estudiantes para la clase de cálculo. Por ejemplo, los datos de Moore [160], sugieren que los estudiantes que tomaron cursos de ciencias de la computación desarrollan una noción mas robusta acerca de la función como algo manipulable, quizá esto se deba a que el declarar y manipular subrutinas es una actividad cotidiana en las ciencias de la computación. Estas experiencias les pueden ayudar a comprender que las funciones pueden

ser transformables (como en la clase de precálculo) u operables (como en el caso del operador de la derivada).

La tercera consiste en examinar como se puede incorporar el modelaje matemático en el currículo escolar. Es mejor enfocarse en ambas metas complementándose así mismo en vez de competir.

## Aprendizaje por experiencias

Lo que sabemos del trabajo de investigadores en educación como Piaget [161] y Cooper [162], es que los estudiantes aprenden de sus acciones y experiencias. Cuando esto es ignorado, los estudiantes terminan aprendiendo técnicas que les suelen perjudicar y que terminan siendo difícil de cambiar.

En el ejemplo del capitán, de Reusser [154], los estudiantes aprendieron a resolver problemas, basados en su experiencia que todas las soluciones son el resultado de alguna operación con los valores presentados. Como los números 26 y 10 están relativamente cerca y la suma nos resulta un número que produce una edad adecuada, pareciera que el resultado de la suma debe ser una respuesta correcta. Los números 125 y 5 están relativamente distantes, por lo tanto aparentemente la mejor respuesta es producida por una división.

Un ejemplo más ilustrativo viene de Paul Cobb via Shoenfeld [156]. Cobb preguntó en varias escuelas primarias preguntas como:

$$9 - \square = 6,$$

$$\square - 5 = 7,$$

$$8 = \square - 3.$$

La mayoría contestaron satisfactoriamente pero Cobb notó que en un salón los estudiantes contestaron de una manera consistente: 3,2, y 5. Contestando correctamente tan solo el primer problema. Las hojas de trabajo de ese salón poseían una propiedad peculiar, todos los problemas tenían la caja vacía en el centro

$$9 - \square = 6,$$

$$7 - \square = 5,$$

$$8 - \square = 3.$$

Lo que los estudiantes habían aprendido de estas hojas de trabajo es que los problemas de sustracción siempre involucran los mismos pasos. Para ellos, la sustracción consiste en restar el numero mas pequeño del mas grande, y eso es lo que intentaron en los problemas de Cobb.

No es difícil encontrar estos tipos de problemas en la literatura de la matemática educativa. Leinhardt, Zaslavsky, y Stein [163] se percataron que cuando los estudiantes hacen graficas, ellos solo conectan los puntos ignorando las propiedades de estos, porque a muy temprana edad esto era lo que se les requería y es lo que ellos pensaban que era graficar. Hitt y Planchart [164] nos cuentan la historia del estudiante que piensa que las graficas no continuas no son funciones, solo porque todas las funciones que ha estudiado son continuas.

Tall y Vinner [165] nos dan las diferencias entre la definición conceptual y la imagen conceptual. Una definición conceptual sería la descripción verbal que delinea la aplicación de la palabra, mientras la imagen conceptual está compuesta de las experiencias, representaciones visuales, etc. que se nos vienen a la mente, o están asociadas con una palabra particular.

Para las Matemáticas, las definiciones son una parte fundamental, pero su uso requiere de ciertas habilidades adquiridas, entre ellas la imagen conceptual. Por ejemplo, es muy difícil definir lo que es un “perro”, de una manera que incluye casos raros como perros con 3 patas o perros calvos y excluye animales similares como los gatos y los zorros. A pesar

que es difícil definir lo que es un perro, un niño no tiene ningún problema identificando uno, aunque este tenga solo 3 patas.

Esto nos indica que, a pesar que los estudiantes se memorizen y puedan recitar la definición de una función, esto no es lo que usan para juzgar qué es una función [166]. En lugar de usar la definición conceptual, los estudiantes utilizan sus experiencias personales de graficar curvas suaves con un lápiz [164], conectar los puntos [163]; considerar una ecuación simple que tenga una expresión fácil en la parte izquierda con términos complejos que involucran paréntesis y tal vez una  $x$  en la parte derecha [166].

## ¿Cuáles son las experiencias que importan para aprender el modelaje matemático?

Entonces, si los estudiantes aprenden de sus experiencias en vez de las definiciones, la manera mas eficiente de enseñar es creando buenas experiencias. El primer paso es identificar qué es importante y el segundo es encontrar o amoldar experiencias.

### *Calculativo contra cuantitativo*

Thompson [167] describe la diferencia entre la orientación calculativa y cuantitativa. La orientación calculativa se trata de manipular símbolos para obtener una respuesta. La orientación cuantitativa intenta comprender la situación y sus suposiciones, para determinar que cálculos son necesarios. Thompson nos ayuda a diferenciar las dos mediante el siguiente ejemplo.

I walk from home to school in 30 minutes, and my brother takes 40 minutes. My brother left 6 minutes before I did. In how many minutes will I overtake him?

4

Una manera de resolver el problema es mediante la ecuación  $(6+t)\frac{d}{40} = t\frac{d}{30}$ , y resolver para  $t$ . Este enfoque se basa en utilizar las reglas del Algebra y por eso el contexto del problema solo aplica al principio y al final del proceso.

El método cuantitativo mantiene el contexto del problema durante el proceso completo. Thompson nos presenta el próximo ejemplo para describir este método [167].

1. Imagina a mi hermano y yo caminando, lo que importa es la distancia entre los dos y qué tan rápido esta se acerca a cero.
2. La distancia entre los dos se acorta y la tasa de reducción es la diferencia entre las velocidades en que los dos caminan.
3. Si a mi me toma  $\frac{3}{4}$  del tiempo que le toma a mi hermano caminar la misma distancia, entonces yo camino a una velocidad de  $\frac{4}{3}$  comparada con la de mi hermano.
4. Como yo camino a una velocidad  $\frac{4}{3}$  comparada con la de mi hermano, la diferencia de nuestras velocidades es  $\frac{1}{3}$  de la velocidad de mi hermano.
5. La distancia entre los dos se reduce con una tasa de  $\frac{1}{3}$  la velocidad de mi hermano y, entonces, el tiempo que me toma para que esta distancia sea cero, es tres veces lo que le tomo a mi hermano caminar esta distancia.
6. Entonces alcanzaría a mi hermano en 18 minutos.

4

---

Si me toma 30 minutos para caminar de mi casa a la escuela y a mi hermano le toma 40 minutos. Dado que mi hermano salio 6 minutos mas temprano que yo, ¿en cuanto tiempo lo alcanzaré?

Nótese que solamente se muestra el razonamiento pero el método cuantitativo se puede convertir en algebraico, donde la manipulación de símbolos es requerida y extensa, siempre y cuando se mantenga el contexto del problema.

### *Ad-hoc y los primeros principios del modelaje matemático*

La distinción entre la orientación calculativa y cuantitativa es similar a la distinción entre ad-hoc y los primeros principios del modelaje matemático descrita por Castillo-Chavez en [157]. Usando un ejemplo de Smith, Haarer y Confrey [157], considera el término de acción masiva en un modelo epidémico. Un método calculativo o modelo ad-hoc, es pensar que el término de acción masiva se refiere a un término de interacción que produce un resultado deseado. El método cuantitativo o modelo de primer principio, es considerar que el término de acción masiva describe una mezcla probabilística uniforme que raramente ocurre en un población real.

### *Lineal contra no lineal*

Thompson [168], nos cuenta la historia de una maestra de matemáticas, que en este libro la llamaremos Sandra. “Sandra” estaba enseñando a sus estudiantes a encontrar la ecuación de una línea usando dos puntos, cuando de pronto se confundió y lo siguiente aconteció

1. S: (Grafica los puntos (3,1) y (7,4) en un plano cartesiano en el pizarrón.) Ahora vamos a trabajar en algo un poco diferente, ahora tenemos dos puntos y la meta es encontrar la ecuación de la línea que los conecta. ¿Alguien tiene una idea de como hacer esto?
2. (Silencio)
3. Bien, fíjense que esta línea se mueve 4 unidades a la derecha y 3 unidades para arriba (dibuja los segmentos). ¡Entonces, si seguimos este comportamiento hasta que  $x$  sea 0 podemos encontrar la ordenada al origen! Entonces, si movemos 4 unidades a la izquierda (traza el segmento en el pizarrón de (3,1) hasta (-1,1))
4. S: (long pause) Esto lo terminamos mañana. (Pausa) Aquí tienen esta hoja de trabajo, solamente enfoquense en los problemas con un punto.

La dificultad de Sandra se originó por el significado de la pendiente de magnitud  $\frac{3}{4}$  y, utilizar los segmentos de 4 en relación a la  $x$  y segmentos de 3 para la  $y$ . Al momento que se percató que la ordenada al origen no es un número entero y que este proceso no resultara en la solución, la profesora Sandra lo abandona.

La solución para el problema de Sandra está basada una definición más sofisticada para la pendiente: “una pendiente de  $\frac{3}{4}$  indica que para un cambio acumulado en un valor de  $x$ , el cambio acumulado que le corresponde a  $y$  es de  $\frac{3}{4}$  el valor del cambio acumulado de  $x$ . Es por eso que, si el cambio en  $x$  es de  $-3$  entonces el cambio correspondiente a  $y$  es de  $\frac{3}{4}(-3)$  y la ordenada al origen es  $1 + \frac{3}{4}(-3)$ .”

El definir la pendiente de una manera en la que el cambio correspondiente a  $y$  es proporcional para todos los valores de  $x$  es muy importante. Se puede pensar que esto también se pudo interpretar de forma que por cada unidad de  $x$ , el cambio correspondiente para  $y$  es de  $\frac{3}{4}$ , pero esto no resolvería el problema.

Consideremos el siguiente problema:

On Monday I put 65 dollars under my mattress. Every subsequent Monday morning, I slip an additional \$10 under my mattress. Sketch a quick graph of what my “mattress fund” looks like over the first four weeks.

5

La solución correcta es la función escalón, ya que la cantidad debajo del colchón solo cambia los lunes. Esta pregunta la he utilizado al principio de todas mis clases, el año pasado solo 4 de 178 estudiantes lograron trazar una gráfica apropiada, 150 trazaron una línea continua y los demás por lo general trazaron líneas.

Por supuesto, para los estudiantes de cálculo, habilidades como esta donde tienen que pensar en líneas y pendientes en pequeños incrementos son críticas.

La escuela tradicional también se olvida de distinguir el concepto lineal como una propiedad geométrica, ya que solo se toma como línea o curva debido a la complejidad del sistema. En la clase de sistemas dinámicos, las funciones exponenciales son aclamadas por sus propiedades lineales. El proceso de linealización de ecuaciones diferenciales aproxima el comportamiento local de la función con una exponencial, desafortunadamente las propiedades lineales de las funciones exponenciales son completamente ignoradas en las escuelas [169, 170].

### *Discreto contra Continuo*

Las dificultades que tienen los estudiantes para conectar conceptos como los del problema del colchón o los descritos por Leinhardt, Zaslavsky y Stein [163], pueden ser causadas por no distinguir entre lo continuo y lo discreto. Cuando un estudiante solo trabaja con problemas que involucran cantidades o puntos con espacios entre sí, se le hace difícil razonar que sucede entre estas cantidades o puntos [171, 169, 172]. Una posible solución es hacer que los estudiantes piensen en intervalos cada vez más pequeños, aunque nunca habrá un intervalo lo suficientemente pequeño.

La distinción entre lo continuo y lo discreto tiene un gran impacto en el comportamiento de los sistemas dinámicos. Mientras que para los sistemas discretos unidimensionales como  $P_{n+1} = rP_n(1 - P_n)$  es posible observar comportamientos caóticos, el caos es imposible en sistemas continuos de dimensión menor que tres, sin importar su complejidad. A pesar de esto, el trabajo con estudiantes nos demuestra que es muy difícil distinguir los problemas discretos de los continuos, ya que están acostumbrados a trabajar graficando puntos y conectándolos [163]. Hasta los estudiantes más exitosos prefieren los números enteros o números racionales, los cuales muestran espacios uniformes que interfieren con el desarrollo para generar conclusiones acerca de sistemas continuos [171, 169, 172].

El forzar a los estudiantes a trabajar con intervalos cada vez más pequeños, en particular es problemático cuando estos tienen problemas en distinguir entre lo que es un límite y el proceso para encontrar el límite [173, 174, 175, 176]. Por ejemplo, la mayoría de los estudiantes prefieren decir que  $0,33333\cdots$  se acerca a  $\frac{1}{3}$  [174] o es aproximadamente  $\frac{1}{3}$  [176], en vez de decir que es exactamente  $\frac{1}{3}$ . Si los estudiantes tienen dificultad para imaginar que el límite de una secuencia decimal es una fracción, ¿qué esperanza tenemos para enseñarles que el límite de una sucesión de conjuntos de puntos es un intervalo?

La solución, como en el caso de  $0,333\cdots = \frac{1}{3}$ , es enseñar la sucesión y el límite como dos temas separados. Primero enseñar la fracción  $\frac{1}{3}$  y luego su representación decimal. Claramente, esto no siempre funciona, pero es mejor que enseñarles  $0,333\cdots$  como el significado fundamental de  $\frac{1}{3}$ . En una forma similar, los estudiantes necesitan comprender la continuidad antes de ser expuestos a los límites.

Esta solución proviene de la semántica cognitiva [177]. Típicamente los humanos comprendemos ideas abstractas como la “moción ficticia” y el viaje a través del tiempo. Entonces,

5

---

Si el lunes guarde 65 dólares debajo de mi colchón y continúe guardando 10 dólares cada lunes sucesivamente, haz una gráfica que represente mi cuenta de ahorros por las primeras 4 semanas.

para comprender un comportamiento continuo tenemos que usar la noción de movimiento, que es inherentemente continua. Investigaciones con estudiantes demuestran que la moción y los gestos juegan un papel importante en el desarrollo de las imágenes conceptuales de una situación [178, 179].

Un papel crítico e importante es el papel que juega tiempo en el que se plantea una situación dinámica. El ejemplo de la ecuación logística discreta y la ecuación logística continua, ilustra la diferencia entre el razonamiento continuo y discreto del tiempo. Los comportamientos matemáticos son diferentes y los estudiantes suelen obtener conclusiones diferentes si utilizan uno u otro [171, 169, 172, 168]. Cuando los estudiantes razonan con tiempo, ellos lo pueden hacer de dos maneras: imaginar que cada cambio es completo o que el cambio está en progreso, es decir, cambiando mientras ellos imaginan la situación. El segundo es similar a la noción de flujos, que Newton utilizó para la creación del cálculo de los sistemas dinámicos [180].

Entonces, es necesario entender que el razonamiento continuo, antes que los límites, utiliza dos procesos: imaginar un cambio en el progreso y, utilizar herramientas como gestos y animaciones para ayudar en la visualización [171].

### *Determinístico contra Estocástico*

Por último, la distinción entre modelos determinísticos y estocásticos. Contrario a los modelos determinísticos, los modelos estocásticos generalmente son matemáticamente más complejos. Esto nos indica que los modelos estocásticos se prestan para la simulación y reducción en complejidad matemática pero pierden profundidad analítica.

Los procesos estocásticos son conocidos por su aplicabilidad y a la vez son responsables de ayudar estudiantes a desarrollar el razonamiento matemático requerido para la investigación utilizando el modelaje matemático [158]. Debido al alto grado de complejidad, un poco de experiencia en programación suele permitir a los estudiantes explorar sistemas complejos imposibles de analizar solo con herramientas algebraicas. Por eso la computadora y la programación les abren las puertas al modelaje matemático.

