



*El número de reproducción de base y sus aplicaciones en epidemiología*

*The basic reproduction number and its applications in epidemiology*

*O número básico de reprodução e suas aplicações em epidemiologia*

Alex Eduardo Pozo Valdiviezo <sup>I</sup>  
[eduardo.pozo@esPOCH.edu.ec](mailto:eduardo.pozo@esPOCH.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0003-0480-5669>

**Correspondencia:** [eduardo.pozo@esPOCH.edu.ec](mailto:eduardo.pozo@esPOCH.edu.ec)

Ciencias Técnicas y Aplicadas  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 23 de mayo de 2022 \* **Aceptado:** 12 de junio de 2022 \* **Publicado:** 28 de julio de 2022

- I. Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.

## Resumen

El número de reproducción de base,  $R_0$ , se define como el número promedio de casos que un individuo infectado va a causar durante el período de contagio dentro de una población compuesta por únicamente por susceptibles. Este concepto es importante porque nos permite tener un indicador simple que valora la evolución de una epidemia. Lo más importante es que  $R_0$  suele servir como parámetro que proporciona una estimación de un valor mínimo para predecir si una infección se propagará o no. En este artículo damos una breve visión general del método Next-generation matrix (NGM) el cual nos permite dar una formulación de  $R_0$  a partir de modelos deterministas y la forma en que las estimaciones de este parámetro epidemiológico pueden servir de fundamento para tomar decisiones relativas a las estrategias de mitigación. Además, indicaremos que por sí solo, el  $R_0$  es una medida insuficiente de la dinámica de las enfermedades infecciosas en las poblaciones; hay otros parámetros que pueden aportar información más útil. No obstante, la estimación del  $R_0$  en una población determinada es útil para entender la transmisión de una enfermedad en ella. Si se considera el  $R_0$  en el contexto de otros parámetros epidemiológicos importantes, su utilidad puede consistir en que permite conocer mejor un brote epidémico y preparar la respuesta de salud pública correspondiente.

**Palabras Clave:** Next-generation matrix; número de reproducción de base.

## Abstract

The base reproduction number,  $R_0$ , is defined as the average number of cases that an infected individual will cause during the period of contagion within a population composed of only susceptibles. This concept is important because it allows us to have a simple indicator that assesses the evolution of an epidemic. Most importantly,  $R_0$  often serves as a parameter that provides an estimate of a minimum value to predict whether or not an infection will spread. In this article we give a brief overview of the Next-generation matrix (NGM) method which allows us to give a formulation of  $R_0$  from deterministic models and the way in which estimates of this epidemiological parameter can serve as a basis for making relative decisions. to mitigation strategies. In addition, we will indicate that by itself, the  $R_0$  is an insufficient measure of the dynamics of infectious diseases in populations; there are other parameters that can provide more useful information. However, the estimation of  $R_0$  in a given population is useful to understand the transmission of a disease in it. If the  $R_0$  is considered in the context of other important

epidemiological parameters, its usefulness may be that it allows a better understanding of an epidemic outbreak and the preparation of the corresponding public health response.

**Keywords:** Next-generation matrix; base reproduction number.

## Resumo

O número base de reprodução,  $R_0$ , é definido como o número médio de casos que um indivíduo infectado causará durante o período de contágio em uma população composta apenas por suscetíveis. Este conceito é importante porque nos permite ter um indicador simples que avalia a evolução de uma epidemia. Mais importante,  $R_0$  geralmente serve como um parâmetro que fornece uma estimativa de um valor mínimo para prever se uma infecção se espalhará ou não. Neste artigo damos uma breve visão geral do método da matriz de próxima geração (NGM) que nos permite dar uma formulação de  $R_0$  a partir de modelos determinísticos e a forma como as estimativas deste parâmetro epidemiológico podem servir de base para a tomada de decisões relativas às estratégias de mitigação. Além disso, indicaremos que, por si só, o  $R_0$  é uma medida insuficiente da dinâmica das doenças infecciosas nas populações; existem outros parâmetros que podem fornecer informações mais úteis. No entanto, a estimativa de  $R_0$  em uma determinada população é útil para entender a transmissão de uma doença na mesma. Se o  $R_0$  for considerado no contexto de outros parâmetros epidemiológicos importantes, sua utilidade pode ser que permita um melhor entendimento de um surto epidêmico e a preparação da resposta de saúde pública correspondente.

**Palavras-chave:** Matriz de próxima geração; número de reprodução base.

## Introducción

Desde la aparición del COVID-19, en la ciudad de Wuhan-China, a finales del 2020 ha llevado a los diferentes gobiernos del mundo a tomar medidas nunca vistas. Con la finalidad de hacer frente y desaparecer la epidemia, los gobiernos optaron por recomendar diversos tipos de medidas entre ellas el aislamiento social. Las razones que justifican estas medidas extremas para afrontar la epidemia son la rapidez con que el virus se propaga, lo letal que puede ser en poblaciones vulnerables, el impacto que puede tener en el sistema hospitalario y la falta de medicamentos o vacunas entre tantos otros. Por ende, es importante conocer en tiempo real el impacto que tienen

las medidas adoptadas por los gobiernos y las personas en la evolución de la epidemia. Es de singular importancia, saber si las medidas mencionadas generaron un crecimiento o decrecimiento de la epidemia en términos de población infectada.

Para determinar las medidas sanitarias para contrarrestar al COVID-19, los epidemiólogos centran sus modelos y afirmaciones en cifras. Una de las más importantes, sobre todo al principio de una enfermedad, es el **número de reproducción de base**,  $R_0$ . En una enfermedad,  $R_0$  nos indica la cantidad de personas que pueden ser infectadas a partir de un paciente, denominado el paciente cero. Así, si por ejemplo un  $R_0 = 1$  nos indica que un infectado podrá infectar a otro. Si el  $R_0 = 5$  entonces, hasta cinco individuos podrán contraer la enfermedad durante el periodo infeccioso. Esta cifra se calcula a partir de datos empíricos, aunque se ve afectada por otras variables. No existe un único método para calcular el  $R_0$ , sino que este se puede determinar de forma directa según los casos observados en una epidemia, normalmente, o siguiendo modelos estadísticos que consideran diversas variables. Existen diferentes modelos, algunos más simples y otros más complejos, para determinar el  $R_0$ .

