

Aproximación de R_0 para enfermedades transmitidas por vectores con una población periódica de vectores

Bull. Math. Biol. 69 (2007) 1067 – 1091
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01291211>

Nicolas Bacaër

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

resumen

El objetivo principal de este artículo es obtener una fórmula aproximada para la reproducibilidad de una enfermedad transmitida por vectores, si la población de vectores tiene pequeñas fluctuaciones estacionales: $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ con $\varepsilon \ll 1$. El primer término es similar al caso de una población constante de vectores, pero con la población reemplazada por su promedio. La corrección relativa máxima debido al segundo término es $\varepsilon^2/8$ y siempre tiende a disminuir la reproducibilidad. Esta reproducibilidad es el radio espectral de un operador integral. Se comparan cuatro métodos numéricos, utilizando como ejemplo un modelo para la epidemia de chikungunya en Reunión en 2005-2006. Se pueden usar fórmulas aproximadas y métodos numéricos para muchos otros modelos de epidemia estacional.

1. Introducción

Desde marzo de 2005, una epidemia de chikungunya ataca por primera vez la isla de Reunión, un departamento francés de ultramar ubicado en el Océano Índico. Después de un pico inicial con más de 400 nuevos casos humanos por semana en mayo de 2005, la epidemia se ha desacelerado (Figura 1a). Esto se debe al invierno austral, que es más fresco y menos lluvioso (Figura 1b) y, por lo tanto, menos favorable a la proliferación de *Aedes albopictus*, el mosquito que transmite el virus chikungunya a los humanos. Tenga en cuenta que Reunión se encuentra en el hemisferio sur.

Aedes albopictus también fue responsable de una pequeña epidemia de dengue que duró de abril a julio de 2004, es decir, hasta el comienzo del invierno del sur (Pierre et al., 2005). Esto probablemente ha llevado a los epidemiólogos locales a creer que el escenario de la epidemia de dengue se repetiría con el chikungunya. El control de vectores a pequeña escala, combinado con la búsqueda activa de casos humanos, sería suficiente para detener la epidemia antes del final del invierno. No era el caso. Después de alcanzar un mínimo de menos de 100 casos nuevos por semana en septiembre de 2005, la epidemia de chikungunya comenzó a crecer nuevamente y alcanzó un pico asombroso de 40,000 casos nuevos por semana en febrero de 2006. La epidemia se había convertido en un tema de polémico.

¿Por qué los epidemiólogos no pudieron predecir la epidemia? ¿Por qué el Ministerio de Salud no había lanzado una campaña de control de vectores a gran escala lo suficientemente temprano? Hasta la fecha (julio de 2006), más de 260,000 personas han contraído la enfermedad desde el comienzo de la epidemia, aproximadamente un tercio de la población de la isla. Alrededor de 200 certificados de defunción mencionaron al chikungunya como una de las causas de muerte. Además, la epidemia tuvo un efecto significativo en la economía de la isla, en particular en el turismo, que es una de las principales industrias. El efecto combinado del invierno y el control de vectores ahora ha llevado el número de casos nuevos por semana por debajo de mil.

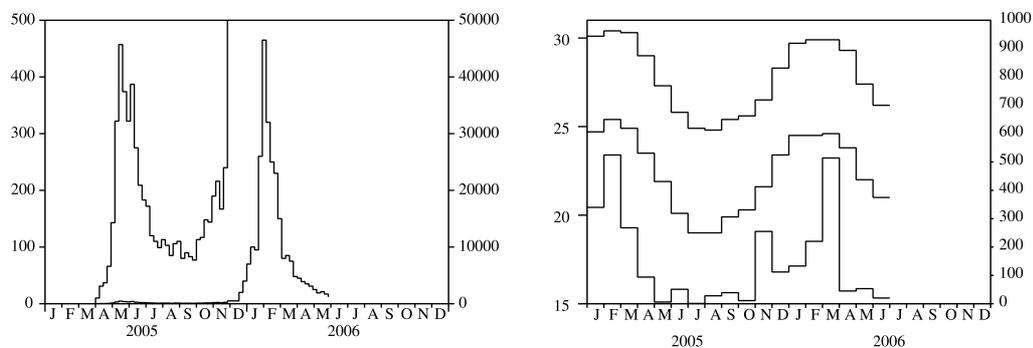


Figura 1. (a) Número estimado de nuevos casos por semana graficados en dos escalas diferentes. En el eje vertical a la izquierda, podemos ver claramente la curva epidémica para el año 2005. En el eje vertical a la derecha, podemos ver cómo evolucionó en 2006. Datos del Institut de Veille Sanitaire. (b) Temperaturas máximas y mínimas en grados Celsius (curvas superior y media, eje izquierdo) y precipitación en milímetros por mes (curva inferior, eje derecho) en la ciudad de Sainte-Marie en Reunión. Météo France datos.

Una pregunta importante pero difícil es si la epidemia volverá a pasar el invierno y causará otro pico significativo el próximo verano. Los científicos están acostumbrados a pensar de manera simplificada sobre este tipo de preguntas. Están interesados en un parámetro clave asociado con la epidemia, la reproducibilidad, vagamente definida como el número promedio de casos secundarios causados por un primer caso al comienzo de la epidemia. La epidemia se desarrolla si $R_0 > 1$. La epidemia se detiene si $R_0 < 1$. Siguiendo el trabajo de Ronald Ross (1911) sobre la malaria, se obtuvo la siguiente fórmula para la reproducibilidad en el caso de enfermedades transmitidas por vectores:

$$R_0 = \frac{\beta^2 q q' p}{\alpha \mu P} . \quad (1)$$

- β es la frecuencia con la que muerden los vectores
- q y q' son las probabilidades de transmisión durante una mordida de vector a humano y de humano a vector
- p es la población de vectores
- P es la población humana
- $1/\alpha$ es la duración promedio de la infección en humanos
- $1/\mu$ es la esperanza de vida de los vectores adultos.

Ver (Bailey, 1982; Anderson y May, 1991) y (Heesterbeek, 2002) para una perspectiva histórica. Esta fórmula muestra en particular que la reproducibilidad es proporcional a la población de vectores. Por lo tanto, si un sistema de vigilancia pudiera seguir la evolución de la densidad del vector antes y durante una epidemia, si el valor numérico de la reproducibilidad se conociera a partir de una epidemia anterior o se estimara con la fórmula (1), entonces la epidemia se detendría si la densidad del vector se dividiera por la reproducibilidad. Pero dado que ningún sistema de monitoreo actualmente monitorea la densidad de *Aedes albopictus* en Reunión, el método que se acaba de describir no puede funcionar. Por lo tanto, parece simplemente imposible responder razonablemente a la pregunta de si la epidemia de chikungunya volverá a pasar el invierno.

En este artículo, nos centramos en la parte más teórica del problema, a saber, la estimación de la reproducibilidad. Un aspecto sorprendente de la epidemia de chikungunya es su estacionalidad. La fórmula (1) supone que la población de vectores es constante durante todo el año. Surgen varias preguntas: ¿cómo definir la reproducibilidad si tenemos en cuenta la estacionalidad, por ejemplo, si suponemos que la población de vectores es una función periódica del tiempo? ¿Cómo calcular esta reproducibilidad? ¿Hay casos especiales en los que podemos obtener una fórmula simple similar a (1)?

Estas preguntas obviamente no son específicas de chikungunya. Surgen, por ejemplo, para otras enfermedades transmitidas por vectores. En términos más generales, estas preguntas surgen para problemas de dinámica de poblaciones con estacionalidad, como en epidemiología (Altizer et al., 2006), ecología, demografía, inmunología y genética de poblaciones.