Contrario al enfoque meramente determinístico, el enfoque utilizado en las escuelas es el de reducir la complejidad matemática para que esta sea accesible. Pero por lo regular esta es reducida hasta el punto en que los problemas pierden sentido tal como el problema del pastel.

### **El papel de la investigación en las matemáticas educativas**

Por último es importante realizar que para ser un buen profesor no basta con ser un buen matemático. Un buen matemático goza de muchas ventajas [181] que le facilita la creación de problemas, ejercicios, ejemplos y contra ejemplos para demostrar un punto. Ellos pueden reaccionar al momento sólo si reconocen que tienen que reaccionar y ayudar al estudiante una vez que se identifica una dificultad. Johnson y Larsen [181] indican que el saber cuando actuar y el identificar la dificultad son dos cosas completamente diferentes. Esto quiere decir que a pesar que un matemático pueda identificar a un estudiante que tiene dificultades y que apesar que puede generar ejemplos para ayudar, no siempre puede descifrar la causa de la dificultad. El saber por qué un estudiante se comporta de cierta manera es una tarea que requiere mucho tiempo. Dentro de una aula, donde el tiempo es de esencial, no siempre es fácil encontrar el por qué un estudiante llegó a esa conclusión o realizó esa pregunta.

Esta la importancia de leer acerca de la investigación en la matemática educativa, en esta, se documentan los comportamientos estudiantiles y sus causas. Cuando un matemático es culto en la literatura de la matemática educativa, el identificar las causas de las confu-

siones de los estudiantes se convierten en el reconocimiento de patrones, en vez de armar un rompecabezas. Esto ayuda a los matemáticos a reaccionar y les permite ayudar a los estudiantes de una manera mas rápida y eficaz. Fácilmente pueden reconocer el comportamiento, identificar la causa y utilizar su conocimiento matemático para generar ejemplos o ejercicios apropiados.

## Referencias

1. Ross R.. *The prevention of malaria (2nd edition, with Addendum)*. John Murray, London. 1911.
2. Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. . A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics *Royal Society of London Proceedings Series A*. 1927;115:700–721.
3. Anderson R. M.. *Population Dynamics of infectious diseases: Theory and Application*. Chapman Hall, London 1982.
4. Brauer F., Feng Z., Castillo-Chavez C.. Discrete epidemic models *Math. Biosc. & Eng.*. 2010;7:1–15.
5. Banks H.Thomas, Davidian Marie, Samuels Jr., Sutton KarynL.. An Inverse Problem Statistical Methodology Summary in *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (Chowell Gerardo, Hyman JamesM., Bettencourt LuísM.A., Castillo-Chavez Carlos. , eds.):249–302Springer Netherlands 2009.
6. Castillo-Chavez Carlos, Yakubu Abdul-Aziz. Discrete-time S-I-S models with complex dynamics *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*. 2001;47:4753–4762.
7. Chowell G., Ammon C.E., Hengartner N.W., Hyman J.M.. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in Geneva, Switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions. *J. Theor. Biol.*. 2006;241:193–204.
8. Brauer, F. and Castillo-Chávez, C. . *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, New York 2012.
9. R.M. Anderson, May. R.M.. *Infectious Diseases of Humans*. Osford: Oxford Science Publications 1991.
10. Busenberg S., Castillo-Chavez C.. A general solution of the problem of mixing subpopulations, and its application to risk- and age- structured epidemic models for the spread of AIDS. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*. 1991;8:1–29.
11. P. Blythe S., C.Castillo-Chavez , Casella G.. Empirical Methods for the Estimation of the Mixing Probabilities for Socially Structured Populations from a Single Survey Sample. *Math. Popul.stud.*. 1992;3:199–225.
12. P. Blythe S., C.Castillo-Chavez . Affinity and Paired-Event Probability. *Math. Bioc.*. 1995;128:265–284.
13. Castillo-Chavez C. G. Rubin G., Umbauch D.. *On the Estimation Problem of Mixing/Pair Formation Matrices with Applications to Models for Sexually-Transmitted Diseases*. Berlin: Birkhauser. 1992.
14. Castillo-Chávez Carlos, Busenberg Stavros. Interaction, Pair Formation and Force of Infection Terms in Sexually Transmitted Diseases in *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology* (Castillo-Chávez Carlos. , ed.);83 of *Lecture Notes in Biomathematics*:289–300Springer Berlin Heidelberg 1989.
15. P. Blythe S., C.Castillo-Chavez . Like-With-Like Preference and Sexual Mixing Models. *Math. Bioc.*. 1989;96:221–238.
16. Castillo-Chavez Carlos, Blythe StephenP.. Mixing Framework for Social/Sexual Behavior in *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology* (Castillo-Chavez Carlos. , ed.);83 of *Lecture Notes in Biomathematics*:275–288Springer Berlin Heidelberg 1989.
17. Morin Benjamin R., Castillo-Chavez Carlos, Hsu Schmitz Shu-Fang, Mubayi Anuj, Wang Xiahong. Notes from the heterogeneous: a few observations on the implications and necessity of affinity *Journal of Biological Dynamics*. 2010;4:456–477. PMID: 22877142.
18. Schmitz Shu-Fang Hsu, Castillo-Chavez Carlos. Parameter Estimation in Non-Closed Social Networks Related to the Dynamics of Sexually-Transmitted Diseases in *Modeling the AIDS epidemic: planning, policy, and prediction* (Kaplan Edward Harris, Brandeau Margaret L. , eds.):533–560New York, NY: Raven Press 1994.
19. S. Hsu, . C. Castillo Chavez. Completion of Mixing Matrices for Nonclosed Social Networks. *Proceedings to the First World Congress of Nonlinear Analysts, Tampa*. 1996:3163–3173.
20. Brauer F. P. van den Driessche, Wu. J.. *Mathematical Epidemiology, Lecture Notes in Mathematics, Mathematical Biosciences subseries 1945*. New York: Springer 2008.
21. O. Diekmann, . J.A.P. Heesterbeek. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: Model building, analysis and interpretation*. New York: John Wiley and Sons, ltd. 2000.
22. Chowell G. C. Castillo Chavez, al. . *Model Parameters and Outbreak Control for SARS. Emerging Infectious Diseases*. N. Y.: Springer 2004.
23. M.E.J. Newman. The spread of epidemic disease on networks. *Phys. Rev. E.*. 2002;66:1–11.
24. M.E.J. Newman. The structure and function of complex networks. *SIAM Review.*. 2003;45:167–166.
25. Driessche P. & J. Watmough. . Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math. Biosc.*. 2002;180:29–48.
26. F. Brauer. Backward bifurcations in simple vaccination models. *J. Math. Anal. & Appl.*. 2002;298:418–431.
27. Dushoff Jonathan, Huang Wenzhang, Castillo-Chavez Carlos. Backwards bifurcations and catastrophe in simple models of fatal diseases *Journal of Mathematical Biology*. 1998;36:227–248.
28. Feng Z., Castillo-Chávez C.. A model for Tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.*. 2000;57:235–247.

29. Hethcote H.W.. Qualitative analysis for communicable disease models. *Math. Biosc.*. 1976;28:335–356.
30. C.M. Kribs-Zaleta, J.X. Velasco-Hernandez. A simple vaccination model with multiple endemic states. *Math. Biosc.*. 2000;164:183–201.
31. Feng Castillo-Chavez Z., Huang W.. *On the computation of  $\mathcal{R}_0$  and its role on global stability*. In *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods and Theory, Volume I*, (Castillo-Chavez, C., S. Blower, P. van den Driessche, D. Kirschner, and A.A. Yakubu, eds.). New York: Springer 2002.
32. C. Castillo-Chavez, B. Song. Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosc.Eng.*. 2004;1:361–404.
33. Sanchez F. Wang, al. . *Drinking as an epidemic—a simple mathematical model with recovery and relapse*, In: *Therapists Guide to Evidence Based Relapse Prevention*, Edited by K. Witkiewitz and G. Alan Marlatt. New York: Springer 2002.
34. Chowell G., Fenimore P. W., Castillo-Garsow M. A., Castillo-Chavez C.. SARS outbreaks in Ontario, Hong Kong and Singapore: the role of diagnosis and isolation as a control mechanism *Journal of Theoretical Biology*. 2003;224:1–8.
35. Fuks Lawniczak A. T.. Individual based Lattice Model for Spatial Spread of Epidemics. *Disc. Dyn. in Nature and Society.*. 2001;6:191–200.
36. Hincapié-Palacio D. Ospina-Giraldo J. F.. Application of Whittle’s stochastic threshold theorem to a chickenpox outbreak. *Rev. SaíŁj de PíŁjblica*. 2006;40:656–662.
37. Brauer F.. Some simple epidemic models. *Math. Biosc. and Eng.*. 2006;3:1–15.
38. Stepan Hlubinka D.. Kermack-Mackendrick epidemic model revisited. *Kybernetika*. 2007;43:395–414.
39. Stanek J.. Kermack-Mackendrick epidemic model vaccinated. *Kybernetika*. 2008;44:705–714.
40. Brauer F.. Age of infection and the final size relation. *Math. Biosc. and Eng.*. 2008;5:681–690.
41. Joshua A. E. Mark A. S.. Verified solution method for population epidemiology models with uncertainty. *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.*. 2009;19:501–512.
42. Samanta G.P. Pathak S.. Rich dynamics of an SIR epidemic model. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control.*. 2010;15:71–81.
43. J. Aracil. *Introducción a la dinámica de sistemas*. Alianza Universidad Textos. Mexico. 1986.
44. Driessche P. Wu J. (Eds.). *Mathematical Epidemiology (Lecture Notes in Mathematics / Mathematical Biosciences Subseries)*. Springer 2008.
45. Hethcote H.W., Yorke. J.A.. *Gonorrhea transmission dynamics and control*. *Lecture Notes in Biomathematics 56*. Springer-Verlag, Berlin 1984.
46. Esteva L. Vargas C.. Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical Biosciences*. 1998;150:131–151.
47. Pava E. De. Modelado Matemático de la transmisión de gripe AH1N1. *Matemáticas Enseñanza Universitaria.*. 2010;XVIII:1–10.
48. Hethcote H. W.. The mathematics of infectious diseases *SIAM Review.*. 2000;42:599–653.
49. Alzate A. De la Pava E.. Modelo Matemático del Riesgo Anual de Infección Tuberculosa en Cali. *Revista Panamericana de Salud Publica.*. 2002;11:166–171.
50. Sutton K. L. Castillo-Chavez C.. Estimation of invasive pneumococcal disease dynamics parameters and the impact of conjugate vaccination in Australia. *Math. Biosc. and Eng.*. 2008;5:175–204.
51. Lee S., Morales R., Castillo-Chavez C.. A note on the use of influenza vaccination strategies when supply is limited *Math. Biosc. & Eng.*. 2011;8:171–182.
52. Lenhart S., Workman J.. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Mathematical and Computational Biology series: Chapman & Hall, CRC 2007.
53. Soper, H. E. . Interpretation of periodicity in disease prevalence *J. Roy. Statist. Soc. Series B*. 1929;92:34–73.
54. Hethcote H.W.. *Asymptotic behavior and stability in epidemic models*, in *Mathematical Problems in Biology*, P. van den Driessche, ed., *Lecture Notes in Biomathematics 2*. Springer, Berlin 1974.
55. Burattini M.N. Lopez L.F., al. . Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.*. 1998;6:337–356.
56. Driessche P. Cooke K. L.. Analysis of an SEIRS epidemic model with two delays. *J. Math. Biology.*. 1996;35:240–260.
57. Wang W.. Global behavior of an SEIRS epidemic model with time delays. *App. Math. Letters.*. 2002;15:423–428.
58. Chen L. Meng X., H. Cheng. Two profitless delays for the SEIRS epidemic disease model with nonlinear incidence and pulse vaccination. *App. Math. and Computation.*. 2007;186:516–529.
59. Hethcote H.W., Driessche P.. Two SIS epidemiologic models with delays *J. Math. Biol.*. 2000;40:3–26.
60. Chengjian Zhang and Yuanling Niu . The stability relation between ordinary and delay-integro-differential equations *Mathematical and Computer Modelling*. 2009;49:13–19.
61. Driessche Pauline, Watmough James. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission *Mathematical biosciences*. 2002;180:29–48.

62. Berman Abraham, Plemmons Robert J joint author. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*. New York : Academic Press 1979.
63. Espinoza B., Mubayi A., Castillo Chavez C.. Modeling complexity and quantifying transmission dynamics for Ebola outbreak in west Africa tech. rep.Simon A. Levin Mathematical, Computational and Modeling Sciences Center, Arizona State UniversityArizona State University PO Box 873901 Tempe AZ 2014.
64. Lopez L.F. Coutinho F.A.B., Massad. E.. Threshold conditions for infection persistence in complex host-vectors interactions. *Biologies*. 2002;325:1073–1084.
65. Dietz K. L. Molineaux, Thomas. A.. A malaria model tested in African savanna. *Bull. World Health Org.*. 1974;50:347–357.
66. Castillo-Chavez C. Hethcote H., al. . *Cross-immunity in the dynamics of homogeneous and heterogeneous populations*. Mathematical Ecology (T. G. Hallam L. G.Gross and S. A. Levin, eds.). World Scientific Publishing Co. Singapore. 1988.
67. Castillo-Chavez C. Hethcote H., al. . Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-immunity. *J. Math. Biol.*. 1989;27:233–258.
68. J. Rojas E. & Scorza. Xenodiagnóstico con *Lutzomyia youngi* en casos venezolanos de Leishmaniasis cutánea por *Leishmania braziliensis*. *Mem. Inst. Oswaldo*. 1989;84:29–34.
69. Vaccination Kribs-Zaleta C.M. & Martcheva M.. strategies and backward bifurcation in an age-since-infection structured model. *Mathematical Biosciences*. 2002;178:317–322.
70. E. Smith. *Uncertainty analysis*. *Encyclopedia of Environmetrics*. Edited by Abdel H. El-Shaarawi and Walter W. Piegorsch ;4. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester 2002.
71. S.M. Sanchez M.A. & Blower. Uncertainty and sensitivity analysis of the basic Reproductive Rate. *Amer.J.Epidem.*. 1997;145:1127–1137.
72. S.M. Blower, H. Dowlatabadi. Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission: an HIV model, as an example. *Inter. Stat. Rev.*. 1994;2:229–243.
73. A. Saul. Zoophylaxis or zoopotentialion: the outcome of introducing animals on vector transmission is highly dependent on the mosquito mortality while searching. *Malar. J.*. 2003;2:1–18.
74. Montoya-Lerma J. Palacios R., al. . Further Evidence of Humans as Source of *Leishmania Viannia* for Sandflies. *Mem. Inst. Oswaldo*.. 1998;90:735–736.
75. Travi Montoya-Lerma J. (Edictores). *Manual de Entomología Médica para Investigadores de América Latina*. CIDEIM, Cali. 1994.
76. R. Lainson. Ecological interactions in the transmission of the Leishmaniasis. *Phil. Trans. R. Soc. Lond., B.*. 1988;321:389–404.
77. Pava E. De. *Modelación Matemática de la Participación del Humano como Reservorio de la Leishmania (Viannia) en el Pacífico de Colombia*. Tesis Doctoral. Universidad del Valle 2006.
78. Ramirez J.R. Agudelo S., al. . Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. *Clinic. Microbiol.*. 2000;38:3768–3773.
79. A.J. Sutton V.D. Hope, al. . Modelling HIV in the injecting drug user population and the male homosexual population in a developed country context *Epidemics*. 2012;4:48–56.
80. Elisabeta Vergu Jean-Louis Golmard.. A modeling approach to the impact of HIV mutations on the immune system *Computers in Biology and Medicine*.. 2005;35:1–24.
81. E. Massad F.A.B. Coutinho, al. . Modeling the impact of imperfect HIV vaccines on the incidence of the infection *Mathematical and Computer Modelling*.. 2001;34:345–351.
82. F. Nyabadza S.D. Hove-Musekwa.. Modelling the HIV/AIDS epidemic trends in South Africa: Insights from a simple mathematical model *Nonlinear Analysis: Real World Applications*.. 2011;12:2091–2104.
83. Alberto Landi Chiara Andreoni, al. . Modelling and control of HIV dynamics *Computer Methods and Programs in Biomedicine*.. 2008;89:162–168.
84. Wu Hulin Tan Wai-Yuan.. Modelling the HIV epidemic: A state-space approach *Mathematical and Computer Modelling*.. 2000;32:197–215.
85. Ram Naresh Dileep Sharma.. Modelling and analysis of the spread of AIDS epidemic with immigration of HIV infectives *Mathematical and Computer Modelling*.. 2009;49:880–892.
86. H. Vermeiren E. Van Craenenbroeck, al. . ediction of HIV-1 drug susceptibility phenotype from the viral genotype using linear regression modeling *Journal of Virological Methods*. 2007;145:47–55.
87. Lindsey Richardson Thomas Grund. Modeling the impact of supra-structural network nodes: The case of anonymous syringe sharing and HIV among people who inject drugs *Social Science Research*. 2012;41:624–636.
88. Gill T.B.. Modeling the impact of HIV/AIDS upon food security of diverse rural households in Western Kenya *Agricultural Systems*. 2010;103:265–281.
89. Myung Shin K. Sim William G. Cumberland, al. . Modeling vertical transmission of HIV: Imperfect vaccines can be of benefit *Vaccine*. 2009;27:7003–7010.
90. Castillo-Chavez C. K., A. Levin S.. *On the modeling of epidemics*. *High Performance Computing*. J. L. Delhaye and E. Gelenbe, eds. North Holland. 1989.
91. D. Greenhalgh F. Lewis. A mathematical treatment of AIDS and condom use. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*. 2001;18:225–262.