El origen de  $R_0$  se da con los estudios de demografía de Böckh en 1886, Sharp & Lotka en 1911, Dublin & Lotka en 1925 y Kuczynski en 1928, luego, se estudió de forma independiente para las enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria (Ross 1911; MacDonald 1952) y las infecciones humanas de transmisión directa (Kermack & McKendrick 1927; Dietz 1975; Hethcote 1975). Actualmente se utiliza ampliamente en el estudio de las enfermedades infecciosas y, más recientemente, en los modelos de la dinámica de las poblaciones en el interior de los hogares. Sin embargo, la interpretación de  $R_0$  depende de los contextos antes mencionados. En epidemiología,  $R_0$  es el número de individuos infectados por un solo individuo infectado durante todo su periodo infeccioso, en una población totalmente susceptible. Mientras que en la dinámica del parásito-huésped,  $R_0$  es el número de nuevas células infectadas producidas por una célula infectada durante su vida, suponiendo que todas las demás células son susceptibles.

La interpretación de  $R_0$  se deben a los trabajos de George MacDonal (1952) y se sabe que cuando  $R_0 < 1$ , cada individuo infectado produce, en promedio, menos de un nuevo individuo infectado, y por lo tanto predecimos que la infección será eliminada de la población, o el parásito será eliminado del individuo. Si  $R_0 > 1$ , el patógeno es capaz de invadir la población susceptible, que, en términos generales, cuanto mayor es  $R_0$ , más difícil es controlar la enfermedad. Este criterio es donde recae la importancia y utilidad del concepto  $R_0$ . Así que, en un proceso infeccioso, podemos

determinar las medidas de control, y su magnitud, para tener más eficacia en reducir el  $R_0$  por debajo de uno, lo que facilita una importante orientación para las iniciativas de salud pública. Además  $R_0$  también se utiliza para medir el riesgo de una epidemia o pandemia en las enfermedades infecciosas emergentes.

Actualmente se han desarrollado distintos trabajos teóricos que han ampliado la noción de  $R_0$  a una serie de modelos complejos pero el uso práctico de  $R_0$  se ha limitado, en su mayor parte, a sistemas deterministas muy simples.

Al no existir un único método para calcular  $R_0$ , el tema a tratar en este artículo recae en la explicación del método de siguiente generación o *Next-generation*, en inglés, para la obtención de  $R_0$ .

### 1. El método de next-generation.

Uno de los primeros intentos para definir  $R_0$  es a través de la “Función de supervivencia”. Consideremos una población extensa y sea  $F(t)$  la probabilidad que un individuo *continúe* infectado en el tiempo  $t$ . Se denomina a esta cantidad como probabilidad de supervivencia. Si  $\beta(t)$  representa el promedio de nuevos individuos contagiados que un individuo infectado producirá por unidad de tiempo cuando tuvo contacto con los otros individuos en un tiempo global. Entonces, el número de individuos infectados luego del contacto con el primer individuo infectado, durante “toda su vida”, es

$$R_0 = \int_0^{+\infty} F(t)\beta(t)dt.$$

Una discusión sobre generalización de  $R_0$  a partir de esta probabilidad la podemos hallar en Baudrot et al. (2016)

Para lograr un mejor entendimiento del problema de calcular  $R_0$  comencemos por recordar que,  $R_0$ , es el número de individuos infectados por un solo individuo contagiado durante todo su periodo infeccioso en una población totalmente susceptible, entonces una forma natural de examinar el proceso de infección en términos de generaciones de individuos infectados consecutivos. Las generaciones posteriores que crecen en tamaño indican un crecimiento poblacional, es decir, una epidemia y el factor de crecimiento por generación indica el potencial de crecimiento. De manera natural este factor de crecimiento es entonces la **caracterización matemática** de  $R_0$ .

Como regla los diversos rasgos de los individuos, como el sexo, la edad, la especie, entre otros, son relevantes desde el punto de vista epidemiológico, pero nosotros consideraremos el caso en el que estos rasgos dividen a la población en un número finito de categorías discretas.

Aquí el interés recae en poder definir una matriz que relacione el número de nuevos individuos infectados en las distintas categorías en generaciones consecutivas. Esta matriz, habitualmente notada  $K$ , se denomina *next-generation matrix (NGM)*; la cual fue introducida por Diekmann et al. en 1990, quienes además definieron matemáticamente  $R_0$  como el valor propio dominante de  $K$ .

Dentro de los diversos modelos en epidemiología existen los modelos compartimentados; los cuales permiten describir con un número finito de divisiones donde cada división está conectada, por un flujo, a otra división. Además, la población es asignada a cada división con letras, por ejemplo,  $S$ , susceptibles;  $I$ , infectados;  $R$ , recuperados. Pero esta asignación también permite denotar el tamaño correspondiente de la subpoblación, ya sea en forma de fracción o de número (por ejemplo,  $I$  para los individuos en estado infeccioso). La dinámica de los modelos en epidemiología es descrita por un sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, en general, no lineal autónomo. Donde el sistema nos da una descripción de los cambios del tamaño de cada subpoblación en el curso del tiempo. Para desarrollar los cálculos de  $R_0$ , nos centraremos solamente en los compartimentos de la población infectada.

Para el cálculo de  $R_0$  procederemos de la siguiente manera. Identificamos aquellos sistemas de ecuaciones que describen la dinámica de los individuos infectados y, por ende, trabajaremos con un subsistema de ecuaciones. Encontramos los puntos de equilibrio del sistema, que, por regla, existen. Luego, nuestro interés recae en punto de equilibrio libre de enfermedad o *Disease-free equilibrium (DFE)* y si el sistema es no lineal procedemos a linealizar el subsistema alrededor del punto  $DFE$ . Notemos que la linealización del sistema no solo permite una manipulación más sencilla en el estudio de este, sino que, en términos epidemiológicos, la linealización refleja que  $R_0$  caracteriza el potencial de la propagación inicial cuando un individuo infectado es introducido dentro de una población de susceptibles, y, además se asume que el cambio que se genera, dentro de esta población en una etapa inicial, es mínimo.