Trabajos recientes (Bacaër y Guernaoui, 2006) han comenzado a responder algunas de estas preguntas. Contiene una definición de reproducibilidad en un entorno periódico como el radio espectral de un operador lineal integral en un espacio de funciones periódicas. La definición se inspira en trabajos previos sobre dinámicas de población estructuradas por edad con coeficientes periódicos (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers y Nerman, 1985; Anita et al., 1998) y por el libro de Diekmann y Heesterbeek (2000), que destaca la noción de "matriz de próxima generación" y "operador de próxima generación" para definir la reproducibilidad. (Bacaër y Guernaoui, 2006) también contiene un algoritmo basado en la discretización del operador integral. Utilizamos este algoritmo para estimar la reproducibilidad durante una epidemia de leishmaniasis en Marruecos. Las fluctuaciones en la población de vectores se conocían con precisión a partir de encuestas de campo.

Nuestro artículo está organizado de la siguiente manera. En la sección 2, presentamos una pequeña modificación de la definición de reproducibilidad dada por (Bacaër y Guernaoui, 2006, §5). Nombramos aquí r_0 el radio espectral del "operador de próxima generación", mientras $R_0 = r_0^n$ es el número de compartimentos infectados del modelo. (Heesterbeek y Roberts, 1995b, §2.1) ya han discutido brevemente este punto en el caso de las "matrices de la próxima generación". También mostramos para una cierta clase de modelos, que llamamos "cíclicos", que el problema integral del valor propio en la dimensión n se reduce a un problema unidimensional. A partir de entonces, uno está interesado en el caso particular donde el núcleo del problema reducido es $K(x, t) = f(t)G(x)$. $f(t)$ Es una función periódica. Este caso ya incluye muchos modelos de enfermedades transmitidas por vectores y transmitidas directamente.

En la Sección 3, se presentan cuatro métodos numéricos para calcular la reproducibilidad en problemas integrales de valores propios unidimensionales. El primer método es el que ya se presenta en (Bacaër y Guernaoui, 2006, §4): es una simple discretización del operador integral. El segundo método utiliza la serie de Fourier y está inspirado en (Williams y Dye, 1997), que estudia el parámetro maltusiano y no la reproducibilidad. Estos dos métodos funcionan para una función general $G(x)$ y una función periódica $f(t)$. El tercer método solo se refiere al caso particular donde $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$. Este método combina la serie de Fourier con un método de perturbación. Se parece al de (Coale, 1972, capítulo 6), que también está interesado en el parámetro maltusiano y no en la reproducibilidad. El cuarto método funciona para operadores cíclicos de próxima generación asociados con sistemas lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias con coeficientes periódicos. El método utiliza la teoría de Floquet como en (Heesterbeek y Roberts, 1995a, 1995b) pero de una manera diferente.

En la Sección 4, consideramos las enfermedades transmitidas por vectores y suponemos que la población de vectores viene dada por la siguiente fórmula

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]. \quad (2)$$

Usando primero un modelo simple para la malaria y los resultados de la sección 3.3, mostramos que con las mismas anotaciones que en (1), la reproducibilidad viene dada por

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left(1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3)$$

Esta fórmula aparentemente nueva generaliza la fórmula (1). El primer término es similar al caso de una población constante de vectores pero con la población reemplazada por su promedio. La corrección relativa máxima debido al segundo término es $\varepsilon^2/8$ y siempre tiende a disminuir la reproducibilidad. Luego pasamos a la epidemia de chikungunya usando un modelo un poco más complicado. La forma simplificada (2) para la población de vectores no parece demasiado irrazonable cuando miramos las curvas de temperatura y precipitación en Reunión (Figura 1b). Ambos tienen un máximo cada año alrededor de febrero. Después de haber estimado los parámetros de este modelo, comparamos los cuatro métodos numéricos de la sección 3 para el cálculo de la reproducibilidad. Sin embargo, el valor numérico así obtenido no debe tomarse demasiado en serio para la reproducibilidad de la epidemia de chikungunya. Los valores de los parámetros no se conocen con precisión. La hipótesis (2) es simplista. Podemos ver esto como un ejercicio para probar los diferentes métodos numéricos. Es una inspiración para desarrollar la teoría. Es un primer intento de modelar mientras se esperan estudios de campo sobre las fluctuaciones de la población de mosquitos.

La última sección discute la aplicabilidad del método de la sección 3.3 para obtener fórmulas aproximadas de reproducibilidad en el marco de otros modelos matemáticos de enfermedades infecciosas con coeficientes periódicos, en particular para el modelo SIR con una tasa de contacto periódica y un período infeccioso fijo, y también para el modelo SEIR con una tasa de contacto periódica y períodos de latencia e infectividad distribuidos exponencialmente. También se presentan indicaciones preliminares sobre la importancia de la reproducibilidad en modelos epidémicos estocásticos con estacionalidad.

2. Definición de R_0

Con $t \in \mathbb{R}$ y $x \geq 0$, suponemos que $K(t, x)$ es una matriz de tamaño n con coeficientes positivos o cero. Asumimos que $K(t + \theta, x) = K(t, x)$ Si $x \geq 0$.

La idea detrás de la función $K(t, x)$ es el de un modelo epidémico con n compartimentos infectados (I_1, I_2, \dots, I_n) . Estos compartimentos pueden ser infecciosos o latentes. $K_{i,j}(t, x)$ representa la expectativa del número de individuos de tipo i que un individuo de tipo j infecta al comienzo de una epidemia por unidad de tiempo en el tiempo t , si ha sido de tipo j por x unidades de tiempo. Esto cubre el caso en que los individuos del tipo j infectan a los individuos que terminan en el tipo i , pero también el caso en que los individuos del tipo j simplemente cambian los compartimentos para encontrarse con el tipo i . El supuesto de periodicidad para el núcleo K representa un entorno periódico.

Considere el operador lineal integral \mathcal{K} definido por

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx \quad (4)$$

en un espacio de funciones periódicas de período θ con valores en \mathbb{R}^n . Para ser más precisos, notamos que con las hipótesis de periodicidad en el núcleo K y la función v , se puede escribir la ecuación (4)

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\theta \hat{K}(t, s) v(s) ds$$

con

$$\hat{K}(t, s) = \begin{cases} \sum_{k=0}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s < t, \\ \sum_{k=1}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s > t. \end{cases}$$

Asumimos $\hat{K} \in L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$. Una extensión simple de (Hochstadt, 1973, Teorema 7, p. 51) muestra que \mathcal{K} es un operador lineal compacto de $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n) \rightarrow L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$. Como en (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 77), puede llamarse el operador lineal de próxima generación. $K(t, x)$ es el núcleo asociado r_0 es el radio espectral de \mathcal{K} . Definimos la reproducibilidad por la fórmula $R_0 = r_0^n$. Ver (Heesterbeek y Roberts, 1995b, §2.1) para una discusión de por

qué a veces es más conveniente tomar $R_0 = r_0^n$ que $R_0 = r_0$. Ver también (Bacaër y Guernaoui, 2006, §5) para una discusión de por qué esta definición de reproducibilidad generaliza la definición habitual sin estacionalidad con la matriz de la próxima generación (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 74).

El operador lineal \mathcal{K} es positivo. En caso $r_0 > 0$, el teorema de Krein y Rutman (Krasnosel'skij et al., 1980, Teorema 9.2, p. 87) muestra que r_0 es un valor propio de \mathcal{K} y que hay una función propia positiva $v \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ asociado con r_0 . Extendiendo v periódicamente a \mathbb{R} , podemos escribir

$$\int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx = r_0 v(t). \quad (5)$$

(Krasnosel'skij et al., 1980) y (Schaefer, 1974, p. 377) proporcionan condiciones que aseguran que $r_0 > 0$.

En el resto de este artículo, consideramos modelos "cíclicos" que tienen la siguiente forma particular (Figura 2): todos los elementos $K_{i,j}(t, x)$ del núcleo son cero excepto $K_{1,n}(t, x)$ y $K_{j+1,j}(t, x)$ con $1 \leq j \leq n - 1$.