92. Anderson R. M. R. M. May G. F. Medley, Johnson. A.. A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS. *IMA. J. Math. Med. Biol.*. 1986;229–263.
93. M. Anderson R., May R. M.. Transmission dynamics of HIV infection. *Nature*. 1987;326:137–142.
94. Blythe S. P., Anderson R. M.. Distributed incubation and infectious periods in models of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV). *IMA J. Math. Med. Biol.*. 1988;5:1–19.
95. Castillo-Chavez C. Cooke K., al. . *On the role of long incubation periods in the dynamics of HIV/AIDS. Part 2: Multiple group models. In: Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology (C. Castillo-Chavez, ed.). Lecture Notes in Biomathematics 83.* Springer-Verlag, Berlin 1989.
96. Castillo-Chavez C. Cooke K., al. . Results on the dynamics for models for the sexual transmission of the human immunodeficiency virus. *Applied Math. Letters.*. 1989;2:327–331.
97. Castillo-Chavez C. Cooke K. Huang W.. The role of long incubation periods in the dynamics of HIV/AIDS. Part 1: Single population models. *J. Math. Biology.*. 1989;27:373–398.
98. B. R. Morin L. Medina-Rios, al. . Static behavioral effects on gonorrhea transmission dynamics in a MSM population *J. Theor. Biol.*. 2010;267:35–40.
99. S. Mushayabasa J.M. Tchuente, al. . Modeling gonorrhea and HIV co-interaction *Biosystems*. 2011;103:27–37.
100. A. B. Sullivan D. C. Gesink, al. . Are Neighborhood Sociocultural Factors Influencing the Spatial Pattern of Gonorrhea in North Carolina? *Annals of Epidemiology*. 2011;21:245–252.
101. T. Britton F. Liljeros. Modelling sexually transmitted infections: The effect of partnership activity and number of partners on  $\mathcal{R}_0$  *Theor. Popul. Biol.*. 2007;72:389–399.
102. Hsu Schmitz S-F. Busenberg S., C. Castillo-Chavez. On the evolution of marriage functions. *Biometrics Unit Technical Report BU-1210-M, Cornell University, Ithaca, New York*. 1993.
103. Nold A.. Heterogeneity in disease-transmission modeling. *Math. Biosci.*. 1980;52:227–240.
104. Hyman J.M., Stanley. E.A.. Using mathematical models to understand the AIDS epidemic. *Math. Biosci.*. 1988;90:415–473.
105. Hyman J.M., Stanley. E.A.. *The effect of social mixing patterns on the spread of AIDS. In Mathematical approaches to problems in resource management and epidemiology. C. Castillo-Chavez, S.A. Levin, and C. Shoemaker (eds.). Lecture Notes in Biomathematics 81.* Springer-Verlag, Berlin 1989.
106. Jacquez J.A. J. Koopman L. Sattenspiel, Perry. T.. Modelling and analyzing HIV transmission: the effect of contact patterns. *Math. Biosci.*. 1988;92:119–199.
107. Jacquez J.A. Simon C.P., J. Koopman. *Structured mixing: heterogeneous mixing by the definition of mixing groups. Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology (C. Castillo-Chavez, ed.) Lecture Notes in Biomathematics 83.* Springer-Verlag, Berlin 1989.
108. Kendall D.G.. Stochastic processes and population growth. *Roy. Statist. Soc.*. 1949;92:230–264.
109. Keyfitz N.. The mathematics of sex and marriage. *Proceedings of the Sixth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. Biology and Health.*. 1949;IV:89–108.
110. Parlett B.. *Can there be a marriage function? In (Greville, T. N. E., ed.), Population Dynamics.* Academic Press, New York London 1972.
111. Gimelfarb A.. Processes of pair formation leading to assortative mating in biological populations: encounter mating model. *The American Naturalist.*. 1988;131:865–884.
112. Gimelfarb A.. Processes of pair formation leading to assortative mating in biological populations: dynamic interaction model. *Theor. Pop. Biol.*. 1988;34:1–23.
113. Fredrickson A.G.. A mathematical theory of age structure in sexual populations: Random mating and monogamous marriage models. *Math. Biosci.*. 1971;20:117–143.
114. McFarland D. D.. Comparison of Alternative Marriage Models in *Population Dynamics (Greville Thomas Nall Eden., ed.):89–106.* Academic Press 1972.
115. Dietz K.. On the transmission dynamics of HIV. *Math. Biosci.*. 1988;90:397–414.
116. Dietz K., Hadeler K.P.. Epidemiological models for sexually transmitted diseases *Journal of Mathematical Biology*. 1988;26:1–25.
117. Castillo-Chavez C. Velasco-Hernández J. X., S. Fridman. *Modeling Contact Structures in Biology. In: Frontiers of Theoretical Biology (S. A. Levin ed.), Lecture Notes in Biomathematics 100.* Springer-Verlag. 1993.
118. Hsu Schmitz S-F.. Some theories, estimation methods and applications of marriage functions to demography and epidemiology. *Ph.D. dissertation, Cornell University, Ithaca, New York*. 1994.
119. Francis D.F. Feorino P.M., al. . Infection of chimpanzees with lymphadenopathy-associated virus. *Lancet.*. 1984;2:1276–1277.
120. Salahuddin S.Z. J.E. Groopman, al. . HTLV-III in symptom-free seronegative persons. *Lancet.*. 1984;2:1418–1420.
121. Lange J.M.A. Paul H.G. Huisman, al. . Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. *Brit. Med. J.*. 1986;293:1459–1462.
122. Cooke K. Huang W.. Stability and bifurcation for a multiple group model for the dynamics of HIV/AIDS transmission. *SIAM J. of Applied Math.*. 1992;52:835–854.

123. Webb G.F.. *Theory of Nonlinear Age-Dependent Population Dynamics*. Marcel Dekker 1985.
124. Thieme H. R., Castillo-Chavez C.. How may infection–age dependent infectivity affect the dynamics of HIV/AIDS? *SIAM J. Appl. Math.*. 1993;53:1447–1479.
125. J.K. Hale, Waltman. P.. Persistence in infinite-dimensional systems. *SIAM J. Math. Anal.*. 1989;20:388–395.
126. Soto R., Davila L., Chowell G.. A perspective on the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in Mexico *Math. Biosc. & Eng.*. 2011;8:223–238.
127. Arino J. Brauer F. et al.. A model for influenza with vaccination and antiviral treatment *J. Theor. Biol.*. 2003;253:118–130.
128. Ferguson N.M., Cumminangs D.A.T., Fraser C., Cajika J.C., Cooley P.C., Burke D.S.. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006;442:448–452.
129. Herrera-Valdez M.A., Cruz-Aponte M., Castillo-Chavez C. Multiple outbreaks for the same pandemic: Local transportation and social distancing explain the different "waves" of A-H1N1pdm cases observed in México during 2009 *Math. Biosc. & Eng.*. 2011;8:21–48.
130. Nuño M., Chowell G., Wang X., Castillo-Chavez C.. On the role of cross-immunity and vaccines on the survival of less fit flu-strains *Theor. Pop. Biol., Elsevier*. 2007;71:20–29.
131. Qiu Z., Feng Z. Transmission dynamics of an influenza model with vaccination and antiviral treatment *Bull. Math. Biol.*. 2009;72:1–33.
132. Ríos-Soto K., Song B., Castillo-Chavez C. Epidemic spread of influenza viruses: The impact of transient populations on disease dynamics *Math. Biosc. & Eng.*. 2011;8:1–15.
133. González-Parra P., Lee S, Velazquez L., Castillo-Chavez C.. A note on the use of optimal control on a discrete time model of influenza dynamics *Math. Biosc. & Eng.*. 2011;8:183–197.
134. Lee S., Chowell G., Castillo-Chavez C.. Optimal control for pandemic influenza: the role of limited antiviral treatment and isolation *J.Theor. Biol.*. 2010;265:136–150.
135. Prosper O., Saucedo O., Thompson D., Torres-Garcia G., Wang X., Castillo-Chavez C. Modeling control strategies for concurrent epidemics of seasonal and pandemic H1N1 influenza *Math. Biosc. & Eng.*. 2011;8:141–170.
136. Allen L.J., Burgin A.M.. Comparison of deterministic and stochastic SIS and SIR models in discrete time *Math. Biosci.* 2011;163:1–33.
137. Castillo-Chavez C., Yakubu A-A.. Discrete-time S-I-S models with simple and complex population dynamics in *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases (eds., C. Castillo-Chavez, et al.)*. 2001;125:153–163.
138. Zhou Y. Ma Z., F. Brauer. A discrete epidemic model for SARS transmission and control in China *Math. and Computer Modelling*. 2004;40:1491–1506.
139. Hwang C., Fan L.. A Discrete version of Pontryagin's maximum principle *Operations Research*. 1967;15:139–146.
140. Jung E., Lenhart S., Protopopescu V., Babbs C.F.. Optimal control theory applied to a difference equation model for cardiopulmonary resuscitation *Mathematical Models and methods in Applied Sciences*. 2005;15:1519–1531.
141. Nishiura H., Castillo-Chavez C., Safan M., Chowell G.. Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan *Eurosurveillance*. 2009;14.
142. Tuite A., Greer A. et al.. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *Can. Med. Assoc. J.*. 2010;182:131–136.
143. Nocedal J.. *Numerical Optimization*. Springer 2006.
144. Caswell Hal. *Matrix Population Models*. John Wiley & Sons, Ltd 2006.
145. Hernandez Suarez Carlos M., Rabinovich Jorge Eduardo, Medone Paula. Improving the parameterization of matrix population models for stage-frequency data *Methods in Ecology and Evolution*. 2013.
146. Johnson N., Kotz S.. *Urn models and their application: an approach to modern discrete probability theory*. New York: John Wiley and Sons 1977.
147. Johnson N., Kotz S., Kemp A.. *Univariate Discrete Distributions*. New York: John Wiley and Sons 1992.
148. Hernandez-Suarez C., Mendoza-Cano O.. Applications of occupancy urn models to epidemiology *Math. Bios. Eng.*. 2002;6:509–520.
149. Harris T.. Contact Interactions on a Lattice *Ann. Probab.*. 1974;6:969–988.
150. Hernandez-Suarez Carlos M., Hiebeler David. Modeling species dispersal with occupancy urn models *Theoretical Ecology*. 2012;5:555–565.
151. Durrett Richard, Levin Simon A. and. Stochastic Spatial Models: A User's Guide to Ecological Applications *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1994;343:329–350.
152. Bolker B., Pacala S.. Spatial Moment Equations for Plant Competition: Understanding Spatial Strategies and the Advantages of Short Dispersal *Am. Nat.*. 1999;153:575–602.
153. Nowak M. A., May Robert M.. *Virus dynamics : mathematical principles of immunology and virology*. Oxford; New York: Oxford University Press 2000.