Recordemos que cualquier sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias lineales es descrito por la matriz jacobiana, y, es aquí donde radica la importancia de linealizar el sistema cuando éste es no lineal, y, de enlazar esta matriz con una interpretación epidemiológica. A la par del algoritmo presentado, también nos interesa realizar una descomposición, particular, del sistema en dos partes;

la parte de la **transmisión**, notada  $F$ , y la parte de la **transición** de los cambios que se presentan en los estados, notada  $V$ . A continuación, se calcula el valor propio dominante de la matriz  $K = -FV^{-1}$ , más adelante indicaremos la importancia del signo negativo en la definición de esta matriz. Donde la entrada  $K_{ij}$  es el **número esperado de nuevos casos** con estado de infección  $i$ , generados por un individuo que acaba de nacer (epidemiológicamente hablando) en el estado de infección  $j$ .

## 2. Aproximación formal de la Matriz de Siguiete Generación.

Consideramos que la población está dividida en  $n$  compartimientos. El número de individuos en el compartimiento  $i$  esta dado por  $x_i$ . Suponemos que denotamos los compartimientos de tal manera que los  $m$  primeros sean constituidos de individuos *no infectados*, más precisamente no portadores del germen -virus, protozoarios, parásitos, ...-. De hecho, todos los que no evolucionaron hacia un compartimiento de individuos infectados. En estos compartimientos podemos asumir que los susceptibles, individuos vacunados, en cuarentena de manera que no hay una transmisión vertical ni horizontal<sup>1</sup>.

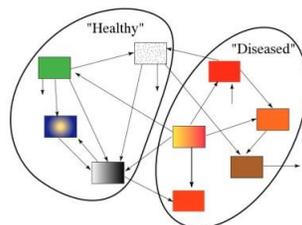
El concepto fundamental es que estos compartimientos nunca pueden dar transmisores por sí mismos.

Los compartimientos restantes están constituidos de los infectados. Por ejemplo, los infectados, latentes, portadores asintomáticos.

Denotaremos

$$x = \left( \underbrace{x_1, \dots, x_m}_{\text{no infectados}}, \underbrace{x_{m+1}, \dots, x_n}_{\text{infectados}} \right)$$

el estado del sistema.



<sup>1</sup> Transmisión vertical se refiere a la infección a través de la madre al feto o bebé en el periodo perinatal o neonatal. Mientras que la transmisión horizontal es la transmisión de un agente patógeno, como una bacteria, hongo o virus, entre miembros de una misma especie que no tienen una relación madre-hijo

**Figura 1:** “Infectados y no infectados”**Fuente:** G. Sallet. (2018).

Describimos la dinámica de la enfermedad infecciosa, es decir, la escribiremos a través de la ecuación diferencial siguiente

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \quad (1)$$

donde  $f$  es una función de  $\mathbb{R}^n$  en  $\mathbb{R}^n$  donde cada componente de esta representa la tasa de cambio de  $x_i$ , con  $i = 1, \dots, n$ . Además

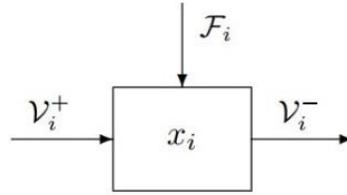
$$f(x) = \mathcal{F}(x) + \mathcal{V}(x)$$

donde  $\mathcal{F}$  constituye la tasa de apareamiento de nuevas infecciones presentes en todos los compartimentos. Mientras que la  $\mathcal{V}$  se expresa como

$$\mathcal{V}(x) = \mathcal{V}^+(x) - \mathcal{V}^-(x)$$

con  $\mathcal{V}^+$  representando las tasas de transferencia de individuos entre compartimentos y  $\mathcal{V}^-$  es la tasa de transferencia de individuos fuera de los compartimentos. Mas específicamente,

- $\mathcal{F}_i(x)$  la velocidad de aparición de nuevos infectados, en el compartimiento  $i$ . Estos son nuevos infectados, obtenidos por transmisión de cualquier tipo -vertical u horizontal-
- $\mathcal{V}_i^+(x)$  representa los flujos entrantes relacionado al compartimiento  $i$  derivados de otras causas (desplazamiento, envejecimiento, recuperación, etc.).
- $\mathcal{V}_i^-(x)$  representa los flujos salientes relacionado al compartimiento  $i$  producidos por cuestiones de mortalidad, cambios de estado epidemiológico, etc.



**Figura 2:** “Infectados y no infectados”

**Fuente:** A. Perasso. (2018).

Tenemos finalmente

$$\dot{x}_i = \mathcal{F}_i(x) + \mathcal{V}_i^+(x) - \mathcal{V}_i^-(x).$$

Vamos a considerar un punto de equilibrio del sistema, al cual se le denomina, **punto de equilibrio sin enfermedad**. Es decir, en este caso representa a una población de susceptibles en la cual no hay ningún individuo infectado (por ende, tampoco recuperados). De hecho, cada  $\dot{x}_i^*$  está fijo y es igual a cero para  $i > m$ . En otras palabras, un punto de equilibrio *sin enfermedad*,  $x^*$  es el punto tal que  $f(x^*) = 0$ . Un punto de equilibrio de este tipo suele ser llamado un *disease-free equilibrium* (DFE). Este punto es dado por

$$x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_m^*, 0, \dots, 0). \quad (2)$$

Recalquemos que la naturaleza de las características epidemiológicas implica tener las siguientes propiedades para las funciones,  $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^-$ , antes introducidas (Diekmann *et al.* (1990) y van den Driessche & Watmough (2002)):

A. Cada función representa una transferencia dirigida de individuos, estas funciones son **todos no negativas** lo que implica a tener la condición:

Si  $x \geq 0$ , entonces  $\mathcal{F}_i(x), \mathcal{V}_i^+(x), \mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$  para  $i = 1, \dots, n$ .

B. Si no hay nada en un compartimiento, **nada puede salir** -propiedad fundamental de un modelo con compartimientos-. Entonces tenemos la condición:

Si  $x_i = 0$ , entonces  $\mathcal{V}_i^-(x) = 0$  para  $i = m + 1, \dots, n$ .

C. Los compartimientos que tienen índices inferiores a  $m$  son los compartimientos de **no infectados**. Por ende, no puede aparecer en estos **compartimientos infectados**. Así,

$\mathcal{F}_i(x) = 0$  para  $i = 1, \dots, m$ .