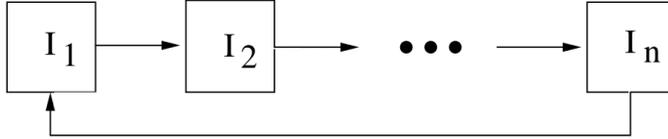


Figura 2. Compartimentos infectados en un modelo "cíclico".

Esto incluye, en particular, el caso general dimensional $n = 1$ con un kernel arbitrario K . Con $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$, el problema integral (5) está escrito

$$\begin{aligned} \int_0^\infty K_{1,n}(t, x) v_n(t - x) dx &= r_0 v_1(t), \\ \int_0^\infty K_{j+1,j}(t, x) v_j(t - x) dx &= r_0 v_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq n - 1. \end{aligned}$$

Reemplazamos sucesivamente la ecuación con $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$ en la primera ecuación. Con $R_0 = r_0^n$, se tiene

$$\int_0^\infty \dots \int_0^\infty K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) v_1(t - x_1 - \dots - x_n) dx_1 \dots dx_n = R_0 v_1(t).$$

Cabe señalar una propiedad importante: si un elemento distinto de cero de K se multiplica por una cierta constante, entonces la reproducibilidad también se multiplica por la misma constante. Cambio de variable ($x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$) conduce a

$$\int_0^\infty \tilde{K}(t, x) v_1(t - x) dx = R_0 v_1(t). \quad (6)$$

$\tilde{K}(t, x)$ es la integral de la hipersuperficie

$$\tilde{K}(t, x) = \int_{\sigma_x^n} K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) d\sigma_x^n$$

y $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$. Así, el problema integral (5) del valor propio de la dimensión n se ha reducido a un problema unidimensional (6).

En el resto del artículo, excepto en la sección 3.4, consideramos el caso particular donde

$$K_{1,n}(t, x) = f(t) g_n(x), \quad K_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq n - 1. \quad (7)$$

La ecuación (6) se convierte en

$$f(t) \int_0^\infty G(x) v_1(t - x) dx = R_0 v_1(t), \quad (8)$$

con

$$G(x) = \int_{\sigma_x^n} g_1(x_1) \dots g_n(x_n) d\sigma_x^n. \quad (9)$$

Tenga en cuenta que si $n = 1$, el núcleo se reduce a $K(t, x) = f(t) g_1(x)$ y $G(x) = g_1(x)$. También tenga en cuenta que si

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq n, \quad (10)$$

podemos mostrar (ver apéndice) a partir de (9) que

$$G(x) = a_1 \dots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (11)$$

Esta fórmula sigue siendo válida para $n = 1$ con la convención habitual de que el producto en un conjunto vacío es igual a 1.

3. Métodos numéricos para calcular la reproducibilidad.

3.1 Discretización del problema integral del valor propio

Este método consiste en discretizar el problema integral (8). Se presenta en (Bacaër y Guernaoui, 2006, §4); Por lo tanto, solo se recuerda brevemente. Tomamos un número entero muy grande N y $t_k = (k - 1) \theta / N$, con $k = 1, 2, \dots, N$. Definimos

$$\hat{G}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} G(x + k \theta). \quad (12)$$

\mathcal{R}_0 es el radio espectral de la matriz del problema de valor propio

$$f(t_k) \frac{\theta}{N} \left[\sum_{j=1}^{k-1} \widehat{G}(t_k - t_j) \mathcal{V}_j + \sum_{j=k}^N \widehat{G}(t_k - t_j + \theta) \mathcal{V}_j \right] = \mathcal{R}_0 \mathcal{V}_k. \quad (13)$$

\mathcal{V}_i Es un vector propio. Tenemos entonces $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ Si $N \rightarrow +\infty$. El cálculo numérico de \mathcal{R}_0 se puede hacer con Scilab (www.scilab.org), un software gratuito similar a Matlab. Tenga en cuenta que si $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$, $1 \leq j \leq n$, se deduce de (11) que

$$\widehat{G}(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j \theta}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \quad (14)$$

3.2 Serie de Fourier: caso periódico general

La descomposición de Fourier de una función periódica da

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t}, \quad f_j = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta f(t) e^{-ji\omega t} dt, \quad \omega = 2\pi/\theta. \quad (15)$$

\mathbb{Z} es el conjunto de enteros (positivo o negativo) y $i^2 = -1$. f_j es un número complejo con $f_{-j} = f_j^*$. * denota el número conjugado complejo. Estamos buscando una solución de (8) que sea una función real e incluso positiva.

$$v_1(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}. \quad (16)$$

c_j también es un número complejo con $c_{-j} = c_j^*$. Reemplazamos (15) y (16) en (8):

$$\left(\sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t} \right) \left(\sum_{j \in \mathbb{Z}} G_j c_j e^{ji\omega t} \right) = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}, \quad (17)$$

con

$$G_j = \int_0^\infty G(x) e^{-ji\omega x} dx. \quad (18)$$

De (9) se desprende que

$$G_j = \left(\int_0^\infty g_1(x) e^{-ji\omega x} dx \right) \cdots \left(\int_0^\infty g_n(x) e^{-ji\omega x} dx \right). \quad (19)$$

En caso $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ Si $1 \leq j \leq n$, entonces nosotros tenemos

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + ji\omega) \cdots (b_n + ji\omega)}, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (20)$$

La ecuación (17) se puede escribir.

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} \left(\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k \right) e^{ji\omega t} = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}.$$

Esta igualdad es verdadera si y solo si

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k = R_0 c_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (21)$$

Es un problema de valor propio para una matriz infinita. Tenga en cuenta que $f_k \rightarrow 0$ y $G_k \rightarrow 0$ Si $k \rightarrow \pm\infty$. Entonces, si dejamos que N crezca y si \mathcal{R}_0 es el radio espectral de la matriz cuadrada truncada $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$, entonces nosotros tenemos $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ Si $N \rightarrow +\infty$.

3.3 Serie de Fourier: el caso sinusoidal

Suponemos que

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1, \quad 0 \leq \phi < 2\pi. \quad (22)$$

Esto se llama una función sinusoidal. Para el problema del valor propio (8), un cambio de tiempo de la función f no cambia la reproducibilidad. De hecho, si R_0 es el radio espectral para la función f con la función propia $v_1(t)$, R_0 sigue siendo el radio espectral para la función $\hat{f}(t) = f(t - h)$ con su propia función $\hat{v}_1(t) = v_1(t - h)$. Para el cálculo de la reproducibilidad, por lo tanto, podemos suponer $\phi = 0$ y

$$f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}.$$

Obviamente tenemos

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

El sistema (21) se convierte

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (23)$$

$G_{-j} = G_j^*$ porque la función $G(x)$ Es con valores reales. Ecuación (23) con c_{-j} en el lado derecho es simplemente el complejo conjugado de la ecuación (23) con c_j en el lado derecho Por lo tanto, podemos olvidar la ecuación (23) para $j < 0$. Se tiene $c_{-1} = c_1^*$ y $G_{-1} = G_1^*$. El problema del valor propio (23) con $j \in \mathbb{Z}$ se reduce al siguiente sistema

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} G_1^* c_1^* + G_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} G_1 c_1 = R_0 c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad (j \geq 1). \end{cases} \quad (24)$$