154. Reusser Kurt. Problem solving beyond the logic of things. Textual and contextual effects on understanding and solving word problems. in *70th Annual Meeting of the American Educational Research Association*(San Francisco, CA) 1986.
155. Boaler Jo. *What's Math Got to Do with It?: Helping Children Learn to Love Their Most Hated Subject—and why It's Important for America*. New York: Penguin 2008.
156. Schoenfeld A.H.. On mathematics as sense-making: An informal attack on the unfortunate divorce of formal and informal mathematics in *Informal reasoning and instruction* (Voss J. F., Perkins D. N., Segal J. W. , eds.)ch. 16, :311–343Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum: Lawrence Erlbaum Associates 1991.
157. Smith Erick, Haarer Shawn, Confrey Jere. Seeking diversity in mathematics education: mathematical modeling in the practice of biologists and mathematicians *Science and Education*. 1997;6:441–472.
158. Resnick M.. *Santiago: A Myth of the Far Future*. Tom Doherty Associates 1992.
159. Strogatz Steven. The real scientific hero of 1953 *The New York Times*. 2003;March.
160. Moore Todd. *What calculus do students learn after calculus?* PhD thesisKansas State University-Manhattan, Kan. 2012.
161. Piaget Jean, Campell Robert L.. *Studies in reflecting abstraction*. E. Sussex [England]: Psychology Press 2001.
162. Cooper R. G.. The Role Mathematical Transformations and Practice in Mathematical Development in *Epistemological Foundations of Mathematical Experience: Recent Research in Psychology* (Steffe L P. , ed.):102 – 123Springer 1991.
163. Leinhardt G., Zaslavsky O., Stein M. K.. Functions, Graphs, and Graphing:Tasks, Learning, and Teaching. *Review of Educational Research*. 1990;60:1–64.
164. Hitt Fernando, Planchart Orlando. Graphing discrete versus continuous functions: A Case Study. in *Proceedings of the 20th Annual meeting of PME-NA*(Columbus)ERIC 1998.
165. Tall David, Vinner Schlomo. Concept image and concept definition in mathematics with particular reference to limits and continuity *Educational Studies in Mathematics*. 1981;12:151–169.
166. Thompson Patrick W. Imagery and the development of mathematical reasoning. in *Theories of learning mathematics* (Steffe L P, Greer B., Nesher P., Cobb Paul, Goldin G. , eds.)Hillsdale, NJ: Erlbaum 1996.
167. Thompson Patrick W. A theoretical model of quantity-based reasoning in arithmetic and algebra 1990.
168. Thompson Patrick W.. In the absence of meaning in *Vital directions for mathematics education research* (Leatham K. , ed.)New York: Springer 2013.
169. Castillo-Garsow Carlos William. The role of multiple modeling perspectives in students'learning of exponential growth *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)*. 2013;10:1437 – 1453.
170. Thompson Patrick W. Conceptual analysis of mathematical ideas: Some spadework at the foundation of mathematics education in *Proceedings of the Annual Meeting of the International Group for the Psychology of Mathematics Education* (Figueras O, Cortina J L, Alatorre S, Rojano T, Sepulveda A. , eds.);1(Morelia, Mexico):45–64PME 2008.
171. Castillo-Garsow Carlos William. Continuous quantitative reasoning in *Quantitative reasoning and Mathematical modeling: A driver for STEM Integrated Education and Teaching in Context. WISDOMe Monographs* (Mayes R., Bonillia R., Hatfield L. L., Belbase S. , eds.);2Laramie, WY: University of Wyoming Press 2012.
172. Castillo-Garsow Carlos William, Johnson Heather Lynn, Moore Kevin C.. Chunky and Smooth Images of Change *For the Learning of Mathematics (FLM)*. 2013;33:31–37.
173. Cottrill Jim, Dubinsky Ed, Nichols Devilyna, Schwingendorf Keith, Thomas Karen, Vidakovic Draga. Understanding the limit concept: beginning with a coordinated process schema *Journal of Mathematical Behavior*. 1996;15:167 – 192.
174. Fischbein Efraim. Tacit Models And Infinity *Educational Studies in Mathematics*. 2001;48:309 – 329.
175. Swinyard Sean. Coming to Understand the Formal Definition of Limit: Insights Gained From Engaging Students in Reinvention *Journal for Research in Mathematics Education*. 2012;43:465 – 493.
176. Yopp David A., Burroughs Elizabeth A, Lindaman Brian J. Why it is important for in-service elementary mathematics teachers to understand the equality . . . = 1 *Journal of Mathematical Behavior*. 2011;30:304 – 318.
177. Talmy Leonard. *Toward a Cognitive Semantics*;1. MIT Press 2000.
178. Radford Luis. Why do gestures matter? Sensuous cognition and the palpability of mathematical meanings *Educational Studies in Mathematics*. 2009;70:111-126.
179. Thompson Patrick W. Didactic objects and didactic models in radical constructivism in *Symbolizing and Modeling In Mathematics Education* (Gravemeijer K., Lehrer R., Oers B., Verschaffel L. , eds.)Dordrecht, The Netherlands: Kluwer 2002.
180. Edwards C. H.. The introduction of fluxions in *The historical development of Calculus*:191–194New York: Springer-Verlag 1979.
181. Johnson Estrella, Larsen S. Teacher listening: The role of knowledge of content and students *Journal of Mathematical Behavior*. 2012;31:117 – 129.



## Apéndice A

# Publicaciones elegidas del Dr. Fred Brauer y Dr. Carlos Castillo-Chávez

Los libros publicados por el Dr. Fred Brauer excluyendo aquellos publicados de manera colaborativa con otros autores son:

- Brauer Fred, Castillo-Chávez Carlos, Industrial Society, Mathematics. Applied. *Mathematical models for communicable diseases*. No. 84 in CBMS-NSF regional conference series in applied mathematics Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics 2013.
- Brauer Fred, Castillo-Chávez Carlos. *Mathematical models in population biology and epidemiology*. No. 40 in Texts in applied mathematics New York: Springer 2nd ed. 2012.
- Brauer Fred, Nohel John A.. *The qualitative theory of ordinary differential equations : an introduction*. New York, N.Y.: Dover Dover ed. 1989.
- Brauer Fred, Nohel John A.. *Introduction to differential equations with applications*. New York: Harper & Row 1986.
- Brauer Fred, Nohel John A.. *Ordinary differential equations: a first course*. University mathematics series Menlo Park, Calif.,: W. A. Benjamin 2d ed. 1973.
- Brauer Fred, Nohel John A., Schneider Hans. *Linear mathematics; an introduction to linear algebra and linear differential equations*:. University mathematics series New York,: W. A. Benjamin 1970.
- Brauer Fred, Nohel John A.. *Elementary differential equations: principles, problems, and solutions*. University mathematics series New York,: W. A. Benjamin 1968.

---

La siguiente es una lista de artículos científicos publicados por el Dr. Carlos Castillo-Chávez, que a su vez cubren la mayoría de temas presentados en esta colección de apuntes

- Sherry Towers, Oscar Patterson-Lomba, and Carlos Castillo-Chavez, *Temporal Variations in the Effective Reproduction Number of the 2014 West Africa Ebola Outbreak*, PLOS Currents Outbreaks (2014) (English).
- Irina Kareva, Benjamin Morin, and Carlos Castillo-Chavez, *Resource Consumption, Sustainability, and Cancer*, Bulletin of Mathematical Biology (2014), 1–20.
- Yun Kang and Carlos Castillo-Chavez, *Dynamics of SI models with both horizontal and vertical transmissions as well as Allee effects*., Math Biosci **248** (2014), 97–116 (English).
- C Castillo-Chavez, Z Feng, and W Huang, *Global Dynamics of a Plant-Herbivore Model with Toxin-Determined Functional Response*, SIAM Journal on Applied Mathematics **72** (2014), no. 4, 1002–1020.
- Carlos Castillo-Garsow, Carlos Castillo-Chavez, and Sherry Woodley, *A Preliminary Theoretical Analysis of a Research Experience for Undergraduates Community Model*, PRIMUS **23** (2014), no. 9, 860–880.

- Yun Kang and Carlos Castillo-Chavez, *A simple epidemiological model for populations in the wild with Allee effects and disease-modified fitness.*, Discrete and continuous dynamical systems. Series B **19** (2014), no. 1, 89–130 (English).
- Paula Andrea Gonzalez Parra, Martine Ceberio, Sunmi Lee, and Carlos Castillo-Chavez, *Optimal Control for a Discrete Time Influenza Model*, Advances in Computational Biology (Luis F. Castillo, Marco Cristancho, Gustavo Isaza, Andrés Pinzón, and Juan Manuel Corchado Rodríguez, eds.), Advances in Intelligent Systems and Computing, vol. 232, Springer International Publishing, 2014, pp. 231–237 (English).
- Charles Perrings, Carlos Castillo-Chavez, Gerardo Chowell, Peter Daszak, Eli P. Fenichel, David Finnoff, Richard D. Horan, A.Marm Kilpatrick, Ann P. Kinzig, Nicolai V. Kuminoff, Simon Levin, Benjamin Morin, Katherine F. Smith, and Michael Springborn, *Merging Economics and Epidemiology to Improve the Prediction and Management of Infectious Disease*, EcoHealth (2014), 1–12 (English).
- F. Brauer and C. Castillo-Chavez, *Linear Algebra in Mathematical Population Biology and Epidemiology, to appear in second edition of*, Handbook of linear algebra (Leslie Hogben, ed.), Discrete Mathematics and Its Applications, Chapman & Hall/CRC, 2 ed., November 2013.
- Carlos Castillo-Chavez, *Challenges and Opportunities in Mathematical and Theoretical Biology and Medicine: Foreword to Volume 2 (2013) of Biomath*, BIOMATH **2** (2013), no. 1.
- C. Castillo-Chavez and S. Lee, , Encyclopedia of Applied and Computational Mathematics (T. Engquist, Björn Chan, W. J. Cook, E. Hairer, J. Hastad, A. Iserles, H.P. Langtangen, C. Le Bris, P.L. Lions, C. Lubich, A.J. Majda, J. McLaughlin, R. M. Nieminen, J. Oden, P. Souganidis, and A. Tveito, eds.), Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, 12 2013 (English).
- Carlos Castillo-Chavez, Juan Pablo Aparicio, José Fern Gil, and o, *Roles of Host and Pathogen Mobility in Epidemic Outbreaks: Mathematical, Modeling and Epidemiological Challenges*, BIOMAT 2011, International Symposium on Mathematical and Computational Biology (Santiago, Chile) (Rubem P. Mondaini, ed.), World Scientific, 01 2013, pp. 204–220.
- Carlos Castillo-Garsow, Carlos Castillo-Chavez, and Sherry Woodley, *A Preliminary Theoretical Analysis of a Research Experience for Undergraduates Community Model*, PRIMUS **23** (2013), no. 9, 860–880.
- Nancy Hernandez-Ceron, Zhilan Feng, and Carlos Castillo-Chavez, *Discrete Epidemic Models with Arbitrary Stage Distributions and Applications to Disease Control*, **75** (2013), no. 10, 1716–1746.
- Nancy Hernandez-Ceron, Zhilan Feng, and Carlos Castillo-Chavez, *Discrete epidemic models with arbitrary stage distributions and applications to disease control*, Bulletin of Mathematical Biology (2013) (English).
- Benjamin R. Morin, Eli P. Fenichel, and Carlos Castillo-Chavez, *SIR Dynamics With Economically Driven Contact Rates*, Natural Resource Modeling (2013).
- Haiyan Wang and Carlos Castillo-Chavez, *Spreading speeds and traveling waves for non-cooperative integro-difference systems*, Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B **17** (2012), no. 6, 2243–2266 (English).
- C. Castillo-Chavez, Z. Feng, and W. Huang, *Global Dynamics of a Plant-Herbivore Model with Toxin-Determined Functional Response*, SIAM Journal on Applied Mathematics **72** (2012), no. 4, 1002–1020.
- C. Castillo-Chavez, F. Sanchez, and D. Murillo, *Change in Host Behavior and its Impact on the Transmission Dynamics of Dengue*, BIOMAT 2011 International Symposium on Mathematical and Computational Biology (Santiago, Chile) (Rubem P Mondaini, ed.), World Scientific Pub Co Inc, 03 2012, pp. 191–203.
- Carlos Castillo-Garsow, Carlos Castillo-Chavez, and Sherry Woodley, *A Preliminary Theoretical Analysis of a Research Experience for Undergraduates Community Model*, PRIMUS **23** (2012), no. 9, 860–880.

- John Glasser, Zhilan Feng, Andrew Moylan, Sara Del Valle, and Carlos Castillo-Chavez, *Mixing in age-structured population models of infectious diseases*, *Mathematical Biosciences* **235** (2012), no. 1, 1–7.
- Yun Kang and Carlos Castillo-Chavez, *Multiscale analysis of compartment models with dispersal*, *Journal of Biological Dynamics* **6** (2012), no. sup2, 50–79.
- Irina Kareva, Faina Berezovskaya, and Carlos Castillo-Chavez, *Transitional regimes as early warning signals in resource dependent competition models*, *Mathematical Biosciences* **240** (2012), no. 2, 114 – 123.
- E. Shim, Z. Feng, and C. Castillo-Chavez, *Differential impact of sickle cell trait on symptomatic and asymptomatic malaria*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **9** (2012), no. 4, 877–898.
- Hiroshi Nishiura, Gerardo Chowell, and Carlos Castillo-Chavez, *Did modeling overestimate the transmission potential of pandemic (H1N1-2009)? Sample size estimation for post-epidemic seroepidemiological studies*, *PLoS ONE* **6** (2011), no. 3, e17908–e17908 (English).
- Faina Berezovskaya, S. Wirkus, B. Song, and C. Castillo-Chavez, *Dynamics of population communities with prey migrations and Allee effects: a bifurcation approach*, *Mathematical Medicine and Biology* **28** (2011), no. 2, 129–152.
- Carlos Castillo-Chavez and Juan Pablo Aparicio, *On the Use of Mechanistic and Data-Driven Models in Population Dynamics: The Case of Tuberculosis in the Us Over That Past Two Centuries*, *BIOMAT 2010 International Symposium on Mathematical and Computational Biology (Rio de Janeiro, Brazil)* (Rubem P Mondaini, ed.), World Scientific Pub Co Inc, 07 2011, pp. 73–95.
- Carlos Castillo-Chavez and Gerardo Chowell, *A new A/H1N1 influenza virus strain. Preface*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **8** (2011), no. 1, I–Vi (English).
- Eli P. Fenichel, Carlos Castillo-Chavez, M. G. Ceddia, Gerardo Chowell, Paula A. Gonzalez Parra, Graham J. Hickling, Garth Holloway, Richard Horan, Benjamin Morin, Charles Perrings, Michael Springborn, Leticia Velazquez, and Cristina Villalobos, *Adaptive human behavior in epidemiological models*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108** (2011), no. 15, 6306–6311.
- Paula González-Parra, Sunmi Lee, Leticia Velázquez, and Carlos Castillo-Chavez, *A note on the use of optimal control on a discrete time model of influenza dynamics*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **8** (2011), no. 1, 183–197.
- M. A. Herrera-Valdez, M. Cruz-Aponte, and Carlos Castillo-Chavez, *Multiple outbreaks for the same pandemic: Local transportation and social distancing explain the different "waves" of A-H1N1pdm cases observed in México during 2009*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **8** (2011), no. 1, 21–48.
- Hai-Feng Huo, Xiaohong Wang, and Carlos Castillo-Chavez, *Dynamics of a Stage-Structured Leslie-Gower Predator-Prey Model*, *Mathematical Problems in Engineering* **2011** (2011), 1–22 (English).
- Sunmi Lee, Romarie Morales, and Carlos Castillo-Chavez, *A note on the use of influenza vaccination strategies when supply is limited*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **8** (2011), no. 1, 171–82.
- Anuj Mubayi, Priscilla Greenwood, Xiaohong Wang, Carlos Castillo-Chávez, Dennis M. Gorman, Paul Gruenewald, and Robert F. Saltz, *Types of drinkers and drinking settings: an application of a mathematical model*, *Addiction* **106** (2011), no. 4, 749–758.
- A. R. Ortiz, T. Banks, H. C. Castillo-Chavez, G. Chowell, and X. Wang, *A Deterministic Methodology for Estimation of Parameters in Dynamic Markov Chain Models*, *Journal of Biological Systems* **19** (2011), no. 1, 71–100 (English).
- Olivia Prosper, Omar Saucedo, Doria Thompson, Griselle Torres-Garcia, Xiaohong Wang, and Carlos Castillo-Chavez, *Modeling control strategies for concurrent epidemics of seasonal and pandemic H1N1 influenza*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **8** (2011), no. 1, 141–170.