D. Se asume que no hubo inmigración de agentes infecciosos. Como es  $x^*$  un punto de equilibrio sin enfermedad (DFE), significa que estamos en un estado en el que no hay infección por ninguna parte.  $\mathcal{V}_i^+$  es una pieza infecciosa de otro compartimiento. Entonces esta condición se traduce como:

Si  $x$  es un punto de equilibrio sin enfermedad (DFE), entonces  $\mathcal{F}_i(x) = 0$  y  $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$  para  $i = m + 1, \dots, n$ .

E. Si  $\mathcal{F} = 0$  para todo  $x$ , entonces todos los valores propios de la matriz jacobiana del sistema (1) tienen partes reales negativas.

Esta última supuesto significa sencillamente que **cuando no hay enfermedad**, la población admite un equilibrio localmente asintóticamente estable, el punto de equilibrio sin enfermedad. Con las hipótesis precedentes junto con el punto de equilibrio dado en (2), se sigue que

$$Df(x^*) = D\mathcal{F}(x^*) + D\mathcal{V}(x^*) = D\mathcal{F}(x^*) + D\mathcal{V}^+(x^*) + D\mathcal{V}^-(x^*).$$

Además, puesto que las componentes de  $\mathcal{F}_i$  de la función  $\mathcal{F}$  son idénticamente nulas para  $i \leq m$  tenemos

$$D\mathcal{F}(x^*) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & F \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad D\mathcal{V}(x^*) = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & V \end{bmatrix}.$$

Las matrices  $F$  y  $V$  se expresan como

$$F = \left[ \frac{\partial \mathcal{F}_i(x^*)}{\partial x_j} \right] \quad \text{y} \quad V = \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i(x^*)}{\partial x_j} \right]$$

donde  $i, j = m + 1, \dots, n$ . Tomando en cuenta las cuatro primeras hipótesis, la matriz  $F$  es una matriz positiva y como  $x^*$  es un DFE entonces por la hipótesis (A), (B), (C) la matriz  $V$  es una matriz de Metzler<sup>2</sup>.

### 3. Deducción de la matriz de siguiente generación.

Vamos ahora a dar las etapas utilizadas para deducir la matriz de siguiente generación. Introducimos una **cifra pequeña de individuos infecciosos** en la población de susceptibles y estamos, también, considerando que están en el equilibrio sin enfermedad (DFE). Para determinar la salida de un **número pequeño de individuos infectados** en la población, entonces la hipótesis (C) nos dice lo que

$$\mathcal{F}_i = 0 \quad \text{para } i = 1, \dots, m$$

y consideramos la dinámica de estos individuos sin que tengan una nueva infección, ya que solo nos interesan los individuos que están atenuados por una primera infección y pueden reinfectarse. Con esta consideración, la hipótesis (D) nos permite obtener:

$$\mathcal{F}_i(x^*) = 0 \quad \text{para } i = m + 1, \dots, n.$$

Así tendremos  $\mathcal{F}_i(x^*) = 0$  para  $i = 1, \dots, n$ .

<sup>2</sup> Matriz en la cual todas las componentes fuera de la diagonal son no negativas.

Puesto que deseamos conocer su comportamiento en el futuro, consideremos el sistema aproximado por su linealización en el punto de equilibrio. Si estamos cerca del equilibrio, el comportamiento del sistema es aproximado por el sistema linealizado.

Como tenemos que  $Df = D\mathcal{F} + D\mathcal{V}$  el sistema se convierte, con  $\mathcal{F}$  igual a 0, en

$$\dot{x} = D\mathcal{V}(x^*)(x - x^*),$$

y este nuevo sistema puede ser utilizado para determinar el rumbo de un pequeño número de individuos infectados introducidos en la población sin presencia de la enfermedad.

Sean  $\varphi_i(0)$  el número inicial de individuos infectados en el compartimiento  $i$  y  $\varphi(t) = (\varphi_{m+1}(t), \dots, \varphi_n(t))$  el número de estas personas inicialmente infectadas que permanecen en los compartimientos de infectados luego de un cierto tiempo. Es decir, el vector  $\varphi$  es la componente  $m + 1$  de  $x$ . La partición de  $D\mathcal{V}(x^*)$  implica que

$$\dot{\varphi} = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & V \end{bmatrix} [x_1 - x_1^* \quad \dots \quad x_m - x_m^* \quad \varphi_{m+1} \quad \dots \quad \varphi_n]^T$$

de donde se observa que  $\dot{\varphi}_{m+1} = \sum_{i=m+1}^n \frac{\partial \mathcal{V}_{m+1}}{\partial x_i} \varphi_i$ . Por lo tanto,  $\dot{\varphi}(t) = V \varphi(t)$  lo que implica

$$\varphi(t) = \varphi(0)e^{tV} \tag{3}$$

La expresión en (3) muestra la trayectoria del paciente cero a través de los compartimientos de la enfermedad desde la exposición inicial hasta la recuperación o la muerte y  $\varphi_i(t)$  **representa la probabilidad que el paciente cero se encuentre en el estado de la enfermedad  $i$  en el tiempo  $t$** . Además,  $\varphi(0)$  se considera como un pequeño número de individuos infectados en el tiempo  $t$ . Al final obtenemos que el tiempo esperado que el paciente cero pasa en cada comportamiento viene dado por la siguiente integral

$$\int_0^{+\infty} \varphi(t) dt = -V^{-1}\varphi(0), \tag{4}$$

donde las entradas  $(k, j)$  de la matriz  $V^{-1}$  pueden ser interpretadas como **el tiempo previsto que un individuo inicialmente introducido en el compartimiento de la enfermedad  $j$  pasa en el compartimiento de enfermedad  $k$ .**

Este grupo de infectados va a generar nuevos casos, así, el número previsto de nuevas infecciones producidas por el paciente cero viene expresado por

$$\int_0^{+\infty} F\varphi(t)dt = -FV^{-1}\varphi(0), \quad (5)$$

donde la entrada  $(i, k)$  de la matriz  $F$  es **la tasa de producción de las infecciones en el compartimiento  $i$  para un paciente cero en el compartimiento  $k$ .**

Observemos que si  $F$  es una matriz positiva y  $V$  es una matriz de Metzler invertible y positiva, con esto podemos decir que  $-FV^{-1}$  es una matriz no negativa.