La función $v_1(t)$ puede ser normalizado para que $c_0 = 1$. Es posible porque $v_1(t)$ es estrictamente positivo y $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$. Busquemos una solución del sistema (24) del formulario

$$R_0 = \sum_{k \geq 0} \rho_k \varepsilon^k, \quad c_j = \sum_{k \geq 0} c_{j,k} \varepsilon^k, \quad (25)$$

que esperamos sea válido al menos para valores pequeños de ε . Con $c_0 = 1$, se tiene $c_{0,0} = 1$ y $c_{0,k} = 0$ si $k \geq 1$. Insertamos (25) en la primera ecuación de (24) y separamos los poderes de ε^k . Obtenemos $G_0 = \rho_0$ y

$$\frac{G_1^*}{2} c_{1,k-1}^* + \frac{G_1}{2} c_{1,k-1} = \rho_k, \quad \forall k \geq 1. \quad (26)$$

Del mismo modo, al insertar (25) en la segunda ecuación de (24), llegamos a

$$G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}, \quad \forall j \geq 1$$

y

$$\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + G_j c_{j,k} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} = \sum_{l=0}^k \rho_l c_{j,k-l}, \quad \forall j \geq 1, \forall k \geq 1. \quad (27)$$

Se tiene $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$, $\forall j \geq 1$. Entonces tenemos $c_{j,0} = 0$ porque $G(x)$ es positivo y no idénticamente cero para que $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-j\omega x}) G(x) dx \neq 0$. Con

$$\rho_0 = G_0, \quad c_{j,0} = 0 \quad (j \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,k} = 0 \quad (k \geq 1),$$

vemos con (26) y (27) que los coeficientes ρ_k y $c_{j,k}$ se calculan recursivamente:

$$\rho_k = \Re(G_1 c_{1,k-1}) \quad \forall k \geq 1, \quad (28)$$

$$c_{j,k} = \frac{1}{G_0 - G_j} \left[\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} - \sum_{l=1}^{k-1} \rho_l c_{j,k-l} \right], \quad \forall j \geq 1, \forall k \geq 1. \quad (29)$$

$\Re(z)$ denota la parte real del número complejo z . Más específicamente, si los coeficientes ρ_l y $c_{j,l}$ se calculan para $l \leq k-1$ y $j \geq 1$, entonces las fórmulas dan una expresión para ρ_k y $c_{j,k}$ con $j \geq 1$. Este algoritmo puede comenzar porque ρ_0 y los coeficientes $c_{j,0}$ son conocidos. Usando (28) - (29), tenemos

- $c_{j,k} = 0$ para todo $j > k$,
- $\rho_k = 0$ para cualquier número impar k ,
- $c_{j,k} = 0$ si $j \geq 1$ es un número impar mientras $k \geq 1$ Es un número par.

En la práctica, arreglemos un número entero $\kappa > 1$ y considera el vector $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$ y la matriz rectangular $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$. Ponemos $\rho_0 = G_0$, $c_{0,0} = 1$, $c_{j,k} = 0$ con $j > k$ en la matriz, y $c_{0,k} = 0$ si $1 \leq k \leq \kappa$. El algoritmo funciona así:

para todo $k = 1$ a κ ,
 calcular ρ_k utilizando (28)
 para $j = 1$ a k ,
 calcular $c_{j,k}$ utilizando (29)
 final;
 final.

De esta manera, podemos ver fácilmente que

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{G_0}{2(G_0 - G_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad (30)$$

Finalmente encontramos

$$R_0 \simeq G_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (31)$$

Es la corrección de orden inferior a la reproducibilidad cuando se tienen en cuenta las variaciones estacionales de pequeña amplitud. Hagamos algunos comentarios adicionales:

- Se tiene

$$1 - \varepsilon \cos(\omega t - \phi) = 1 + \varepsilon \cos(\omega(t + \theta/2) - \phi).$$

Entonces, cambiar ε a $-\varepsilon$ corresponde a un cambio de tiempo de $f(t)$. Entonces, de acuerdo con la observación hecha al comienzo de la sección 3.3, la reproducibilidad debe permanecer sin cambios. Esto explica por qué los coeficientes impares ρ_{2k+1} En el desarrollo en serie de la reproducibilidad son cero.

- La función sinusoidal (22) no es tan especial como podría parecer a primera vista. De hecho, para cualquier función positiva periódica f , con, por ejemplo, un promedio igual a 1, los primeros términos del desarrollo de Fourier son

$$1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$$

con $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$ y $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$.

- Parece difícil determinar los radios de convergencia de (25). Los teoremas generales sobre las perturbaciones analíticas de los operadores lineales (Kato, 1984) muestran que estos radios de convergencia son estrictamente positivos, porque r_0 es un valor propio simple y aislado. (Kato, 1984) también ha desarrollado métodos no triviales para obtener límites inferiores para estos radios: se necesita trabajo adicional para tratar de aplicarlos en el presente caso. En la práctica, el algoritmo de esta sección proporciona fácilmente ρ_k para $k \leq 20$ o $k \leq 50$. Si observamos eso ρ_k converge a 0 cuando $k \rightarrow +\infty$, entonces hay una buena posibilidad de que el radio de convergencia de la serie para la reproducibilidad sea mayor o igual a 1.
- El método formal de perturbación utilizado en esta sección puede verse desde la perspectiva de la teoría matemática general desarrollada por (Kato, 1984). Considere, por ejemplo, el lado izquierdo de (8), con la función f dada por (22), como operador lineal \mathcal{L}_ε en el espacio de Hilbert de las funciones reales periódicas, cuyo cuadrado es integrable. El producto de punto es

$$\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt.$$

Considere el problema del valor propio no perturbado $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$, es decir

$$\int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$

Estamos buscando una solución

$$\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}.$$

Obtenemos

$$(\lambda - G_k) a_k = 0, \quad \forall k.$$

Entonces los valores propios están dados por $\lambda_k = G_k$, $\forall k \in \mathbb{Z}$. El subespacio asociado es generado por

$$\psi_k(t) = e^{ki\omega t}.$$

Las funciones ψ_k forman una base. Considere la base dual

$$\widehat{\psi}_k(t) = \frac{e^{-ki\omega t}}{\theta}, \quad k \in \mathbb{Z},$$

con $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 1$ si $j = k$ y 0 si $j \neq k$. Se tiene

$$\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}',$$

$$(\mathcal{L}'\psi)(t) = \cos(\omega t - \phi) \int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx.$$

Estamos interesados en la perturbación. $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$ para el valor propio $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$, cuya función propia asociada $\psi_0 = 1$ es positivo. Utilizamos las fórmulas dadas por (Kato, 1984, p. 81) en dimensión finita. Estas fórmulas siguen siendo válidas en dimensiones infinitas y son bien conocidas en la mecánica cuántica para operadores de autounión (Cohen-Tannoudji et al., 1986, capítulo XI). Obtenemos

$$\rho_1 = \langle \mathcal{L}'\psi_0, \widehat{\psi}_0 \rangle = \frac{G_0}{\theta} \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) dt = 0,$$

y

$$\begin{aligned} \rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}'\psi_0, \widehat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}'\psi_k, \widehat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{\theta^2} \sum_{k \neq 0} \frac{G_0 G_k}{G_0 - G_k} \left| \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \Re \left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1} \right), \end{aligned}$$

que es idéntico a (30). Las expresiones para correcciones de orden superior son más complicadas: el método y algoritmo ad hoc que usamos para calcular ρ_k parece más práctico.

3.4 Aplicación de la teoría de Floquet

En esta sección, consideramos el sistema lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\frac{dI_1}{dt} = -\alpha_1(t) I_1(t) + \beta_n(t) I_n(t), \quad (32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\alpha_{j+1}(t) I_{j+1}(t) + \beta_j I_j(t), \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad (33)$$

donde todas las funciones $\alpha_j(t)$ y $\beta_j(t)$ son periódicas con el mismo período θ . Este sistema puede provenir de la linealización cerca del equilibrio libre de enfermedad de un modelo epidémico no lineal. El núcleo del operador de próxima generación asociado viene dado por

$$\begin{aligned} K_{1,n}(t, x) &= \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(t, x) &= \beta_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq n-1, \end{aligned}$$

y $K_{i,j}(t, x) = 0$ para todos los demás índices. Por lo tanto, es un modelo "cíclico" en el sentido de la sección 2. Una observación en esta sección muestra que si por ejemplo $\beta_n(t)$ se multiplica por una cierta constante, luego la reproducibilidad se multiplica por la misma constante.