- Karen R. Ríos-Soto, Baojun Song, and Carlos Castillo-Chavez, *Epidemic spread of influenza viruses: The impact of transient populations on disease dynamics*, Mathematical Biosciences and Engineering (MBE) **8** (2011), no. 1, 199–222.
- S. Lee, E. Jung, and C. Castillo-Chavez, *Optimal control intervention strategies in low- and high-risk problem drinking populations*, Socio-Economic Planning Sciences **44** (2010), no. 4, 258 – 265.
- Carlos Hernández-Suárez, Carlos Castillo-Chavez, Osval López, and Karla Hernández-Cuevas, *An application of queuing theory to SIS and SEIS epidemic models*, Mathematical Biosciences and Engineering **7** (2010), no. 4, 809–823 (English).
- Faina S Berezovskaya, Baojun Song, and Carlos Castillo-Chavez, *Role of Prey Dispersal and Refuges on Predator-Prey Dynamics*, SIAM Journal on Applied Mathematics **70** (2010), no. 6, 1821–1839 (English).
- Fred Brauer, Zhilan Feng, and Carlos Castillo-Chavez, *Discrete Epidemic Models*, Mathematical Biosciences and Engineering (MBE) **7** (2010), no. 1, 1–15.
- Karen Chow, Xiaohong Wang, R. Curtiss III, and Carlos Castillo-Chavez, *Evaluating the efficacy of antimicrobial cycling programmes and patient isolation on dual resistance in hospitals*, Journal of Biological Dynamics **5** (2010), no. 1, 27–43.
- Nicolás Crisosto, Christopher Kribs-Zaleta, Carlos Castillo-Chavez, and Stephen Wirkus, *Community Resilience in Collaborative Learning*, Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B **14** (2010), no. 1, 17–40 (English).
- Paula A Gonzalez-Parra, Leticia Velazquez, Maria C. Villalobos, and Carlos Castillo-Chavez, *Optimal control applied to a discrete influenza model*, Operations Research for Patient-centered Health Care Delivery: Proceedings of the XXXVI International ORAHS Conference : 18-23 July, 2010, Genova (Angela Testi, Elena Tanfani, Enrico Ivaldi, Giuliana Carello, Roberto Aringhieri, and Vito Fragnelli, eds.), Economy - Ricerche, Franco Angeli, 07y 2010, pp. 14–27.
- Sunmi Lee, Gerardo Chowell, and Carlos Castillo-Chávez, *Optimal control for pandemic influenza: The role of limited antiviral treatment and isolation*, Journal of Theoretical Biology **265** (2010), no. 2, 136–150.
- Benjamin R. Morin, Carlos Castillo-Chavez, Shu-Fang Hsu . F. H. Schmitz, Anuj Mubayi, and Xiahong Wang, *Notes from the heterogeneous: a few observations on the implications and necessity of affinity*, Journal of Biological Dynamics **4** (2010), no. 5, 456–477.
- Benjamin R. Morin, Liana Medina-Rios, Erika T. Camacho, and Carlos Castillo-Chavez, *Static behavioral effects on gonorrhea transmission dynamics in a MSM population*, Journal of Theoretical Biology **267** (2010), no. 1, 35–40.
- Anuj Mubayi, Carlos Castillo-Chavez, Gerardo Chowell, Christopher Kribs-Zaleta, Niyamat Ali Siddiqui, Narendra Kumar, and Pradeep Das, *Transmission dynamics and underreporting of Kala-azar in the Indian state of Bihar*, Journal of Theoretical Biology **262** (2010), no. 1, 177–185.
- Anuj Mubayi, Priscilla E. Greenwood, Carlos Castillo-Chávez, Paul J. Gruenewald, and Dennis M. Gorman, *The impact of relative residence times on the distribution of heavy drinkers in highly distinct environments*, Socio-Economic Planning Sciences **44** (2010), no. 1, 45 – 56.
- Anuj Mubayi, Christopher Kribs Zaleta, Maia Martcheva, and Carlos Castillo-Chávez, *A cost-based comparison of quarantine strategies for new emerging diseases*, Mathematical Biosciences and Engineering (MBE) **7** (2010), no. 3, 687–717.
- Hiroshi Nishiura, Gerardo Chowell, Muntaser Safan, and Carlos Castillo-Chavez, *Pros and cons of estimating the reproduction number from early epidemic growth rate of influenza A (H1N1) 2009*, Theoretical Biology and Medical Modelling **7** (2010), no. 1, 1.
- Angela Ortiz, H. Thomas Banks, Carlos Castillo-Chavez, Gerardo Chowell, and Xiaohong Wang, *A discrete events delay differential system model for transmission of Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) in hospitals*, Journal of Inverse & Ill-Posed Problems **18** (2010), no. 7, 787–821 (English).

- Karyn L. Sutton, H. T. Banks, and Carlos Castillo-Chavez, *Using inverse problem methods with surveillance data in pneumococcal vaccination*, *Mathematical and Computer Modelling* **51** (2010), no. 5-6, 369–388.
- X. Wang, Z. Feng, J. Aparicio, and C. Castillo-Chavez, *On the Dynamics Reinfection: The Case of Tuberculosis*, BIOMAT 2009, International Symposium on Mathematical and Computational Biology (Rubem P Mondaini, ed.), World Scientific, 04 2010, pp. 304–330.
- Juan Pablo Aparicio and Carlos Castillo-Chavez, *Mathematical modelling of tuberculosis epidemics*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **6** (2009), no. 2, 209–37.
- Stephen P. Blythe, Carlos Castillo-Chavez, and George Casella, *Empirical methods for the estimation of the mixing probabilities for socially structured populations from a single survey sample*, *Mathematical Population Studies* **3** (2009), no. 3, 199–225.
- Carlos Castillo-Chavez and Carlos Castillo-garsow, *Increasing Minority Representation in the Mathematical Sciences: Good models but no will to scale up their impact*, CHERI Conference: Doctoral Education and the Faculty of the Future (Ronald G. Ehrenberg and Charlotte V Kuh, eds.), Cornell University Press, 11 2009, pp. 135–145.
- Carlos Castillo-Chavez, Christopher Zaleta, Yang Kuang, and Baojun Song, *From the Guest Editors*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **6** (2009), no. 2, i–ii.
- Gerardo Chowell, James M. Hyman, Luís M. A. Bettencourt, and Carlos Castillo-Chavez, *“Preface”*, *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (Gerardo Chowell, James M. Hyman, Luís M. A. Bettencourt, and Carlos Castillo-Chavez, eds.), v–vii, Springer, 2009, p. 430.
- Ariel Cintrón-Arias, Carlos Castillo-Chávez, Luís M. A. Bettencourt, Alun L. Lloyd, and H. T. Banks, *The estimation of the effective reproductive number from disease outbreak data*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **6** (2009), no. 2, 261–82.
- Ariel Cintron-Arias, Fabio Sanchez, Xiaohong Wang, Carlos Castillo-Chavez, Dennis M Gorman, and Paul J Gruenewald, *The Role of Nonlinear Relapse on Contagion Amongst Drinking Communities*, *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (Gerardo Chowell, James M. Hyman, Luís M. A. Bettencourt, and Carlos Castillo-Chavez, eds.), Springer, 2009, pp. 343–360.
- Irina Kareva, Faina Berezovskaya, and Carlos Castillo-Chavez, *Myeloid cells in tumour-immune interactions*, *Journal of Biological Dynamics* **4** (2009), no. 4, 315–327.
- H Nishiura, C Castillo-Chavez, M Safan, and G Chowell, *Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan*, *Euro Surveillance* **14** (2009), no. 22, 1–4.
- M. Nuño, C. Castillo-Chavéz, and M. Martcheva, *Immune Level Approach for Multiple Strain Pathogens*, *Journal of Biological Systems* **17** (2009), no. 4, 713–737.
- Rios-Doria, Gerardo Chowell, Cesar Munayco-Escate, Alvaro Witthembury, and Carlos Castillo-Chavez, *Spatial and Temporal Dynamics of Rubella in Peru, 1997–2006: Geographic Patterns, Age at Infection and Estimation of Transmissibility*, *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (Gerardo Chowell, James M. Hyman, Luís M. A. Bettencourt, and Carlos Castillo-Chavez, eds.), Springer, 2009, pp. 325–341.
- Lih-Ing W. Roeger, Zhilan Feng, and Carlos Castillo-Chavez, *Modeling TB and HIV co-infections*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **6** (2009), no. 4, 815–837.
- Eunha Shim and Carlos Castillo-Chavez, *The Epidemiological Impact of Rotavirus Vaccination Programs in the United States and Mexico*, *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (Gerardo Chowell, James M. Hyman, Luís M. A. Bettencourt, and Carlos Castillo-Chavez, eds.), Springer, 2009, pp. 303–323.
- Karyn L. Sutton, H. T. Banks, and Carlos Castillo-Chavez, *Public vaccination policy using an age-structured model of pneumococcal infection dynamics*, *Journal of Biological Dynamics* **4** (2009), no. 2, 176–195.
- L M A Bettencourt, D I Kaiser, J. Kaur, C. Castillo-Chavez, and D E Wojick, *Population modeling of the emergence and development of scientific fields*, *Scientometrics* **75** (2008), no. 3, 495–518 (English).

- Carlos Castillo-Chavez, Zhilan Feng, and Dashun Xu, *A schistosomiasis model with mating structure and time delay*, *Mathematical Biosciences* **211** (2008), no. 2, 333–341.
- Carlos Castillo-Chavez and Bingtuan Li, *Spatial spread of sexually transmitted diseases within susceptible populations at demographic steady state*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **5** (2008), no. 4, 713–27.
- G. Chowell, C. A. Torre, C. Munayco-Escate, L. Suárez-Ognio, R. López-Cruz, J. M. Hyman, and C. Castillo-Chavez, *Spatial and temporal dynamics of dengue fever in Peru: 1994–2006*, *Epidemiology and Infection* **136** (2008), no. 12, 1667–1677 (English).
- M. Nuño, C. Castillo-Chavez, Z. Feng, and M. Martcheva, *Mathematical Models of Influenza: The Role of Cross-Immunity, Quarantine and Age-Structure*, *Mathematical Epidemiology* (Fred Brauer, Pauline Driessche, and Jianhong Wu, eds.), *Lecture Notes in Mathematics*, vol. 1945, Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 349–364.
- Karyn L. Sutton, H. T. Banks, and Carlos Castillo-Chavez, *Estimation of invasive pneumococcal disease dynamics parameters and the impact of conjugate vaccination in Australia*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **5** (2008), no. 1, 175–204.
- Luís M. A. Bettencourt, Ruy M. Ribeiro, Gerardo Chowell, Timothy Lant, and Carlos Castillo-Chavez, *Towards Real Time Epidemiology: Data Assimilation, Modeling and Anomaly Detection of Health Surveillance Data Streams*, *Intelligence and Security Informatics: Biosurveillance* (Daniel Zeng, Ivan Gotham, Ken Komatsu, Cecil Lynch, Mark Thurmond, David Madigan, Bill Lober, James Kvach, and Hsinchun Chen, eds.), *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 4506, Springer Berlin Heidelberg, 2007, pp. 79–90.
- C. Castillo-Chavez, C. W. Castillo-Garsow, G. Chowell, D. Murillo, and M. Pshaenich, *Promoting Research and Minority Participation via Undergraduate Research in the Mathematical Sciences. MTBI/SUMS-Arizona State University*, *Proceedings of the Conference on Promoting Undergraduate Research in Mathematics* (Joseph Gallian, ed.), *American Mathematical Society, AMS*, 06e 2007, pp. 15–22.
- Carlos Castillo-Chavez and Carlos Castillo-Garsow, *Analytical Tools for Evolutionary Processes, Book Review*, *American Scientist* **95** (2007), no. 6, 546–546.
- G. Chowell, P. Diaz-Dueñas, J. C. Miller, A. Alcazar-Velazco, J. M. Hyman, P. W. Fenimore, and C. Castillo-Chavez, *Estimation of the reproduction number of dengue fever from spatial epidemic data*, *Mathematical Biosciences* **208** (2007), no. 2, 571–589.
- Gerardo Chowell, Porfirio Díaz-Dueñas, Diego Chowell, Sarah Hews, Gabriel Ceja-Espíritu, James M. Hyman, and Carlos Castillo-Chavez, *Clinical diagnosis delays and epidemiology of dengue fever during the 2002 outbreak in Colima, Mexico*, *Dengue Bulletin* **31** (2007), 26–35.
- M. Nuño, G. Chowell, X. Wang, and C. Castillo-Chavez, *On the role of cross-immunity and vaccines on the survival of less fit flu-strains*, *Theoretical Population Biology* **71** (2007), no. 1, 20–29.
- Fabio Sanchez, Xiaohong Wang, Carlos Castillo-Chavez, Dennis M. Gorman, and Paul J. Gruenewald, *Drinking as an epidemic—a simple mathematical model with recovery and relapse*, *Therapist’s guide to evidence-based relapse prevention* (Katie A. Witkiewitz and G. Alan Marlatt, eds.), *Academic Press, Burlington*, 2007, pp. 353–368.
- Luís M.A. Bettencourt, Ariel Cintrón-Arias, David I. Kaiser, and Carlos Castillo-Chávez, *The power of a good idea: Quantitative modeling of the spread of ideas from epidemiological models*, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **364** (2006), no. 0, 513–536.
- Fred Brauer, Carlos Castillo-Chavez, Thomas G. Hallam, Jia Li, Jianhong Wu, and Yicang Zhou, *“Zhien Ma’s Contributions to dynamical systems, ecotoxicology and epidemiology—A scientific leader, educator and scholar;” In Volume in Honor of Ma Zhien*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **3** (2006), no. 1, i–ix.
- G. Chowell, A. L. Rivas, N. W. Hengartner, J. M. Hyman, and C. Castillo-Chavez, *The role of spatial mixing in the spread of foot-and-mouth disease*, *Preventive Veterinary Medicine* **73** (2006), no. 4, 297–314 (English).

- G. Chowell, E. Shim, F. Brauer, P. Diaz-Dueñas, Pas, J. M. Hyman, and C. Castillo-Chavez, *Modelling the transmission dynamics of acute haemorrhagic conjunctivitis: application to the 2003 outbreak in Mexico*, *Statistics in Medicine* **25** (2006), no. 11, 1840–1857.
- Gerardo Chowell, Ariel Cintron-Arias, Sara Del Valle, Fabio Sanchez, Baojun Song, James M. Hyman, Herbert W. Hethcote, and Carlos Castillo-Chavez, *Critical response to post-outbreak vaccination against foot-and-mouth disease*, *Mathematical studies on human disease dynamics: emerging paradigms and challenges : AMS-IMS-SIAM Joint Summer Research Conference on modeling the dynamics of human diseases : emerging paradigms and challenges*, July 17-21, 2005, Snowbird, Utah (Abba B. Gumel, Carlos Castillo-Chávez, Ronald E. Mickens, and Dominic P. Clemence, eds.), *Contemporary mathematics*, vol. 410, American Mathematical Society, Providence, R.I., 2006, pp. 51–72.
- Gerardo Chowell, Ariel Cintrón-Arias, Sara Del Valle, Fabio Sánchez, Baojun Song, James M. Hyman, Herbert W. Hethcote, and Carlos Castillo-Chavez, *Mathematical applications associated with the deliberate release of infectious agents*, *Mathematical studies on human disease dynamics: emerging paradigms and challenges : AMS-IMS-SIAM Joint Summer Research Conference on modeling the dynamics of human diseases : emerging paradigms and challenges*, July 17-21, 2005, Snowbird, Utah (Abba B. A. Gumel, C. Castillo-Chavez, D.P. Clemence, and R.E. Mickens, eds.), *Contemporary mathematics*, vol. 410, American Mathematical Society, Providence, R.I., 2006, pp. 51–72.
- Zhilan Feng and Carlos Castillo-Chavez, *The influence of infectious diseases on population genetics*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **3** (2006), no. 3, 467–483.
- Karen R. Rios-Soto, Carlos Castillo-Chavez, Michael G. Neubert, Edriss S. Titi, and Abdul-Aziz Yakubu, *Epidemic spread in populations at demographic equilibrium*, *Mathematical studies on human disease dynamics: emerging paradigms and challenges : AMS-IMS-SIAM Joint Summer Research Conference on modeling the dynamics of human diseases : emerging paradigms and challenges*, July 17-21, 2005, Snowbird, Utah (Abba B. Gumel, Carlos Castillo-Chávez, Ronald E. Mickens, and Dominic P. Clemence, eds.), *Contemporary mathematics*, vol. 410, American Mathematical Society, Providence, R.I., 2006, pp. 311–326.
- F. Sánchez, M. Engman, L. Harrington, and C. Castillo-Chavez, *Models for Dengue Transmission and Control*, *Mathematical studies on human disease dynamics: emerging paradigms and challenges : AMS-IMS-SIAM Joint Summer Research Conference on modeling the dynamics of human diseases : emerging paradigms and challenges*, July 17-21, 2005, Snowbird, Utah (Abba B. Gumel, Carlos Castillo-Chávez, Ronald E. Mickens, and Dominic P. Clemence, eds.), *Contemporary mathematics*, vol. 410, American Mathematical Society, Providence, R.I., 2006, pp. 311–326.
- E. Shim, H. T. Banks, and C. Castillo-Chavez, *Seasonality of rotavirus infection with its vaccination*, *Mathematical studies on human disease dynamics: emerging paradigms and challenges : AMS-IMS-SIAM Joint Summer Research Conference on modeling the dynamics of human diseases : emerging paradigms and challenges*, July 17-21, 2005, Snowbird, Utah (Abba B. Gumel, Carlos Castillo-Chávez, Ronald E. Mickens, and Dominic P. Clemence, eds.), *Contemporary mathematics*, vol. 410, American Mathematical Society, Providence, R.I., 2006, pp. 327–347.
- E. Shim, Z. Feng, M. Martcheva, and C. Castillo-Chavez, *An age-structured epidemic model of rotavirus with vaccination*, *Journal of Mathematical Biology* **53** (2006), no. 4, 719–746.
- Baojun Song, Melissa Castillo-Garsow, Karen R. Ríos-Soto, Marcin Mejran, Leilani Henson, and Carlos Castillo-Chavez, *Raves, clubs and ecstasy: the impact of peer pressure*, *Mathematical Biosciences and Engineering (MBE)* **3** (2006), no. 1, 249–66.
- S. Tennenbaum, T.G. Kassem, S. Roudenko, and C. Castillo-Chavez, *The role of transactional sex in spreading HIV in Nigeria*, *Mathematical studies on human disease dynamics: emerging paradigms and challenges : AMS-IMS-SIAM Joint Summer Research Conferen-*