A continuación, damos la interpretación de las componentes de la matriz  $-FV^{-1}$ . Consideremos, ahora, un infectado en el compartimiento  $j$ , entonces la entrada  $(k, j)$  de  $-V^{-1}$  es el tiempo promedio donde este individuo permanecerá en el compartimiento  $k$  en el transcurso de su *periodo infeccioso*<sup>3</sup>. Mientras que la entrada  $F_{i,k}$  es la rapidez con la cual un individuo en el compartimiento  $k$  produce nuevas infecciones en el compartimiento  $i$ . Consecuentemente la entrada  $(i, j)$  de  $-FV^{-1}$  es el número promedio de nuevas infecciones de compartimiento  $i$  producida por un individuo infectado de compartimiento  $j$ .

La matriz

$$K = -FV^{-1} \quad (6)$$

se denomina la ***next generation matrix*** (o matriz de siguiente generación) y hemos visto que la entrada  $K_{ij}$  es **el número promedio de individuos infectados de compartimiento  $i$  producido por un individuo infectado del compartimiento  $j$ .** Notamos también que la matriz  $K$  es una matriz cuadrada positiva de dimensión igual al número de compartimientos de infectados.

<sup>3</sup> Tiempo que se necesita para que se desarrolle una infección después de que una persona se ve expuesta a un organismo que causa una enfermedad.

#### 4. Definición de $R_0$ .

Vamos a enunciar las definiciones suplementarias siguientes acerca de los valores propios de una matriz.

**Radio espectral.** - Denominamos el radio espectral de una matriz  $A$  de tamaño  $n \times n$ , al valor maximal del módulo de sus valores propios.

$$\rho(A) = \max_{1 \leq i \leq n} |\lambda_i|.$$

**Módulo de estabilidad.** - Denominamos módulo de estabilidad de una matriz  $A$ , la más grande parte real de los valores propios de  $A$

$$\alpha(A) = \max\{Re(\lambda): \lambda \text{ es un valor propio de } A\}.$$

Tengamos en cuenta que las entradas  $(i, j)$  de la matriz  $K = -FV^{-1}$  son los números previstos de nuevas infecciones en el compartimento  $i$  producidas por el individuo infectado inicialmente introducido en el compartimento  $j$ . Entonces, es natural pensar que  $R_0$  representará la entrada más grande de  $K$ . Luego, adaptando el método de matriz de próxima generación descrito en anteriormente, en Diekmann et al. (1990) se establece la siguiente definición:

**Definición matemática del número de reproducción de base  $R_0$ .** - Si  $\alpha(V) < 0$  entonces definimos el número de reproducción de base ligado al punto DFE  $x^*$  del sistema (1) como

$$R_0 = \rho(-FV^{-1}). \tag{7}$$

Recalquemos que la condición de tener  $\alpha(V) < 0$  nos permite obtener la estabilidad del punto DFE  $x^*$ . A su vez la matriz jacobiana del sistema (1) se descompone como sigue

$$DF(x^*) + DV(x^*) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & F \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} J_1 & J_2 \\ 0 & F + V \end{bmatrix}$$

y como  $V$  es una matriz de Metzler invertible entonces  $V$  tiene valores propios con parte real negativa y si  $J_1$  tiene también valores propios con parte real negativa implica la estabilidad del punto DFE  $x^*$  está determinada por los valores propios de la matriz  $F + V$ .

Mencionemos que la definición de *matriz de siguiente generación* dada en la sección anterior difiere del signo negativo con respecto a la definición presentada por Van den Driessche & Watmough (2002). Utilizamos las matrices de Metzler (Berman & Plemmons (1994), Cap. 6), que aparecen de forma natural en los sistemas de compartimientos, mientras que en Van den Driessche & Watmough (2002) se utilizan M-matrices<sup>4</sup>. Lo que lleva a Van den Driessche a notar  $V_i^+$  lo que entra,  $V_i^-$  lo que sale y también nota que

$$\dot{x}_i = \mathcal{F}_i - \mathcal{V}_i$$

con  $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^+ - \mathcal{V}_i^-$ .

Esto es absolutamente artificial, pero sirve para mostrar que es más sencillo abordar la invertibilidad de matrices desde el punto de vista de las matrices de Metzler que desde la teoría de las M-matrices. Con tal definición, mostraremos un resultado principal que trata sobre la estabilidad del punto DFE. Tal como se mencionó en las secciones anteriores, una de las características más importantes de  $R_0$  es el hecho que manifiesta la estabilidad del punto DFE. Hay diversos métodos para la derivación, a partir de un modelo determinístico, de la estabilidad del punto DFE a través de  $R_0$  pero nuestro enfoque fue el estudio de los valores propios de la matriz jacobiana, asociada al modelo, en el punto de equilibrio libre de enfermedad. Lastimosamente, para algunos modelos, los métodos existentes no siempre permiten garantizar la interpretación o significado de  $R_0$ . Un ejemplo de esta problemática se describe en detalle en Diekmann & Heesterbeek (2000; ejercicio 5.43).

## 5. Criterio de estabilidad

El sistema epidemiológico es asintóticamente estable con respecto al punto DFE  $x^*$  si  $R_0 > 1$  y es inestable si  $R_0 < 1$ .

Este criterio nos indica que si  $R_0 < 1$ , entonces un individuo infecta en promedio menos de una persona, lo que significa que la enfermedad desaparecerá de la población. Mientras que, si  $R_0 > 1$ , un individuo infecta en promedio a más de una persona, es decir, que la enfermedad puede

---

<sup>4</sup> Matriz cuadrada con entradas reales en la que todos sus principales menores son estrictamente positivos y sus elementos extradiagonales son negativos.

propagarse en la población. La determinación de los parámetros del modelo permite, así, calcular las condiciones de propagación de la enfermedad.