La teoría de Floquet aplicada al sistema (32) - (33) muestra que el equilibrio cero es inestable si y solo si el radio espectral de la "matriz del próximo año", también llamada matriz de monodromía, es mayor que 1.

La reproducibilidad es, por lo tanto, también el único número real positivo, para el cual $\rho(X(\theta)) = 1$. ρ es el radio espectral de la matriz y

$$\frac{dX}{dt}(t) = \begin{pmatrix} -\alpha_1(t) & 0 & \dots & 0 & \frac{\beta_n(t)}{R_0} \\ \beta_1(t) & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \beta_{n-1}(t) & -\alpha_n(t) \end{pmatrix} X(t)$$

con la condición inicial $X(0) = 1_n$ (la matriz de identidad de tamaño n). R_0 se calcula con un método de dicotomía. Utilizamos software como Scilab para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias numéricamente.

4. Enfermedades transmitidas por vectores

4.1 Malaria

Consideramos en esta sección un modelo muy simple para la malaria, es decir, una variación de uno de los primeros modelos propuestos por Ronald Ross (1911) con una población periódica de vectores. Vamos a presentar las siguientes anotaciones:

- $S(t)$ es la población humana sana
- $I(t)$ es la población humana infectada
- $P = S(t) + I(t)$ es la población humana total
- $s(t)$ es la población de vectores saludables
- $i(t)$ es la población de vectores infectados
- $p(t) = s(t) + i(t)$ es la población total de vectores.

Además, se consideran los siguientes parámetros:

- α es la velocidad de curación de los humanos
- β es la frecuencia con la que los vectores pican
- q (o q') es la probabilidad de transmisión del vector al humano (o del humano al vector)
- $\lambda(t)$ es el número de nuevos vectores adultos que emergen por unidad de tiempo. Es una función periódica del período θ .
- μ es la mortalidad del vector

El modelo es el siguiente:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (34)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \quad (35)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta q i(t) \frac{S(t)}{P} + \alpha I(t), \quad (36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta q i(t) \frac{S(t)}{P} - \alpha I(t). \quad (37)$$

Al agregar (34) y (35), vemos que $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$. Suponemos que $p(t)$ es dado por

$$p(t) = p_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)].$$

Como se conoce μ , esto determina $\lambda(t)$. Al linealizar el sistema (34) - (37) cerca del equilibrio sin enfermedad, obtenemos

$$\frac{di_*}{dt} = \beta q' p(t) \frac{I_*(t)}{P} - \mu i_*(t), \quad \frac{dI_*}{dt} = \beta q i_*(t) - \alpha I_*(t). \quad (38)$$

El núcleo del operador de próxima generación asociado es

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta q' p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \beta q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (39)$$

Es "cíclico" de la forma particular (7), con las funciones $g_j(x)$, $1 \leq j \leq 2$, de la forma (10) y $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$. La fórmula (20) da

$$G_j = \frac{\beta^2 q q' p_0}{(\alpha + j i \omega)(\mu + j i \omega) P}, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (40)$$

Finalmente (31) tiene la forma

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left(1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (41)$$

Esta es la corrección de orden inferior a la fórmula (1). Tenga en cuenta que tenemos desigualdad

$$0 \leq \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \leq \frac{\varepsilon^2}{8}.$$

El límite superior se alcanza cuando $\alpha \simeq \mu \gg \omega$. Entonces llegamos a la siguiente conclusión:

El primer término en la fórmula para R_0 es lo mismo que para una población constante p de vectores pero con p reemplazado por la población de vectores promedio. La corrección relativa máxima debido al segundo término es $\varepsilon^2/8$ y siempre tiende a disminuir la reproducibilidad. Por lo tanto, es un poco más difícil para una enfermedad transmitida por vectores invadir una población con fluctuaciones.

También recordamos dos propiedades fundamentales de la reproducibilidad en el contexto de las enfermedades transmitidas por vectores:

- una epidemia puede desarrollarse si y solo si $R_0 > 1$
- Se puede evitar una epidemia si la población de vectores se divide uniformemente por la reproducibilidad durante todo el año.

4.2 La epidemia de chikungunya en Reunión

Chikungunya es una enfermedad viral que parece conducir a una inmunidad duradera. Si también queremos tener en cuenta el período de incubación en humanos y vectores, el siguiente modelo parece ser adecuado:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (42)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta i(t) \frac{S(t)}{P},$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta i(t) \frac{S(t)}{P} - \delta E(t), \quad \frac{dI}{dt} = \delta E(t) - \alpha I(t), \quad (44)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I(t). \quad (45)$$

- $e(t)$ es la población de vectores infectados pero no infecciosos
- $E(t)$ es la población humana infectada pero no infecciosa
- $1/\gamma$ es el período de incubación promedio en vectores
- $1/\delta$ es el período de incubación promedio en humanos
- $R(t)$ es la población humana inmune

Tenga en cuenta que las probabilidades de transmisión en los compartimentos e y E son nulos y los que están en los compartimentos i y I igual a 1. La población humana total $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ es constante, mientras que la población total de vectores $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$ es solución de $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$.

Este modelo se utiliza para tratar de estimar la reproducibilidad de la epidemia de chikungunya de 2005 y 2006 en Reunión. Como las fluctuaciones de la población de vectores son desconocidas, tomamos la forma simple

$$p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)).$$

Esto no es demasiado irrazonable cuando observamos las curvas de temperatura y precipitación en Reunión (Figura 1b), las dos tienen un máximo máximo anual alrededor de febrero y un mínimo alrededor de julio. Así tenemos $\theta = \frac{2\pi}{\omega} = 1$ año, y podemos tomar $\phi = \frac{2\pi}{12}$. La función $s(t)$ puede ser eliminado del sistema (42) - (45) ya que $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$. Los otros valores de los parámetros utilizados para la simulación se resumen en la Tabla 1. Tenga en cuenta, por ejemplo, que (chikungunya.net, # 83) se refiere a la pregunta 83 en la lista de preguntas frecuentes en el sitio chikungunya.net. Este sitio web, escrito por epidemiólogos, está dedicado a la epidemia de chikungunya en Reunión.

Se estima que la incubación en humanos dura entre 3 y 7 días (Duhamel et al., 2006, p. 6) o entre 4 y 7 días (chikungunya.net, # 101). Pero de acuerdo con (# 156), los humanos pueden comenzar a ser infecciosos 2 o 3 días antes de los síntomas. Por lo tanto, elegimos 4 días para el período de incubación. Se estima que el período infeccioso después de los síntomas en humanos es de aproximadamente 5 días (Duhamel et al., 2006, p. 7) o entre 5 y 7 días (# 49,52). Dado el comentario anterior, tomamos un valor de 7 días para todo el período infeccioso.

Se estima que el período de incubación en los vectores es entre 9 y 14 días (chikungunya.net, # 83), entre 4 y 5 días (# 253), o entre una y dos semanas (# 395). Elegimos 7 días. Una vez infectados, parece que los vectores permanecen infectados hasta que mueren (# 83). Se estima que la vida útil de un vector adulto es entre 4 y 10 semanas (# 83) o "varias" semanas (# 404). Elegimos un mes. El vector puede morder 5 o 6 veces durante su vida (# 404): elegimos un promedio de una mordedura cada 4 días. No se sabe si el vector infectado puede transmitir el virus a sus huevos (# 83/385/442): nuestro modelo no tiene en cuenta esta posibilidad.