- ce on modeling the dynamics of human diseases : emerging paradigms and challenges, July 17-21, 2005, Snowbird, Utah (Abba B. Gumel, C. Castillo-Chávez, Ronald E. Mickens, and Dominic P. Clemence, eds.), Contemporary mathematics, vol. 410, American Mathematical Society, Providence, R.I., 2006, pp. 367–389.
- Gerardo Chowell, Carlos Castillo-Chavez, and Porfirio Diaz-Duenas, *Characterization of an Outbreak of Acute Hemorrhagic Conjunctivitis in Mexico, 2003*, Digital Journal of Ophthalmology 2005 **11** (2005), no. 1.
  - Faina Berezovsky, Georgy Karev, Baojun Song, and Carlos Castillo-Chavez, *A simple epidemic model with surprising dynamics*, Mathematical Biosciences and Engineering (MBE) **2** (2005), no. 1, 133–52.
  - P. Diaz, G. Chowell, G. Ceja, T.C. D’Áuria, R.C. Lloyd, and C. Castillo-Chavez, *Pediatric electrocardiograph abnormalities following *Centruroides limpidus tecomanus* scorpion envenomation*, Toxicon **45** (2005), no. 1, 27–31.
  - Zhilan Feng, Wenzhang Huang, and Carlos Castillo-Chavez, *Global behavior of a multi-group SIS epidemic model with age structure*, Journal of Differential Equations **218** (2005), no. 2, 292–324.
  - Julijana Gjorgjieva, Kelly Smith, Gerardo Chowell, Fabio Sánchez, Jessica Snyder, and Carlos Castillo-Chavez, *The Role of Vaccination in the Control of SARS*, Mathematical Biosciences and Engineering (MBE) **2** (2005), no. 4, 753–769.
  - M. Nuño, Z. Feng, M. Martcheva, and C. Castillo-Chavez, *Dynamics of Two-Strain Influenza with Isolation and Partial Cross-Immunity*, SIAM Journal on Applied Mathematics **65** (2005), no. 3, 964–982.
  - S. Del Valle, H. Hethcote, J.M. Hyman, and C. Castillo-Chavez, *Effects of behavioral changes in a smallpox attack model*, Mathematical Biosciences **195** (2005), no. 2, 228 – 251.
  - Carlos Castillo-Chavez and Baojun Song, *Dynamical Models of Tuberculosis and Their Applications*, Mathematical Biosciences and Engineering (MBE) **1** (2004), no. 2, 361–404 (English).
  - G. Chowell, N W Hengartner, C. Castillo-Chavez, P W Fenimore, and J M Hyman, *The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda*, Journal of Theoretical Biology **229** (2004), no. 1, 119–126 (English).
  - Gerardo Chowell, Carlos Castillo-Chavez, Paul W. Fenimore, Christopher M. Kribs-Zaleta, Leon Arriola, and James M. Hyman, *Model parameters and outbreak control for SARS*, Emerging infectious diseases **10** (2004), no. 7, 1258–63.
  - D. M. Gorman, P. J. Gruenewald, P. J. Hanlon, Igor Mezcic, Lance A. Waller, Carlos Castillo-Chavez, Elizabeth Bradley, and Jadranka Mezcic, *Implications of Systems Dynamic Models and Control Theory for Environmental Approaches to the Prevention of Alcohol- and Other Drug Use-Related Problems*, Substance abuse & Misuse **39** (2004), no. 10-12, 1713–1750 (English).
  - H. T. Banks and Carlos Castillo-Chavez (eds.), *Bioterrorism: Mathematical Modeling Applications in Homeland Security*, Frontiers in Applied Mathematics, vol. 28, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, 2003.
  - J. Best, C. Castillo-Chavez, and A. A. Yakubu, *Hierarchical competition in discrete time models with dispersal*, Dynamical systems and their applications in biology (Shigui Ruan, Gail S. K Wolkowicz, and Jianhong Wu, eds.), vol. 36, American Mathematical Society, Providence, R.I., 2003, p. 59.
  - Carlos Castillo-Chavez, Carlos W. Castillo-Garsow, and Abdul-Aziz . A. Yakubu, *Mathematical Models of Isolation and Quarantine*, JAMA : the journal of the American Medical Association **290** (2003), no. 21, 2876–2877.
  - Carlos Castillo-Chavez and Baojun Song, *An overview of dynamical models of tuberculosis*, Summer School on Mathematical Biology (A. Margheri, C. Rebelo, and F. Zanolin, eds.), vol. 20, Centro Internacional de Matemática: CIM, 2003, (Modified and minimally exp and ed: Dynamical Models of Tuberculosis and applications, Journal of Mathematical

- Biosciences and Engineering, 1(2): 361-404, 2004, with permission of CIM where it was published for summer school participants), pp. 13–62.
- Carlos Castillo-Chavez and Baojun Song, *Models for the Transmission Dynamics of Fanatic Behaviors*, Bioterrorism: Mathematical Modeling Applications in Homeland Security (H. T. Banks and Carlos Castillo-Chavez, eds.), Frontiers in Applied Mathematics, vol. 28, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, 2003, pp. 155–172.
  - Carlos Castillo-Chavez, Baojun Song, and Juan Zhang, *An Epidemic Model with Virtual Mass Transportation: The Case of Smallpox in a Large City*, Bioterrorism: Mathematical Modeling Applications in Homeland Security (H. T. Banks and Carlos Castillo-Chavez, eds.), Frontiers in Applied Mathematics, vol. 28, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, 2003, pp. 173–197.
  - G. Chowell, P W Fenimore, M A Castillo-Garsow, and C. Castillo-Chavez, *SARS outbreaks in Ontario, Hong Kong and Singapore: the role of diagnosis and isolation as a control mechanism*, Journal of Theoretical Biology **224** (2003), no. 1, 1–8 (English).
  - G. Chowell, P.W. Fenimore, M.A. Castillo-Garsow, and C. Castillo-Chavez, *Scaling laws for the movement of people between locations in a large city*, PHYSICAL REVIEW E **68** (2003), 066102.
  - Gerardo Chowell and Carlos Castillo-Chavez, *Worst-Case Scenarios and Epidemics*, Bioterrorism: Mathematical Modeling Applications in Homeland Security (H. T. Banks and Carlos Castillo-Chavez, eds.), Frontiers in Applied Mathematics, vol. 28, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, 2003, pp. 35–53.
  - Jia Li, Zhien Ma, Steve P. Blythe, and Carlos Castillo-Chavez, *Coexistence of pathogens in sexually-transmitted disease models*, Journal of Mathematical Biology **47** (2003), no. 6, 547–568.
  - Maia Martcheva and Carlos Castillo-Chavez, *Diseases with chronic stage in a population with varying size*, Mathematical Biosciences **182** (2003), no. 1, 1–25.
  - A. L. Rivas, S. D. Smith, P. J. Sullivan, B. Gardner, J. P. Aparicio, A. L. Hoogesteijn, and C. Castillo-Chavez, *Identification of geographic factors associated with early spread of foot-and-mouth disease*, American Journal of Veterinary Research **64** (2003), no. 12, 1519–1527.
  - A. L. Rivas, S. E. Tennenbaum, J. P. Aparicio, A. L. Hoogesteijn, H. O. Mohammed, C. Castillo-Chávez, , and S. J. Schwager, *Critical response time (time available to implement effective measures for epidemic control): model building and evaluation*, Canadian Journal of Veterinary Research **67** (2003), no. 4, 307–311.
  - J. P. Aparicio, A. Capurro, and C. Castillo-Chavez, , Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), The IMA Volumes in Mathematics and its Applications, vol. 125, Springer-Verlag and Berlin-Heidelberg-New York, 2002, pp. 341–350.
  - J. P. Aparicio, A. Capurro, and C. Castillo-Chavez, , Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), The IMA Volumes in Mathematics and its Applications, vol. 125, Springer-Verlag and Berlin-Heidelberg-New York, 2002, pp. 351–360.
  - Juan P Aparicio, Angel F Capurro, and Carlos Castillo-Chavez, *Markers of Disease Evolution: The Case of Tuberculosis*, Journal of Theoretical Biology **215** (2002), no. 2, 227–237.
  - C. Castillo-Chavez, Z. Feng, and W. Huang, *On the computation  $\mathcal{R}_0$  and its role on global stability*, Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), The IMA Volumes in Mathematics and its Applications, vol. 125, Springer-Verlag and Berlin-Heidelberg-New York, 2002, pp. 229–250.
  - C. Castillo-Chavez, A.-A. Yakubu, H. Thieme, and M Martcheva, , Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction (Carlos Castillo-

- Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), *The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, vol. 125, Springer-Verlag and Berlin-Heidelberg-New York, 2002, pp. 251–268.
- Carlos Castillo-Chavez and Wenzhang Huang, *Age-Structured Core Group Model and its Impact on STD Dynamics*, *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods, and Theory* (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), *The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, vol. 126, Springer New York, 2002, pp. 261–273.
  - Carlos Castillo-Chavez and Fred S. Roberts, *Report on DIMACS Working Group Meeting: Mathematical Sciences Methods for the Study of Deliberate Releases of Biological Agents and their Consequences*, DIMACS Center (2002).
  - Carlos Castillo-Chavez and Abdul-Aziz Yakubu, , *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction* (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), *The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, vol. 125, Springer-Verlag and Berlin-Heidelberg-New York, 2002, pp. 153–163.
  - Carlos Castillo-Chavez and Abdul-Aziz Yakubu, , *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction* (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), *The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, vol. 125, Springer-Verlag and Berlin-Heidelberg-New York, 2002, pp. 165–181.
  - K. R. Heiderich, W. Huang, and C. Castillo-Chavez, , *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction* (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), *The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, vol. 125, Springer-Verlag and Berlin-Heidelberg-New York, 2002, pp. 129–151.
  - Baojun Song, Carlos Castillo-Chavez, and Juan P. Aparicio, *Global Dynamics of Tuberculosis Models with Density Dependent Demography*, *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods, and Theory* (Carlos Castillo-Chavez, Sally Blower, Pauline Driessche, Denise Kirschner, and Abdul-Aziz Yakubu, eds.), *The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*, vol. 126, Springer New York, 2002, pp. 275–294.
  - Baojun Song, Carlos Castillo-Chavez, and Juan Pablo Aparicio, *Tuberculosis models with fast and slow dynamics: the role of close and casual contacts*, *Mathematical Biosciences* **180** (2002), no. 1-2, 187–205.
  - Abdul-Aziz Yakubu and Carlos Castillo-Chavez, *Interplay between Local Dynamics and Dispersal in Discrete-time Metapopulation Models*, *Journal of Theoretical Biology* **218** (2002), no. 3, 273–288.
  - Carlos Castillo-Chavez and Abdul-Aziz Yakubu, *Epidemics on attractors*, *Council for African American Researchers in the Mathematical Sciences: Volume IV* (Gaston M. N’Guérékata and Asamoah Nkwanta, eds.), *Contemporary mathematics*, vol. 284, American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 2001, pp. 23–42.
  - Carlos Castillo-Chavez and Abdul-Aziz Yakubu, *Dispersal, disease and life-history evolution*, *Mathematical Biosciences* **173** (2001), no. 1, 35–53.
  - Carlos Castillo-Chavez and Abdul-Aziz Yakubu, *Discrete-time S-I-S models with complex dynamics*, *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications* **47** (2001), no. 7, 4753 – 4762, (Proceedings of the Third World Congress of Nonlinear Analysts).
  - Zhilan Feng, Wenzhang Huang, and Carlos Castillo-Chavez, *On the Role of Variable Latent Periods in Mathematical Models for Tuberculosis*, *Journal of Dynamics and Differential Equations* **13** (2001), no. 2, 425–452.
  - Juan P. Aparicio, Angel F. Capurro, and Carlos Castillo-Chavez, *Transmission and Dynamics of Tuberculosis on Generalized Households*, *Journal of Theoretical Biology* **206** (2000), no. 3, 327–341.