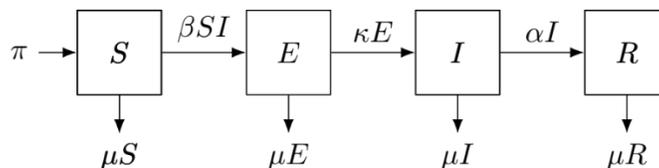
Notemos que la ventaja de este método radica en el hecho que se trata de un método de reducción dimensional, ya que la determinación de la estabilidad del módulo de la matriz  $Df(x^*)$ , necesario para efectuar el análisis de estabilidad del punto DFE  $x^*$ , es reducido al cálculo del radio espectral de la matriz de siguiente generación  $K = -FV^{-1}$  que es de dimensión menor.

Por último, observamos que en la descomposición  $\mathcal{F} + \mathcal{V}$  sólo es imprescindible que  $F$  sea una matriz no negativa y que  $V$  sea una matriz de Metzler (Berman & Plemmons; 1994; Cap. 6) con  $\alpha(V) < 0$ . Sin embargo, estas condiciones no determinan de forma única  $F$  y  $V$ ; sino es la interpretación la que lleva a los  $F$  y  $V$  relevantes. La interpretación decide que eventos, producción y cambios de estado, se tienen en cuenta en  $F$  y que eventos en  $V$ . Para un ejemplo concreto, nos remitimos a la subsección 6.4.3 del capítulo 6 de Brauer, Van den Driessche y Wu (2008), donde se considera, en particular, un modelo simple de procesamiento SEIT. Para cualquier descomposición, obtenemos un número de reproducción, contando los eventos incrustados en  $F$ . Sin embargo, **diferentes descomposiciones conducen a diferentes números de reproducción.**

## 6. Ejemplos de aplicación.

Aplicaremos el algoritmo de la matriz de siguiente generación al estudio explícito del número de reproducción básico para algunos modelos epidemiológicos. Además, recordemos que, en general, el cálculo analítico del radio espectral como de los puntos de equilibrio no suelen ser fáciles y es por ello por lo que recurrimos al cálculo numérico a través de un logicial (Scilab, Matlab, Octave, entre otros). Sin embargo, en dimensiones pequeñas, donde en casos de estructuras particulares podemos dar fórmulas explícitas.

**Modelo SEIR con una dinámica vital.** - La dinámica vital (nacimientos y muertes) puede sostener un brote o permitir que se propaguen nuevas infecciones a medida que los nuevos nacimientos proporcionan individuos más susceptibles. En una población realista como esta, la dinámica de la enfermedad alcanzará un estado estable. Donde  $\pi$  y  $\mu$  representan las tasas de natalidad y mortalidad, respectivamente, y se supone que son iguales para mantener una población constante. Estas consideraciones se pueden resumir en el diagrama descrito en la Figura 3.



**Figura 3:** “Esquema de la infección”

**Fuente:** Elaboración propia.

En este modelo,  $S, E, I, R$  y  $N = S + E + I + R$  son números no negativos. La progresión en los compartimientos esta ilustrada en la Figura 3. Las nuevas infecciones en el compartimiento  $E$  son debidas a contactos entre personas sensibles e infectadas en los compartimientos  $S$  e  $I$  con una tasa  $\beta SI$ . Los individuos pasan del compartimiento  $E$  hacia el compartimiento  $I$  con un ritmo  $\kappa$  y desarrollan una inmunidad con una tasa  $\alpha$ . Además, la mortalidad natural afecta a los individuos con una tasa  $\mu$ . En aras de la simplicidad, el modelo asume una incorporación constante,  $\pi$ , de individuos susceptibles. Si la incidencia  $\beta SI$  y  $\beta$  es constante, este modelo se denomina comúnmente modelo de acción de masas. De forma más general,  $\beta$  puede verse como una función de la población total  $N$ .

El modelo SEIR se escribe como sigue

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \pi - \mu S - \beta SI, \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \kappa)E, \\ \frac{dI}{dt} = \kappa E - (\mu + \alpha)I, \\ \frac{dR}{dt} = \alpha I - \mu R, \end{cases}$$

con condiciones iniciales  $S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, R(0) = R_0$  donde  $S_0, E_0, I_0, R_0 \geq 0$ . Notemos que como  $R$  no aparece en las tres primeras ecuaciones. Podemos entonces descartar la última ecuación.

Los compartimientos infectados son  $E$  e  $I$ , entonces un punto de equilibrio con  $E = I = 0$  tiene la forma  $x^* = (S_0, 0, 0, 0)$ , donde  $S_0 = \frac{\pi}{\mu}$ . El cual se tratará de un punto DFE.

La progresión de  $E$  e  $I$  y la falla del tratamiento no son consideradas como nuevas infecciones, sino más bien como la progresión de un individuo infectado a través de los diferentes compartimientos. Por consecuencia,

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta SI \\ 0 \end{pmatrix}, \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \pi \\ 0 \\ \kappa E \end{pmatrix}, \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} \mu S + \beta SI \\ (\mu + \kappa)E \\ (\mu + \alpha)I \end{pmatrix}.$$

Entonces,

$$F = \begin{pmatrix} \beta S_0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, V = \begin{pmatrix} -(\mu + \kappa) & 0 \\ \kappa & -(\mu + \alpha) \end{pmatrix}$$

de donde se obtiene

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{(\mu + \kappa)} & 0 \\ -\frac{\kappa}{(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)} & -\frac{1}{(\mu + \alpha)} \end{pmatrix}$$

Así, la matriz de siguiente generación es

$$K = -FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa\beta\pi}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)} & \frac{\beta\pi}{\mu(\mu + \alpha)} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

y el valor de  $R_0$  es

$$R_0 = \rho(K) = \frac{\kappa\beta\pi}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)}.$$

Ahora estudiemos la estabilidad del punto DFE  $x^* = (S_0, 0, 0, 0)$ . Para ello, la matriz jacobiana asociada al sistema alrededor de  $x^*$  es

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta S_0 \\ 0 & -\mu - \kappa & \beta S_0 \\ 0 & \kappa & -\mu - \alpha \end{pmatrix}.$$

Consecuentemente, el polinomio característico viene dado por

$$(-\mu - \lambda)[(-\mu - \kappa - \lambda)(-\mu - \alpha - \lambda) - \beta\kappa S_0] = 0.$$