La infección en humanos conduce a un estado de inmunidad (# 10/385), que probablemente dura al menos varios años, ya que nadie parece haber sufrido dos veces de chikungunya durante la epidemia en Reunión. Los casos asintomáticos representan entre el 10 y el 15% de los casos de acuerdo con (# 385) pero no parecen estar incluidos en la estimación del número de casos en la Figura 1; No se tiene en cuenta en el modelo.

Tabla 1. Valores de parámetros utilizados para la simulación.

ajuste	símbolo	valor
período de incubación en vectores	$1/\gamma$	7 días
vida de vector	$1/\mu$	1 mes
período de incubación en humanos	$1/\delta$	4 días
período infeccioso en humanos	$1/\alpha$	7 días
período entre dos picaduras	$1/\beta$	4 días
población humana	P	785 000
cambio de estacionalidad	ϕ	$\frac{2\pi}{12}$

El primer caso de chikungunya en Reunión se detectó el 22 de febrero de 2005. Probablemente fue importado de las Comoras, donde varios miles de personas ya habían sido infectadas. Teniendo en cuenta el período de incubación y la duración de la infección, se supone para la simulación que un ser humano en el compartimento E ingresa a la población de La Reunión al comienzo de la quinta semana de 2005. Continuamos la simulación del modelo hasta principios de febrero de 2006, es decir, hasta la implementación de un control vectorial a gran escala después del pico alto; Este control no está incluido en el modelo. Se supone que el control vectorial antes de esta fecha es insignificante en el modelo.

p_0 y ε son parámetros desconocidos que deben estimarse utilizando la curva epidémica (Figura 1). Definimos $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$ y $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$. Usando un método rudimentario por prueba y error, encontramos un ajuste correcto a la curva epidémica, dada la simplicidad del modelo, con un número máximo de picaduras recibidas por un humano por semana igual a $\beta p_{\max}/P = 1,2$ y un número mínimo de picaduras por humano y por semana igual al 6% de este máximo, es decir $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$ (figura 3). De esto obtenemos p_{\max} , p_{\min} , $p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$ y $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$. Numéricamente, $\varepsilon \approx 0,887$. Podemos verificar fácilmente que $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$ mantenerse positivo porque $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$.

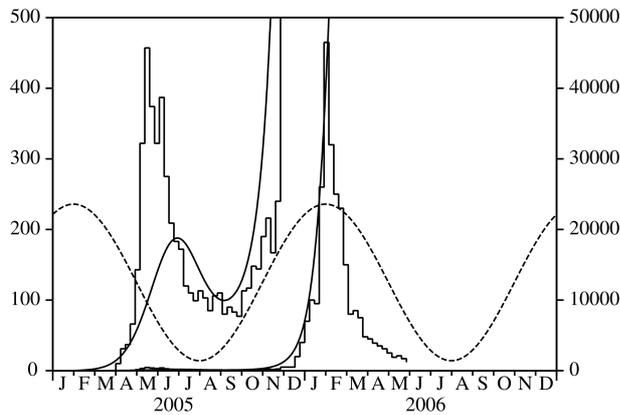


Figura 3. Estimación de parámetros p_0 y ε ajustando la curva suave producida por el modelo a la curva epidémica antes del control de vectores a gran escala de febrero de 2006. La curva punteada muestra la supuesta variación de la población de vectores (sin escala).

Ahora que todos los parámetros de este modelo son fijos, pasamos a estimar la reproducibilidad. Al linealizar las ecuaciones (43) y (44) cerca del equilibrio sin enfermedad, obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{de_*}{dt} &= \beta p(t) \frac{I_*(t)}{P} - (\gamma + \mu) e_*(t), & \frac{di_*}{dt} &= \gamma e_*(t) - \mu i_*(t), \\ \frac{dE_*}{dt} &= \beta i_*(t) - \delta E_*(t), & \frac{dI_*}{dt} &= \delta E_*(t) - \alpha I_*(t). \end{aligned}$$

El núcleo del operador de próxima generación asociado es

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\beta p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \gamma e^{-(\gamma+\mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta e^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta e^{-\delta x} & 0 \end{pmatrix}.$$

Es "cíclico" y de forma particular (7) con $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$, mientras que las funciones $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 4$) son de la forma (10). $G(x)$ está dado por (11), $\hat{G}(x)$ por (14) y G_k por (20).

Con los valores numéricos de los parámetros como arriba, y con cualquiera de los cuatro métodos en la sección 3, obtenemos $R_0 \simeq 3,4$. El programa se puede descargar desde el siguiente sitio web

www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci.

Las siguientes tablas muestran la convergencia de los primeros tres métodos. El primer método (sección 3.1) parece converger más lentamente que los otros. Esto probablemente se deba a que reemplaza la función f con una función de paso ($f(t_k)_{1 \leq k \leq N}$). No es una buena aproximación para el caso particular donde f es una función sinusoidal. El segundo método (sección 3.2) utiliza los coeficientes de Fourier de f , que en nuestro caso particular son simplemente

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

Debido a esto, la convergencia del método es muy rápida. Estos dos métodos requieren el cálculo del radio espectral de una determinada matriz. Por el contrario, el tercer método (sección 3.3) requiere solo operaciones elementales y casi podría llevarse a cabo con una calculadora simple. Recuerde que κ es el número de términos que mantenemos en la expresión de la reproducibilidad en series de potencias de ε . Podemos notar que la aproximación dada por la fórmula (1), con la población p reemplazado por el promedio de la población de vectores, corresponde a $\kappa = 0$ en la tabla. La diferencia con el valor exacto de la reproducibilidad es del 14%. Si incluimos el término cuadrático en ε , como en la fórmula (31), la diferencia se reduce al 2%, incluso si ε no es muy pequeña. La convergencia del cuarto método (sección 3.4) está determinada por la discretización de la ecuación diferencial. Es el solucionador de ecuaciones diferenciales el que generalmente controla esto. Con Scilab, puede encontrar fácilmente el valor correcto $R_0 \simeq 3,389$ después de varias iteraciones de dicotomía.

Convergencia del primer método:

N	12	25	50	100	200
R_0	3,100	3,399	3,392	3,389	3,389

Convergencia del segundo método:

N	0 0	1	2	3	4 4
R_0	3,868	3,496	3,418	3,389	3,389

Convergencia del tercer método:

κ	0 0	2	4 4	10	12
R_0	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

Repitamos: el valor numérico obtenido para la reproducibilidad de chikungunya no debe tomarse demasiado en serio. Los valores de los parámetros son imprecisos. La hipótesis (2) es demasiado simple. Podemos ver esto como un ejercicio para probar los diferentes métodos numéricos, como una fuente de inspiración para desarrollar la teoría, o como un primer intento de modelar mientras esperamos encuestas de campo sobre las fluctuaciones de la población de *Aedes albopictus*.

5. Observaciones finales

5.1 Otras aplicaciones

Modelos epidémicos con $n = 1$

Considere un modelo epidémico con un compartimento infectado y un núcleo de la siguiente forma

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] g(x). \quad (46)$$

Tenemos entonces $G(x) = g(x)$ como ya se señaló en la sección 2. R_0 se puede aproximar por la fórmula (31). El núcleo (46) aparece, por ejemplo, en modelos epidémicos SIS / SIR / SIRS con una velocidad de contacto sinusoidal.