- Zhilan Feng, Carlos Castillo-Chavez, and Angel F. Capurro, *A Model for Tuberculosis with Exogenous Reinfection*, Theoretical Population Biology **57** (2000), no. 3, 235–247.
- Carlos M. Hernández-Suárez and Carlos Castillo-Chavez, *Urn models and vaccine efficacy estimation*, Statistics in Medicine **19** (2000), no. 6, 827–835.
- S.-F. Hsu Schmitz and C. Castillo-Chavez, *A note on pair-formation functions*, Mathematical and Computer Modelling **31** (2000), no. 4–5, 83 – 91, Proceedings of the Conference on Dynamical Systems in Biology and Medicine.
- C. Castillo-Chavez, *Under-representation Perspectives from Academia. Meeting America's Needs for the Scientific and Technological Challenges of the 21st Century*, Executive Office of the President of Science and Technology Policy (1999), 27–29.
- Carlos Castillo-Chavez, Wenzhang Huang, and Jia Li, *Competitive Exclusion and Coexistence of Multiple Strains in an SIS STD Model*, SIAM Journal on Applied Mathematics **59** (1999), no. 5, 1790.
- Carlos M. Hernández-Suárez and Carlos Castillo-Chavez, *A basic result on the integral for birth-death Markov processes*, Mathematical Biosciences **161** (1999), no. 1-2, 95–104.
- Jaime Mena-Lorca, Jorge X. Velasco-Hernandez, and Carlos Castillo-Chavez, *Density-dependent dynamics and super-infection in an epidemic model*, Mathematical Medicine and Biology **16** (1999), no. 4, 307–317.
- A F Capurro, M Zellner, and C Castillo-Chávez, *The effect of bus transportation on the tuberculosis disease dynamic at population level*, Documento de trabajo (1998), no. 22.
- C Castillo Chávez, A F Capurro, J Velasco Hernández, and M L Zellner, *El transporte público y la dinámica de la tuberculosis a nivel poblacional*, Aportaciones Matemáticas, Serie Comunicaciones, vol. 22, 1998, pp. 209–225.
- C. Castillo-Chavez, K. Cooke, W. Huang, and S. A. Levin, *Multiple group models with heterogeneous mixing for the transmission dynamics of HIV/AIDS*, V International Conference on Aids: The Scientific and Social Challenge; Montreal, Quebec, Canada, June 4-9 (International Development Research Centre: Ottawa, Ontario, Canada) (R. A. Morisset, ed.), 1998, (Abstracts Publications, Section A, A.605), p. 178.
- Carlos Castillo-Chavez and Zhilan Feng, *Global stability of an age-structure model for {TB} and its applications to optimal vaccination strategies*, Mathematical Biosciences **151** (1998), no. 2, 135–154.
- Carlos Castillo-Chavez and Jorge X. Velasco-Hernandez, *On the Relationship Between Evolution of Virulence and Host Demography*, Journal of Theoretical Biology **192** (1998), no. 4, 437–444.
- Jonathan Dushoff, Wenzhang Huang, and Carlos Castillo-Chavez, *Backwards bifurcations and catastrophe in simple models of fatal diseases*, Journal of Mathematical Biology **36** (1998), no. 3, 227–248 (English).
- C. Castillo-Chavez and Z. Feng, *Mathematical Models for the Disease Dynamics of Tuberculosis*, Advances in mathematical population dynamics - molecules, cells, and man: proceedings of 4th International Conference on Mathematical Population Dynamics, Rice University, Houston, Texas, USA, 23-27 May 1995 (Singapore) (Ovide Arino, David E. Axelrod, and Marek Kimmel, eds.), Mathematical Biology and Medicine, vol. 6, World Scientific Publishing Company, Incorporated, January 1997, pp. 629–656.
- F. Brauer, S. P. Blythe, and C. Castillo-Chavez, *Demographic Recruitment in Sexually Transmitted Disease Model*, Computational Medicine, Public Health and Biotechnology - Building a Man in the Machine: Proceedings of the First World Congress (Austin, TX) (Matthew Witten and Diana J. Vincent, eds.), World Scientific Series in Mathematical Biology and Medicine, vol. 5, World Scientific Publishing Company, 1997, pp. 1438–1457.
- F Brauer, C. Castillo-Chavez, and J. X. Velasco-Hernandez, *Recruitment into Core Group and its effect on the spread of a sexually transmitted disease*, Advances in mathematical population dynamics - molecules, cells, and man: proceedings of 4th International Conference on Mathematical Population Dynamics, Rice University, Houston, Texas, USA, 23-27 May 1995 (O. Arino, D. Axelrod, and M. Kimmel, eds.), Mathematical Biology and Medicine, vol. 6, World Scientific Publishing Company, Incorporated, 1997, pp. 477–486.

- A. Capurro, F. Brauer, C. Castillo-Chavez, and M. Zellner, *Conceptos Básicos en la Epidemiología Teórica*, Proceedings Eight International Congress in Biomatemáticas (R. Howe, J. M. Nole, S. Vergara, J. R. Fernandez, and C. F. Ho, eds.), 1997, pp. 35–51.
- A. Capurro, C. Castillo-Chavez, Z. Feng, and M. Zellner, *Modelos para la dinámica de transmisión de la Tuberculosis*, Proceedings Eight International Congress in Biomatemáticas (R. Howe, J. M. Nole, S. Vergara, J. R. Fernandez, and C. F. Ho, eds.), 1997, pp. 13–34.
- C. Castillo-Chavez, W. Huang, and J. Li, *The effects of females' susceptibility on the coexistence of multiple pathogen strains of sexually transmitted diseases*, Journal of Mathematical Biology **35** (1997), no. 5, 503–522.
- Carlos Castillo-Chavez and Zhilan Feng, *To treat or not to treat: the case of tuberculosis*, Journal of Mathematical Biology **35** (1997), no. 6, 629–656.
- Carlos Castillo-Chavez and Shu-Fang Hsu Schmitz, *The Evolution of Age-Structured Marriage Functions: It Takes Two to Tango*, Structured-Population Models in Marine, Terrestrial, and Freshwater Systems (Shripad Tuljapurkar and Hal Caswell, eds.), Population and Community Biology Series, vol. 18, Springer US, 1997, pp. 533–553 (English).
- F. Brauer, C. Castillo-Chavez, and J. X. Velasco-Hernandez, *Recruitment Effects in Heterosexually Transmitted Disease Models*, Advances in Mathematical Modeling of Biological Processes (Denise Kirschner, ed.), vol. 3, International Journal of Applied Science and Computation, Ithaca, N.Y., 1996, pp. 35–51.
- C. Castillo-Chavez, *Competitive Exclusion in Gonorrhea Models and Other Sexually Transmitted Diseases*, SIAM Journal on Applied Mathematics **56** (1996), no. 2, 494–508.
- C. Castillo-Chavez, W. Huang, and J. Li, *Dynamics of multiple pathogen strains in heterosexual epidemiological models*, Differential equations and applications to biology and to industry: proceedings of the June 1-4, 1994 Claremont international conference dedicated to the memory of Stavros Busenberg (1941-1993) (Singapore) (Stavros N Busenberg and M Martelli, eds.), Claremont international conference dedicated to the memory of Stavros Busenberg (1941-1993), World Scientific, 1996, pp. 289–298.
- Carlos Castillo-Chavez, Samuel Fridman, and Xiaolong Luo, *Stochastic and deterministic models in epidemiology*, World Congress of Nonlinear Analysts '92 (V. Lakshmikantham, ed.), Proceedings of the First World Congress of Nonlinear Analysts, Tampa, Florida, August 19-26, 1992, Walter de Gruyter & Co., Berlin, Boston, 1996, pp. 3211–3225.
- Carlos Castillo-Chavez, Wenzhang Huang, and Jia Li, *On the existence of stable pairing distributions*, Journal of Mathematical Biology **34** (1996), no. 4, 413–441.
- S Lubkin and C Castillo-Chavez, *A pair formation approach to modeling inheritance of social traits*, World Congress of Nonlinear Analysts '92 (V. Lakshmikantham, ed.), Proceedings of the First World Congress of Nonlinear Analysts, Tampa, Florida, August 19-26, 1992, Walter de Gruyter & Co., Berlin, Boston, 1996, pp. 3227–3234.
- Velasco-Hernández, Jorge X., Fred Brauer, and Carlos Castillo-Chavez, *Effects of treatment and prevalence-dependent recruitment on the dynamics of a fatal disease*, Mathematical Medicine and Biology **13** (1996), no. 3, 175–192.
- Jorge X Velasco-Hernandez and Carlos Castillo-Chavez, *Modelling vector-host disease transmission and food web dynamics through the mixing/pair formation approach*, World Congress of Nonlinear Analysts '92 (V. Lakshmikantham, ed.), Proceedings of the First World Congress of Nonlinear Analysts, Tampa, Florida, August 19-26, 1992, Walter de Gruyter & Co., Berlin, Boston, 1996, pp. 3175–3186.
- Stephen Blythe, Stavros Busenberg, and Carlos Castillo-Chavez, *Affinity in paired event probability*, Mathematical Biosciences **128** (1995), no. 1-2, 265–284.
- Fred Brauer and Carlos Castillo-Chavez, *Basic Models in Epidemiology*, Ecological Time Series (Thomas M. Powell and John H. Steele, eds.), Springer US, 1995, pp. 410–447.
- C. Castillo-Chavez, *Dedication: Advances in Mathematical Modeling of Biological Processes*, International Journal of Applied Science and Computation (Denise Kirschner, ed.), vol. 3, 1995.

- C. Castillo-Chavez, *Personal recollections: The Society for Mathematical Biology Remembers Betty Tang (7/17/54-9/13/95)*, 04 1995.
- C. Castillo-Chavez and H. Thieme, *Asymptotically Autonomous Epidemic Models*, Mathematical Population Dynamics: Analysis of Heterogeneity (O. Arino, D.E. Axelrod, and M. Kimmel, eds.), Theory of Epidemics, vol. 1, Wuerz, Winnipeg, 1995, "Proceedings of the Third International Conference on Mathematical Population Dynamics, held in Pau, France on June 1-5, 1992-Pref., pp. 33–50.
- Carlos Castillo-Chavez, Kenneth L. Cooke, and Horst R. Thieme, *Remembering Stavros Busenberg*, Mathematical Biosciences **128** (1995), no. 1-2, 3–11.
- Carlos Castillo-Chavez and Wenzhang Huang, *The logistic equation revisited: The two-sex case*, Mathematical Biosciences **128** (1995), no. 1-2, 299–316.
- K.P. Hadeler and C. Castillo-Chavez, *A core group model for disease transmission*, Mathematical Biosciences **128** (1995), no. 1–2, 41 – 55.
- Carlos Castillo-Chavez and Shu-Fang Hsu Schmitz, *Parameter Estimation in Non-Closed Social Networks Related to the Dynamics of Sexually-Transmitted Diseases*, Modeling the AIDS epidemic: planning, policy, and prediction (Edward Harris Kaplan, Br, and Margaret L eau, eds.), Raven Press, New York, NY, 1994, pp. 533–560.
- Carlos Castillo-Chavez, Jorge X. Velasco-Hernandez, and Samuel Fridman, *Modeling Contact Structures in Biology*, Frontiers in Mathematical Biology (Simon A. Levin, ed.), Lecture Notes in Biomathematics, vol. 100, Springer Berlin Heidelberg, 1994, pp. 454–491 (English).
- X. Luo and C. Castillo-Chavez, *Limit behavior of pair-formation for a large dissolution rate*, Journal of Mathematical Systems, Estimation, and Control **3** (1993), no. 2, 247–264.
- Horst R. Thieme and Carlos Castillo-Chavez, *How May Infection-Age-Dependent Infectivity Affect the Dynamics of HIV/AIDS?*, SIAM Journal on Applied Mathematics **53** (1993), no. 5, 1447–1479.
- Carlos Castillo-Chavez, Shwu-Fang Shyu, Gail Rubin, and David Umbach, *On the Estimation Problem of Mixing/Pair Formation Matrices with Applications to Models for Sexually-Transmitted Diseases*, AIDS Epidemiology (NicholasP. Jewell, Klaus Dietz, and VernonT. Farewell, eds.), Birkhäuser Boston, 1992, pp. 384–402.
- Wenzhang Huang, Kenneth L. Cooke, and Carlos Castillo-Chavez, *Stability and Bifurcation for a Multiple-Group Model for the Dynamics of HIV/AIDS Transmission*, SIAM Journal on Applied Mathematics **52** (1992), no. 3, 835–854 (English).
- S. Lubkin, S. F. H. Schmitz, and C. Castillo-Chavez, *A framework for modeling inheritance of social traits*, Mathematical Population Dynamics: Analysis of Heterogeneity: Theory of Epidemics (Ovide Arino, David E. Axelrod, and Marek Kimmel, eds.), Mathematical biology, vol. 1, Wuerz Publishing, 1992, pp. 745–754 (English).
- Gail Rubin, David Umbach, Shwu-Fang Shyu, and Carlos Castillo-Chavez, *Using mark-recapture methodology to estimate the size of a population at risk for sexually transmitted diseases*, Statistics in Medicine **11** (1992), no. 12, 1533–1549.
- Shu-Fang Hsu Schmitz and Carlos Castillo-Chavez, *Completion of mixing matrices for non-closed social networks*, World Congress of Nonlinear Analysts '92 (V. Lakshmikantham, ed.), Proceedings of the First World Congress of Nonlinear Analysts, Tampa, Florida, August 19-26, 1992, Walter de Gruyter & Co., Berlin, Boston, 1992, pp. 3163–3174.
- S. P. Blythe, C. Castillo-Chavez, J. S. Palmer, and M. Cheng, *Toward a unified theory of sexual mixing and pair formation*, Mathematical Biosciences **107** (1991), no. 2, 379–405.
- Stavros Busenberg and Carlos Castillo-Chavez, *A General Solution of the Problem of Mixing of Subpopulations and its Application to Risk- and Age-Structured Epidemic Models for the Spread of AIDS*, Mathematical Medicine and Biology **8** (1991), no. 1, 1–29.
- C. Castillo-Chavez and S. Busenberg, *On the Solution of the Two-Sex Mixing Problem*, Differential Equations Models in Biology, Epidemiology and Ecology (Stavros Busenberg and Mario Martelli, eds.), Lecture Notes in Biomathematics, vol. 92, Springer Berlin Heidelberg, 1991, pp. 80–98.

- Carlos Castillo-Chavez, Stavros Busenberg, and Ken Gerow, *Pair formation in structured populations*, Differential Equations with Applications in Biology, Physics, and Engineering (Jerome A. Goldstein, F Kappel, and Wilhelm Schappacher, eds.), Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics, vol. 133, M. Dekker, New York, 1991, pp. 47–65.
- Kenneth L. Cooke, Donald A. Allers, and Carlos Castillo-Chavez, *Mixing patterns in models of AIDS*, Mathematical population dynamics: proceedings of the second international (Ovide Arino, David E Axelrod, and Marek Kimme, eds.), Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics, vol. 131, Marcel Dekker Incorporated, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey, 04 1991, pp. 297–309 (English).
- Stephen P. Blythe and Carlos Castillo-Chavez, *Scaling of sexual activity*, Nature **344** (1990), no. 6263, 202–202.
- Lisa Sattenspiel and Carlos Castillo-Chavez, *Environmental context, social interactions, and the spread of HIV*, American Journal of Human Biology **2** (1990), no. 4, 397–417.
- Fred Adler, Lincoln Smith, and Carlos Castillo-Chavez, *A Distributed-Delay Model for the Local Population Dynamics of a Parasitoid-Host System*, Mathematical Approaches to Problems in Resource Management and Epidemiology (Carlos Castillo-Chavez, Simon A. Levin, and Christine A. Shoemaker, eds.), Lecture Notes in Biomathematics, vol. 81, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 152–162 (English).
- S. Blythe and C Castillo-Chavez, *Sexual mixing models with like-with-like preference*, V International Conference on Aids: The Scientific and Social Challenge; Montreal, Quebec, Canada, June 4-9 (International Development Research Centre: Ottawa, Ontario, Canada) (R. A. Morisset, ed.), 06 1989, (Abstracts Publications, Section A, A.522), p. 164.
- Stephen P. Blythe and Carlos Castillo-Chavez, *Like-with-like preference and sexual mixing models*, Mathematical Biosciences **96** (1989), no. 2, 221–238.
- Stavros Busenberg and Carlos Castillo-Chavez, *Interaction, Pair Formation and Force of Infection Terms in Sexually Transmitted Diseases*, Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology (Carlos Castillo-Chavez, ed.), Lecture Notes in Biomathematics, vol. 83, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 289–300.
- C. Castillo-Chavez, *Effects of social mixing in the spread of HIV/AIDS, Mathematical models of infectious diseases*, Mathematisches Forschungsinstitut Oberwolfach **5.2-11.2** (1989), 6.
- C. Castillo-Chavez, K. Cooke, W. Huang, and S.A. Levin, *On the role of long incubation periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Part 1: Single Populations Models*, Journal of Mathematical Biology **27** (1989), no. 4, 373–398 (English).
- C. Castillo-Chavez, K. Cooke, W. Huang, and S.A. Levin, *Results on the dynamics for models for the sexual transmission of the human immunodeficiency virus*, Applied Mathematics Letters **2** (1989), no. 4, 327 – 331.
- C. Castillo-Chavez, K. Cooke, and S. A. Levin, *On the modeling of epidemics*, High Performance Computing: Proceedings of the International Symposium on High Performance Computing Montpellier, France, 22-24 March, 1989 (Jean-Lo ic Delhaye and Erol Gelenbe, eds.), Amsterdam ; New York : North-Holl and : New York, N.Y., U.S.A. : Distributors for the U.S. and Canada, Elsevier Science Pub. Co., 1989, 11 1989, pp. 389–409.
- C. Castillo-Chavez, H.W. Hethcote, V. Andreasen, S.A. Levin, and W.M. Liu, *Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-immunity*, Journal of Mathematical Biology **27** (1989), no. 3, 233–258.
- Carlos Castillo-Chavez, *Review of Recent Models of HIV/AIDS Transmission*, Applied Mathematical Ecology (Simon A. Levin, Thomas G. Hallam, and Louis J. Gross, eds.), Biomathematics, vol. 18, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 253–262 (English).
- Carlos Castillo-Chavez, *Some Applications of Structured Models in Population Dynamics*, Applied Mathematical Ecology (Simon A. Levin, Thomas G. Hallam, and Louis J. Gross, eds.), Biomathematics, vol. 18, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 450–470 (English).
- Carlos Castillo-Chavez and Stephen P. Blythe, *Mixing Framework for Social/Sexual Behavior*, Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology (Carlos Castillo-