Entonces los valores propios de  $J(x^*)$  son

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 0, \\ \lambda_2 &= -\frac{2\mu + \kappa + \alpha}{2} + \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + \alpha)^2 + 4(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)(R_0 - 1)}}{2}, \\ \lambda_3 &= -\frac{2\mu + \kappa + \alpha}{2} - \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + \alpha)^2 + 4(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)(R_0 - 1)}}{2}. \end{aligned}$$

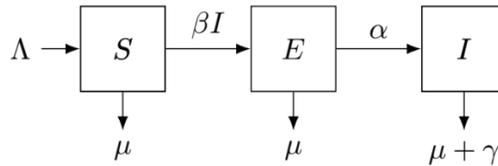
Vemos bien que si  $R_0 > 1$ , tenemos que  $\lambda_2 > 0$ ,  $\lambda_3 < 0$ . Así, el punto de equilibrio DFE  $x^*$  es entonces inestable. Mientras que si  $R_0 < 1$  tenemos que  $\lambda_2, \lambda_3$  son negativos lo que implica que  $x^*$  es asintóticamente estable.

**La inmunidad colectiva es una estrategia de vacunación.** – Recordemos que la inmunidad colectiva es una forma de protección contra las enfermedades infecciosas que se produce cuando un porcentaje suficiente de la población se vuelve inmune contra una infección, sea por vacunación, sea por infecciones anteriores, lo que reduce la probabilidad de infección en los individuos que no están inmunizados.

Para aclarar sobre cómo la vacunación permite tener una población con inmunidad de rebaño, nos centramos en un ejemplo concreto del modelo epidémico con las siguientes características:

1. **Sin transmisión vertical:** No hay paso directo de una enfermedad, un carácter genético o una condición particular, de una generación a otra, ya sea por herencia o por transmisión de madre a hijo.
2. **Periodo de exposición:** El tiempo que el agente infeccioso está en contacto con la persona expuesta.

3. **Sin inmunidad nativa:** Hace referencia a la ausencia de mecanismos de defensa no específicos que entran en juego inmediatamente o en las horas siguientes a la aparición de un antígeno en el organismo.
4. **No hay recuperación posible**



**Figura 4:** “Esquema epidemiológico del modelo SEI”

**Fuente:** Elaboración propia.

La población entonces está separada en tres categorías: Los susceptibles,  $S$ , que son los individuos que pueden estar contaminados; los expuestos,  $E$ , que son los individuos ya infectados pero que no están todavía en un estado contagioso; los infectados,  $I$ , que son individuos infectados que son los individuos infectados que pueden transmitir la enfermedad a los susceptibles.

Tal modelo SEI se traduce matemáticamente por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu S - \beta SI, \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \kappa)E, \\ \frac{dI}{dt} = \kappa E - (\mu + \alpha)I, \end{cases}$$

cuyo punto DFE  $x^*$  y el número de reproducción de base  $R_0$  están dados por

$$x^* = \left( \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0 \right); \quad R_0 = \frac{\kappa \beta \Lambda}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)}.$$

La pregunta que nos hacemos, ligada al efecto *inmunidad colectiva*, para saber qué proporción mínima de recién nacidos debe ser vacunada para evitar la aparición de epidemias. Para estudiar esta situación, introducimos un parámetro  $\epsilon \in ]0,1[$  que represente la proporción de vacunados en el flujo  $\Lambda$  de la población susceptible, entonces podemos escribir el modelo con vacunación en  $(1 - \epsilon)\Lambda$ .

Así tenemos el modelo con vacunación siguiente:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = (1 - \epsilon)\Lambda - \mu S - \beta SI, \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \kappa)E, \\ \frac{dI}{dt} = \kappa E - (\mu + \alpha)I. \end{cases}$$

Utilizando el método de la matriz de siguiente generación para obtener el número  $R_0$  para este nuevo modelo de vacunación, obtenemos:

- El punto de equilibrio DFE  $x^* = \left(\frac{(1-\epsilon)\Lambda}{\mu}, 0, 0\right)$ .
- La matriz  $K$  está dada por  $K = \left(\frac{\beta(1-\epsilon)\Lambda\alpha}{\mu(\mu+\kappa)(\mu+\alpha)}\right)$ .
- $\tilde{R}_0$  corresponde al radio espectral de  $K$

$$\tilde{R}_0 = \frac{(1 - \epsilon)\beta\Lambda}{\mu(\mu + \kappa)(\mu + \alpha)} = (1 - \epsilon)R_0$$

Deseamos tener  $\tilde{R}_0 = (1 - \epsilon)R_0 < 1$  para erradicar la enfermedad. Entonces  $\epsilon > 1 - \frac{1}{R_0}$  y notemos que la cantidad  $1 - \frac{1}{R_0}$  es el umbral de inmunidad colectiva, es decir, el porcentaje de una población dada que está inmunizada, con la cual, si un sujeto infectado es introducido, ya no transmitirá la enfermedad, ya que los otros individuos están protegidos. Tenga en cuenta que la tabla, a continuación, muestra que cuanto mayor sea la proporción de individuos inmunes en una comunidad, menor será la probabilidad de que los individuos no inmunes entren en contacto con un individuo infeccioso.

**Tabla 1:**  $R_0$  y el nivel de inmunidad colectiva.

$R_0$ y el nivel de inmunidad colectiva para diferentes enfermedades evitables para la vacunación		
Enfermedad	$R_0$	Umbral de inmunidad colectiva
Viruela	5	80%
Difteria	5	80%
Polio	6	80 - 85%
Rubeola	6	80 - 85%
Paperas	8	85 - 90%
Tos ferina	15	90 - 95%

Sarampión	15	90 - 95%
-----------	----	----------

Fuente: (Lévy-Bhrul).

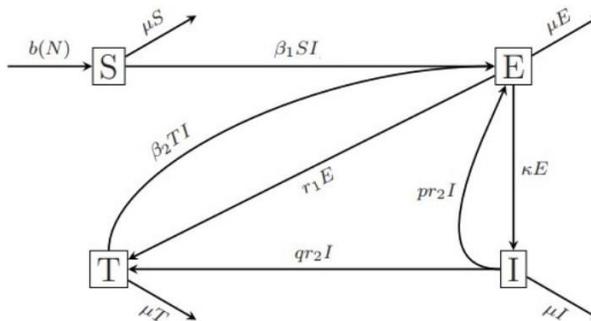
Tomemos en cuenta que la tabla muestra que cuanto mayor sea la proporción de individuos inmunes en una comunidad, menor será la probabilidad de que los individuos no inmunes entren en contacto con un individuo infeccioso.