Si el período infeccioso se distribuye exponencialmente como en (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov y Piccardi, 1994), entonces tenemos $G(x) = a e^{-bx}$. Podemos verificar fácilmente que $G_0 = a/b$ y que el coeficiente de ε^2 en (31) se cancela, de modo que $R_0 \simeq a/b$. Con la misma definición de reproducibilidad que la del presente artículo, Bacaër y Guernaoui (2006, §5) demostraron en este caso la fórmula exacta $R_0 = a/b$. Por supuesto, este resultado ya se ha notado durante mucho tiempo, ya que el núcleo (46) aparece en relación con la ecuación

$$\frac{dI}{dt} = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)) I(t) - bI(t).$$

Podemos resolverlo explícitamente. Es fácil demostrar que el estado de equilibrio cero es inestable si y solo si $a/b > 1$. Por analogía con el caso trivial donde $\varepsilon = 0$, varios autores han planteado $R_0 = a/b$ como definición. Se dieron cuenta de que R_0 fue el tiempo medio de la función $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$. Creían que esta propiedad promedio seguía siendo válida para modelos más complicados. Este no es el caso.

Si el período infeccioso es una constante constante τ como en (Cooke y Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980), tenemos

$$G(x) = a \quad \forall x < \tau, \quad G(x) = 0 \quad \forall x > \tau.$$

Tenemos entonces $G_0 = a\tau$, $G_1 = a \frac{1 - e^{-b\tau}}{b}$ y (31) da

$$R_0 \simeq a\tau + \varepsilon^2 \frac{2a\tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[\frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (47)$$

A diferencia del modelo para la malaria en la sección 4.1, la estacionalidad puede aumentar o disminuir la reproducibilidad. Depende del valor numérico de $\omega\tau$. Tenga en cuenta que para el caso excepcional donde $\omega = 2\pi$ y $a = 1$ considerada por (Cooke y Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978), la fórmula (47) dice que $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$ si $\tau = 1$. Esperamos tener la fórmula exacta $R_0 = 1$ para todos ε si $\tau = 1$, ya que (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) han demostrado que existen soluciones periódicas del modelo epidémico no lineal completo si y solo si $\tau > 1$.

Modelos epidémicos con $n = 2$

Considere un modelo epidémico con dos compartimentos infectados que, después de la linealización cerca del equilibrio sin enfermedad, es

$$\frac{dI_1}{dt} \simeq -b_1 I_1(t) + a_2 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] I_2(t), \quad \frac{dI_2}{dt} \simeq a_1 I_1(t) - b_2 I_2(t).$$

Tenga en cuenta que el sistema (38) era de esta forma. El núcleo del operador de próxima generación asociado es

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (48)$$

La fórmula (31) da

$$R_0 \simeq \frac{a_1 a_2}{b_1 b_2} \left(1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (49)$$

Un ejemplo de ello es el modelo de malaria (Anderson y May, 1991, p. 404). Los valores numéricos utilizados en esta referencia son: $\omega = 2\pi$, $\varepsilon = 15/25$, $a_1 = 20$ por año, $a_2 = 20 \times 25$ por año, $b_1 = 50$ por año y $b_2 = 4$ por año. Los cuatro métodos numéricos de la sección 3, así como la fórmula aproximada (49), dan $R_0 \simeq 49,4$. Tenga en cuenta que el término de orden más bajo es $\rho_0 = 50$.

Otro ejemplo es el modelo epidémico SEIR o SEIRS con una tasa de contacto sinusoidal considerada, por ejemplo, en (Schwartz y Smith, 1983; Aron y Schwartz, 1984; Kuznetsov y Piccardi, 1994; Altizer et al., 2006, Cuadro 1; Ma y Ma, 2006, §4). Los valores numéricos utilizados por (Ma y Ma, 2006, §4) son: $\omega = 1$, $\varepsilon = 0,8$, $a_1 = 0,3$, $a_2 = 1$, $b_1 = 0,3$ y $b_2 = 0,99$ (unidades no especificadas). La simulación numérica ha demostrado que no se puede establecer una epidemia en este caso. Pero con $\varepsilon = 0$, los autores señalaron que $\rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$. La conclusión fue que promediar la tasa de contacto no es la forma correcta de determinar el umbral epidémico. De hecho, los cuatro métodos numéricos de la sección 3 dan $R_0 \simeq 0,973 < 1$ si $\varepsilon = 0,8$. La fórmula aproximada (49) da $R_0 \simeq 0,974$.

Otro ejemplo es el modelo para el cólera con una tasa de contacto o una tasa de contaminación del agua que es sinusoidal (Codeço, 2001). Esta referencia también considera el caso donde el coeficiente b_2 , que representa la tasa de desaparición de *Vibrio cholerae* en el agua, es una función sinusoidal del tiempo. Este artículo no proporciona una fórmula aproximada para la reproducibilidad en el último caso, pero R_0 todavía se puede calcular numéricamente usando, por ejemplo, el método en la sección 3.4.

También mencionamos la conjetura de (Moneim y Greenhalgh, 2005), que sugiere que la reproducibilidad (con un umbral en 1) para un modelo SEIRS con una vacuna y una tasa de contacto periódica se calcula promediando los coeficientes periódicos. Esta referencia no da ejemplos numéricos. Pero si suponemos que la tasa de contacto es constante y que la población sana en la situación libre de enfermedad es sinusoidal, entonces $K(t, x)$ es exactamente de la forma (48) y R_0 está dado por (49). Si el promedio fue correcto, el resultado no debería depender de ε . Entonces la suposición parece incorrecta.

5.3 El caso estocástico

Sería útil para la epidemia de chikungunya en Reunión tener una estimación de la probabilidad de que la epidemia se apague debido al invierno, conociendo el tamaño de la población humana infectada al comienzo del invierno. Para responder a esta pregunta, obviamente necesitamos un modelo estocástico. Pero los modelos estocásticos para enfermedades de vectores con estacionalidad son difíciles de analizar. En esta sección, mostramos el vínculo entre la probabilidad de extinción en el momento t y la reproducibilidad utilizando un modelo epidémico muy simple con estacionalidad.

Considere el proceso de nacimiento y muerte con coeficientes. $a(t)$ y $b(t)$ que son funciones periódicas del período θ

$$\frac{dW_k}{dt} = a(t) (k - 1) W_{k-1}(t) - [a(t) + b(t)] k W_k(t) + b(t) (k + 1) W_{k+1}(t), \quad k \geq 1$$

y $dW_0/dt = b(t) W_1(t)$. $W_k(t)$ es la probabilidad de tener k personas infectadas en el momento t . Si se introducen o presentan personas infectadas con Z en el momento T , entonces

$$W_Z(T) = 1, \quad W_k(T) = 0 \quad \forall k \neq Z.$$

La probabilidad de extinción en el tiempo t se calcula resolviendo la ecuación diferencial parcial de primer orden verificada por la función generadora

$$g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t) x^k.$$

El resultado, dado por (Bartlett, 1960), sigue siendo válido incluso si los coeficientes no son periódicos:

$$W_0(t) = \left[1 - \frac{e^{-\int_t^t (b(\tau) - a(\tau)) d\tau}}{1 + \int_T^t a(\tau) e^{-\int_r^t (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau} \right]^Z.$$

La expectativa del número de personas infectadas en el momento t viene dada por

$$I(t) = \sum_{k \geq 1} k W_k(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t) I(t) - b(t) I(t).$$

Como podemos adivinar con esta ecuación diferencial, y como se muestra (Bacaër y Guernaoui, 2006, §5) para funciones $a(t)$ y $b(t)$ que son periódicas, la reproducibilidad definida en la sección 2 viene dada por

$$R_0 = \frac{\int_0^\theta a(\tau) d\tau}{\int_0^\theta b(\tau) d\tau}.$$

Tenga en cuenta que si $R_0 < 1$, entonces nosotros tenemos

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 1.$$

La epidemia está terminando. Si por el contrario $R_0 > 1$, entonces nosotros tenemos

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \left[1 - 1 / \int_T^\infty a(\tau) e^{\int_r^t (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau \right]^Z.$$

Hay una cierta probabilidad de que la epidemia persista.