- Chavez, ed.), *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 83, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 275–288 (English).
- Carlos Castillo-Chavez, Kenneth L. Cooke, Wenzhang Huang, and Simon A. Levin, *The Role of Long Periods of Infectiousness in the Dynamics of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*, *Mathematical Approaches to Problems in Resource Management and Epidemiology* (Carlos Castillo-Chavez, Simon A. Levin, and Christine A. Shoemaker, eds.), *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 81, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 177–189 (English).
  - Carlos Castillo-Chavez, Kenneth L. Cooke, Wenzhang Huang, and Simon A. Levin, *On the Role of Long Incubation Periods in the Dynamics of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Part 2: Multiple Group Models*, *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology* (Carlos Castillo-Chavez, ed.), *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 83, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 200–217 (English).
  - Carlos Castillo-Chavez, Simon A. Levin, and Christine A. Shoemaker, “Preface”, *Mathematical Approaches to Problems in Resource Management and Epidemiology* (Carlos Castillo-Chavez, Simon A. Levin, and Christine A. Shoemaker, eds.), *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 81, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. V–VII (English).
  - Simon A. Levin, Kirk Moloney, Linda Buttel, and Carlos Castillo-Chavez, *Dynamical models of ecosystems and epidemics*, *Future Generation Computer Systems* **5** (1989), no. 2–3, 265–274.
  - Steven J. Schwager, Carlos Castillo-Chavez, and Herbert Hethcote, *Statistical and Mathematical Approaches in HIV/AIDS Modeling: A Review*, *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology* (Carlos Castillo-Chavez, ed.), *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 83, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 2–35 (English).
  - Horst R. Thieme and Carlos Castillo-Chavez, *On the Role of Variable Infectivity in the Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus Epidemic*, *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology* (Carlos Castillo-Chavez, ed.), *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 83, Springer Berlin Heidelberg, 1989, pp. 157–176 (English).
  - C. Castillo-Chavez, *Mathematical Models for the Spread of HIV/AIDS (Mtg. Review)*, *Mathematical Biology Society Newsletter* **3** (1988), no. 1, 4–5.
  - C. Castillo-Chavez, H. W. Hethcote, V. Andreasen, S. A. Levin, and W. M. Liu, *Cross-Immunity in the Dynamics of Homogeneous and Heterogeneous Populations*, *Mathematical Ecology: Proceedings of the Autumn Course Research Seminars*, International Centre for Theoretical Physics, Miramare-Trieste, Italy, November 24–December 12, 1986 (T. G. Hallam, L. G. Gross, and S. A. Levin, eds.), World Scientific Publishing Company Incorporated, 1988, pp. 303–316.
  - C. Castillo-Chavez, S. A. Levin, and F. Gould, *Physiological and behavioral adaptation to varying environments: a mathematical model*, *Evolution* **42** (1988), no. 5, 986–994.
  - S. A. Levin and C. Castillo-Chavez, *Topics in Evolutionary Biology*, *Mathematical and statistical developments of evolutionary theory: proceedings of the NATO Advanced Study Institute and Séminaire de Mathématiques Supérieures on Mathematical and Statistical Developments of Evolutionary Theory*, Montréal, Canada, August 3–21, 1987 (Dordrecht, Boston, London) (S. Lessard and North Atlantic Treaty Organization. Scientific Affairs Division, eds.), NATO ASI series: Mathematical and physical sciences, Kluwer Academic Publishers, 1988, pp. 327–58.
  - C. Castillo-Chavez, *Linear character-dependent models with constant time delay in population dynamics*, *Mathematical Modelling* **9** (1987), no. 11, 821–836.
  - C. Castillo-Chavez, D. Grunbaum, and S. A. Levin, *Designing Computer Models of the Spread of HIV (Human Immunodeficiency Virus)*, *Forefronts* **3** (1987), no. 5, 3–6, (Newsletter, Center for Theory and Simulation in Science and Engineering. Cornell University, Ithaca, NY).
  - Carlos Castillo-Chavez, *Nonlinear character dependent models with constant time delay in population dynamics*, *Journal of Mathematical Analysis and Applications* **128** (1987), no. 1, 1–29.

- C. Castillo-Chavez, *An abstract theorem in linear and nonlinear deterministic character-dependent models with time delay in population dynamics*, Integral Methods in Science and Engineering: Proceedings of a Conference held at the University of Texas at Arlington, March 18–21, 1985. (Washington, D.C.) (F.R. Payne, C.C. Corduneanu, A. Haji-Sheikh, and Tseng Huang, eds.), Hemisphere Publishing Corp., 03 1986, pp. 620–631.
- C. Castillo-Chavez and D. S. Levine, *Mini-Symposium in Population Dynamics*, Integral Methods in Science and Engineering: Proceedings of a Conference held at the University of Texas at Arlington, March 18–21, 1985. (Washington, D.C.) (F.R. Payne, C.C. Corduneanu, A. Haji-Sheikh, and Tseng Huang, eds.), Hemisphere Publishing Corporation, 03 1986, p. 644.
- C. Castillo-Chavez, *Some Old and New Discrete and Continuous Models in Population Dynamics*, Proceedings of the Conference on Applied Mathematics (Central State University, Edmond, OK) (Glenda K. Owen, ed.), College of Mathematics and Science, Central State University, 1985, pp. 81–100.
- C. Castillo-Chavez, *Modelos Deterministas del Tipo MacKendrick-Von Foerster en la Teoría Dinámica de Poblaciones*, Ciencia **36** (1985), 105–116.
- Carlos Castillo-Chavez, *Linear and Nonlinear Deterministic Character-Dependent Models with Time Delay in Population Dynamics*, Ph.D. thesis, The University of Wisconsin - Madison, United States – Wisconsin, 1984, p. 133.

Carlos Castillo-Garsow has degrees in biometry and statistics, linguistics, and mathematics, with a focus on mathematics education. This odd combination has a tendency to shape the way he thinks. He imagines mathematics is a language used primarily to express scientific ideas in precise ways; and studies what students' use of mathematical language reveals about how they imagine the world. His primary research interest is the teaching and learning of mathematical modeling, particularly students' varied understandings of continuous reasoning and exponential growth. He is currently an assistant professor at Eastern Washington University.

Diego Chowell was born in León, Guanajuato in Mexico. He received his B.S. in Mathematics from University of Colima, in 2009 in Mexico and a master's degree in numerical bifurcation analysis from Utrecht University, in the Netherlands in 2010. He is currently a graduate student in the AMLSS program at Arizona State University (ASU), where he serves a graduate research assistant. Diego has served as a research assistant and mentor in the Mathematical and Theoretical Biology Institute. He held the position of visiting graduate student in the Laboratory for Information and Decision Systems (LIDS) at Massachusetts Institute of Technology (MIT) in 2013. His research interests lie at the interface of mathematical, statistical and computational modeling, evolutionary biology, and cancer.

Baltazar Espinoza was born in Manzanillo, Colima, in Mexico. He received his B.S. in Mathematics from University of Colima, in 2011 in Mexico. He is currently a graduate student in the AMLSS program at Arizona State University (ASU), where he is a graduate research assistant of Dr. Castillo Chavez. Mr. Espinoza is a former MTBI student, where he was introduced to mathematical modeling. His research interests lie at the intersection of mathematical modeling for epidemiology, computational modeling, game theory and economics.

Paula Gonzalez Parra has a PhD in computational Science from The University of Texas at El Paso, she got her bachelor and master degree in mathematics from Universidad del Valle in Cali-Colombia. She has been the recipient of honors and awards including an International Fellowship from the American Association from University Women, a Cotton Scholarship from University of Texas at El Paso, and a Scholarship from the Pan American Round Table of Texas. She is currently an assistant professor at Universidad Autonoma de Occidente in Cali-Colombia and she is part of the Computational Neuroscience Research Group at the same university.

Kamal Barley Originally from Saint Lucia, Kamal received a B.A. in Mathematical Sciences from Medgar Evers College of The City University of New York (CUNY) and an M.A. from the Department of Mathematics at Arizona State University (ASU) with thesis focused on the deterministic and stochastic modeling of Malaria and HIV co-infections in Sub-Saharan Africa. Kamal is a Ph.D. candidate in Applied Mathematics for the Life and Social Sciences at Arizona State University with research that focuses on modeling the spread and control of Visceral Leishmaniasis (VL), a disease prevalent in the Indian State of Bihar.

Fred Brauer is a professor emeritus of mathematics at the University of Wisconsin - Madison, where he taught from 1906 to 1999, an honorary professor at the University of British Columbia, where he has been since 1997, and a research professor at Arizona State University. He has had 7 Ph. D. students and 2 M. Sc. students and is currently supervising 2 students. He has written several books on various levels jointly with John A. Nohel, Hans Schneider, Carlos Castillo - Chavez, and Ma Zhien, as well as more than 140 research papers. He has served on the editorial board of the Proceedings of the American Mathematical society and is currently on the editorial board of the Journal of Biological Dynamics.

Carlos Castillo-Chavez (CCC) is a Regents Professor and a Joaquin Bustoz Jr. Professor of Mathematical Biology at Arizona State University (ASU); the founding director of the Simon A. Levin Mathematical, Computational and Modeling Sciences Center; co-authored of over 200 publications; and mentor of 33 Ph.D. students. Recognitions include: three White House Awards (1992, 1997, and 2011) and an American Association for the Advancement of Science Mentor Award (2007). He is a fellow of the AAAS, SIAM (Society for Industrial and Applied Mathematics), AMS (American Mathematical Society), and ACE (American College of Epidemiology); held honorary Professorships at Xi'an Jiatong University (China) and Universidad de Belgrano (Argentina); appointments as Stanislaw M. Ulam Distinguished Scholar at Los Alamos National Laboratory, Cátedra Patrimonial at UNAM (México), and a Martin Luther King Jr. Professorship at MIT. CCC spent 18 years at Cornell (1985-2003) in the Department of Biological Statistics and Computational Biology and Theoretical and Applied Mechanics moving to ASU in 2004. The 12th recipient of the American Mathematical Society Distinguished Public Service Award (2010) will be soon the 17th recipient of the SIAM Prize for Distinguished Service to the Profession. CCC is a member of the Board of Higher Education at the National Academy of Sciences (2009-2016) and serves in President Barack Obama Committee on the National Medal of Science (2010-2015).

Elmer de la Pava Salgado es profesor titular del Departamento de Matemáticas de la Universidad Autónoma de Occidente de Cali-Colombia. Ha realizado investigaciones en Biología Matemática por más de 15 años. Obtuvo su Doctorado en Ciencias-Biología de la Universidad del Valle (2006), pertenece al Grupo de Estudios Ambientales para el Desarrollo Sostenible (GEADES) de la Universidad Autónoma de Occidente.

Victor M. Moreno is currently a graduate student in the program of Applied Mathematics for the Life and Social Sciences at Arizona State University, where he is a graduate research assistant of Dr. Castillo Chavez. Victor has a MS in Mathematics with an emphasis in Number Theory from California State University Channel Islands (2009). He worked as a Mathematics teacher for the last 10 years where he developed a passion for Applied Mathematics. His research interests are Mathematical modeling for sustainability, ecology and

Carlos Hernández Suarez obtuvo su doctorado en Biometría y Estadística por la Universidad de Cornell (1997), fue fundador de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Colima, en México, donde enseña Probabilidad y Estadística, con énfasis en aplicaciones. Ha sido jefe de la Unidad de Biometría y Estadística del Centro Internacional de Mejoramiento de Maíz y Trigo (CIMMYT, 2013-2014). Ha tenido nombramientos de Profesor Asociado Adjunto en Cornell y Arizona State University.

La preparación de este manuscrito es producto de la colaboración de múltiples generaciones de biólogos matemáticos. Iniciado por Fred Brauer, miembro distinguido de las facultades de la Universidad de Wisconsin Madison y la Universidad de British Columbia; seguido por Carlos Castillo-Chávez quien fue estudiante de Fred Brauer. Castillo-Chávez es actualmente profesor regente y director fundador del Centro de Modelación, Ciencias Computacionales y Matemáticas Simon A. Levin (MCMSC por sus siglas en Inglés), de la Universidad Estatal de Arizona. Carlos Hernández Suárez, profesor de la Universidad de Colima; Elmer de la Pava y Paula González Parra, profesores de la Universidad Autónoma de Occidente; Carlos Castillo-Garsow, profesor de la Universidad del este de Washington; y estudiantes de posgrado asesorados a través del Instituto de Matemáticas y Biología Teórica (MTBI por sus siglas en Inglés) y el centro Simon A. Levin: Diego Chowell, Kamal Barley, Baltazar Espinoza y Victor Moreno.

La historia del libro inicia en 1996 cuando Carlos Castillo-Chávez fundó el MTBI en la Universidad de Cornell. Este programa de verano se realizó desde entonces en conjunto con diversas instituciones: la Universidad de Cornell en los años 1996 - 2003, el laboratorio nacional de los Alamos en el período 2003 - 2005, y la Universidad Estatal de Arizona en los años 2004 - 2014. El objetivo del MTBI ha sido fomentar el desarrollo académico y científico de grupos minoritarios en los Estados Unidos y toda Latinoamérica. El presente libro ha sido escrito con el objetivo de motivar a los jóvenes matemáticos y biólogos latinoamericanos interesados en encontrar soluciones a los retos originados por factores de tipo social y ambiental. Este día, en el marco del sexagésimo aniversario del Departamento de Matemáticas de la Universidad del Valle, gracias al esfuerzo de todas aquellas personas que han contribuido a fomentar el desarrollo de la matemática en Colombia, el profesor Carlos Castillo-Chávez ha elegido publicar este volumen de forma gratuita en la red, como tributo a este destacado proceso.



ISBN 978-958-8713-65-6



El ave del paraíso, de nombre científico (*Strelitzia reginae*).