Por lo tanto, la reproducibilidad también sirve como umbral entre dos situaciones:

- la epidemia termina con una probabilidad igual a 1 independientemente del momento inicial de introducción del primer caso infectado
- la epidemia termina con una probabilidad estrictamente entre 0 y 1 y depende del tiempo inicial.

Podemos esperar tener un fenómeno umbral similar para los modelos de enfermedad vector estocástica con estacionalidad. Pero se necesita más trabajo para verificar este punto.

Esta sección evita la introducción de una reproducibilidad dependiente del tiempo, $R_0(t)$, definido por ejemplo en el caso de enfermedades transmitidas por vectores mediante la fórmula (1) con p reemplazado por $p(t)$. Esta expresión parece ser un buen candidato para discutir la invasión en función del tiempo de introducción del patógeno. Pero el ejemplo de (Hale, 1980, p. 121) mencionado en (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 149) ya sugiere que los siguientes casos pueden suceder simultáneamente:

- $R_0(t) < 1$ para todo t
- El equilibrio libre de enfermedad es inestable: $R_0 > 1$ con R_0 definido como en el presente artículo.

Además, la reproducibilidad generalmente no es el promedio de tiempo de $R_0(t)$ (excepto excepción como el caso donde $K(t, x) = a(t) e^{-bx}$ estudiado en la sección 5.1.1). Desde un punto de vista biológico, la capacidad de invasión de un patógeno en un entorno estacionalmente variable obviamente depende de la fecha de introducción del patógeno durante el año. Dado que la invasión está completamente determinada por la reproducibilidad en los modelos deterministas, a diferencia de los modelos estocásticos, esto da la impresión de que los modelos deterministas simplemente no son adecuados para discutir la invasión de acuerdo con la fecha de introducción del patógeno.

Cálculo auxiliar

A partir de la definición (9) de $G(x)$ y suponiendo (10), mostramos (11) por inducción. Por supuesto, generalmente no perdemos asumiendo que $a_j = 1 \forall j$. Para $n = 2$, un cálculo simple muestra que

$$G(x) = \int_0^x e^{-\lambda_1 x_1 - \lambda_2 (x - x_1)} dx_1 = \frac{e^{-\lambda_1 x}}{\lambda_2 - \lambda_1} + \frac{e^{-\lambda_2 x}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Suponga que (11) es cierto para un determinado número entero n . Tenemos entonces

$$\begin{aligned} G(x) &= \int_{\sigma_x^{n+1}} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n - \lambda_{n+1} x_{n+1}} d\sigma_x^{n+1} \\ &= \int_0^x \left(\int_{\sigma_{x-x_{n+1}}^n} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n} d\sigma_{x-x_{n+1}}^n \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \int_0^x \left(\sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j (x - x_{n+1})}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \int_0^x e^{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n+1}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} + e^{-\lambda_{n+1} x} \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) \prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)}. \end{aligned}$$

La segunda suma de la última línea es la descomposición en elementos simples de la siguiente fracción racional

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq n} (\lambda_j - \lambda_{n+1})}$$

Entonces tenemos

$$G(x) = \sum_{j=1}^{n+1} \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n+1}} (\lambda_k - \lambda_j)},$$

y la fórmula (11) es verdadera para $n + 1$.

Referencias bibliográficas

- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., Rohani, P., 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9, 467–484.
- Anderson, R. M., May, R. M., 1991. *Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- Anita, S., Iannelli, M., Kim, M. Y., Park E. J., 1998. Optimal harvesting for periodic age–dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648–1666.
- Aron, J. L., Schwartz, I. B., 1984. Seasonality and period–doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.
- Bacimir, N., Guernaoui, S., 2006. The epidemic threshold of vector–borne diseases with seasonality – The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J. Math. Biol.* 53, 421–436.
- Bailey, N. T. J., 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Charles Griffin & Company, Londres.
- Bartlett M. S., 1960. *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, Londres.
- chikungunya.net, www.chikungunya.net/faq/faq.htm
- Coale A. J., 1972. *The Growth and Structure of Human Populations – A Mathematical Investigation*. Princeton University Press.
- Codevso, C. T., 2001. Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect. Dis.* 289, 2801–2810.
- Cohen–Tannoudji, C., Diu, B., Lalomi, F., 1986. *Mécanique quantique, 3e édition*. Hermann, Paris.
- Cooke, K. L., Kaplan, J. L., 1976. A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. *Math. Biosci.* 31, 87–104.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., 2000. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester.
- Dietz, K., 1976. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In : *Mathematical Modelling in Medicine*, Berger J., Bühler W., Repges R., Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G., Gombert, D., Paupy, C., Quatresous, I., 2006. Mission d’appui à la lutte contre l’impidmie de chikungunya a la Réunion. *Inspection gminmirale des affaires sociales, Paris*. www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya_janvier_2006/chikungunya.pdf
- Grossman, Z., Gumowski, I., Dietz, K., 1977. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations – Analytical approach. In : *Nonlinear Systems and Applications*, V. Lakshmikantham (Ed.), Academic Press, New York, p. 525–546.
- Grossman, Z., 1980. Oscillatory phenomena in a model of infectious diseases. *Theor. Popul. Biol.* 18, 204–243.
- Hale, J. K., 1980. *Ordinary Differential Equations*. Krieger, New York.
- Heesterbeek, J. A. P., Roberts, M. G., 1995a. Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* 33, 415–434.
- Heesterbeek, J. A. P., Roberts, M. G., 1995b. Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* 3, 779–787.
- Heesterbeek, J. A. P., 2002. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta Biotheor.* 50, 189–204.
- Hochstadt, H., 1973. *Integral Equations*. Wiley, New York.
- Institut de Veille Sanitaire, www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya
- Jagers, P., Nerman, O., 1985. Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kato, T., 1984. *Perturbation Theory for Linear Operators, 2e édition*. Springer, Berlin.
- Krasnoselskij, M. A., Lifshits, Je. A., Sobolev, A. V., 1980. *Positive Linear Systems : The Method of Positive Operators*. Heldermann, Berlin.
- Kuznetsov, Yu. A., Piccardi, C., 1994. Bifurcation analysis of periodic SEIR and SIR epidemic models. *J. Math. Biol.* 32, 109–121.
- Ma, J., Ma, Z., 2006. Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Mimitio France, www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html
- Moneim, I. A., Greenhalgh, D., 2005. Use of a periodic vaccination strategy to control the spread of epidemics with seasonally varying contact rate. *Math. Biosci. Eng.* 2, 591–611.
- Nussbaum, R. D., 1977. Periodic solutions of some integral equations from the theory of epidemics. In : *Nonlinear Systems and Applications*, V. Lakshmikantham (mid.), Academic Press, New York, p. 235–257.
- Nussbaum, R. D., 1978. A periodicity threshold theorem for some nonlinear integral equations. *SIAM J. Math. Anal.* 9, 356–376.
- Pierre, V., Thiria, J., Rachou, E., Sissoko, D., Lassalle, C., Renault, P., 2005. Epidémie de dengue 1 a la Réunion en 2004. *Journées de veille sanitaire 2005*, Poster no. 13. www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs_2005/poster_13.pdf
- Ross, R., 1911. *The Prevention of Malaria, 2e édition*. John Murray, Londres.
- Schaefer, H. H., 1974. *Banach Lattices and Positive Operators*. Springer, New York.
- Schwartz, I. B., Smith, H. L., 1983. Infinite subharmonic bifurcation in an SEIR epidemic model. *J. Math. Biol.* 18, 233–253.
- Smith, H. L., 1977. On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics. *J. Math. Biol.* 4, 69–80.
- Thieme, H. R., 1984. Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J. Integral Equations* 7, 253–277.
- Williams, B. G., Dye, C., 1997. Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math. Biosci.* 145, 77–88.