A continuación, mostraremos un ejemplo en donde la descomposición  $\mathcal{F} + \mathcal{V}$  no es única. Para ello consideramos el siguiente modelo SEIT:

**La descomposición en  $\mathcal{F}$  y  $\mathcal{V}$  no es única: Modelo SEIT**

Supongamos que los individuos infecciosos son tratados con una tasa  $r_2$ , pero el tratamiento es solo parcialmente efectivo: una fracción  $q$  de los individuos infecciosos tratados se recupera con inmunidad parcial, y una fracción  $p = 1 - q$  vuelve a una etapa latente de la infección. La ambigüedad de  $R_0$  se deriva de las dos posibles interpretaciones del fracaso del tratamiento. El tratamiento de personas con infección latente, a una tasa  $r_2$ , también se incluye en el modelo y siempre resulta en una cura.

La dinámica del modelo se ilustra en la Figura 5



**Figura 5:** “Progresión de la infección de los individuos susceptibles (S) a través de los compartimientos expuestos (E), infectados (I) y tratados (T) para el modelo de tratamiento”

Fuente: F. Brauer, P. Van den Driessche & J. Wu. (2008).

Este modelo conserva la estructura básica del modelo SEIR precedente, pero el compartimento  $R$  se reemplaza por un compartimento de individuos tratados con  $T$  y se asume una acción estándar, en lugar de masiva. Como el tratamiento confiere solo inmunidad parcial, los individuos tratados se vuelven a infectar a un nivel de  $\beta_2 T$ . La tasa de reclutamiento constante utilizada en el ejemplo anterior se generaliza a una tasa dependiente de la densidad, pero todos los demás parámetros

conservan sus interpretaciones anteriores. El modelo de transmisión de enfermedades incluye las siguientes ecuaciones diferenciales, así como condiciones iniciales no negativas:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b(N) - \mu S - \beta_1 SI, \\ \frac{dE}{dt} = \beta_1 SI + \beta_2 TI - (\mu + \kappa + r_1)E + pr_2 I, \\ \frac{dI}{dt} = \kappa E - (\mu + r_2)I, \\ \frac{dT}{dt} = -\mu T + r_1 R + qr_2 I - \beta_2 TI. \end{cases} \quad (8)$$

donde  $r_1$  es la tasa de tratamiento de las personas expuestas,  $\kappa$  es la progresión del estado infeccioso y  $b(N)$  es una función que depende de  $N$  y representa la tasa total de nuevos individuos susceptibles. Luego, vamos a considerar el **término  $pr_2 I$  como la progresión de un individuo infectado**.

Notemos que los compartimientos de las enfermedades son  $E$  e  $I$ . El término  $pr_2 I$  es **la progresión de un individuo infectado a través de los compartimientos de la enfermedad**, en lugar de una nueva infección y tenemos en cuenta además que dada que la población total  $S + E + I + T = N$  es constante, solo podemos centrarnos en las ecuaciones de  $S$ ,  $E$  e  $I$ .

Con esta interpretación del término  $pr_2 I$  vamos a utilizar el método de la matriz de siguiente generación. Para obtener el punto de equilibrio libre de enfermedad DFE, resolvemos el sistema de ecuaciones siguiente:

$$\begin{cases} b(N) - \mu S - \beta_1 SI = 0, \\ \beta_1 SI + \beta_2 TI - (\mu + \kappa + r_1)E + pr_2 I = 0, \\ \kappa E - (\mu + r_2)I = 0, \\ -\mu T + r_1 R + qr_2 I - \beta_2 TI = 0. \end{cases}$$

Recordemos que para obtener el punto DFE, consideramos que la población no tiene infección, es decir,  $I = 0$ . Entonces, del sistema de ecuaciones tenemos:

$$b(N) - \mu S = 0, \quad E = T = 0,$$

y como  $S + E + I + T = N$  se sigue que  $S_0 = N$ . De donde, se obtiene

$$\mu S_0 = b(S_0). \tag{9}$$

Así el equilibrio DFE es dado por:

$$x^* = (S_0, 0, 0, 0)$$

y remarquemos que  $S_0$  es una solución positiva de la ecuación (9).

Ahora, tomemos en cuenta que tenemos la descomposición siguiente:

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta_1 SI + \beta_2 TI \\ 0 \end{pmatrix}, \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} b(N) \\ pr_2 I \\ \kappa E \end{pmatrix}, \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} 0 \\ (\mu + \kappa + r_1)E \\ (\mu + r_2)I \end{pmatrix}.$$

Con lo cual,

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, V = \begin{pmatrix} -(\mu + \kappa + r_1) & pr_2 \\ \kappa & -(\mu + r_2) \end{pmatrix}$$

y la matriz inversa de  $V$  viene dada por

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\mu + r_2}{pr_2\kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{pr_2}{pr_2\kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \\ \frac{\kappa}{pr_2\kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{\mu + \kappa + r_1}{pr_2\kappa - (\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \end{pmatrix}$$

y a partir de esta matriz obtenemos

$$K = -FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa\beta_1}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - p\kappa r_2} & \frac{\beta_1(\mu + \kappa + r_1)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - p\kappa r_2} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Entonces,  $R_0$  corresponde al radio espectral de  $K$ :

$$R_0 = \rho(K) = \frac{\kappa\beta_1}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - p\kappa r_2}.$$

En resumen, la cantidad  $\frac{\kappa}{\mu+\kappa+r_1}$  es la fracción de individuos que abandonan el compartimento  $E$  y avanzan al compartimento  $I$ , y  $\frac{pr_2}{\mu+r_2}$  es la fracción de individuos que abandonan el compartimento  $I$  y regresan al compartimento  $E$ . El producto de ambas fracciones es la porción de individuos expuestos que pasan por el compartimento  $I$  al menos una vez, y la suma de estos productos es el número esperado de veces que un individuo expuesto pasa por el compartimento  $I$ . Multiplicando por  $\frac{\beta_1}{\mu+r_2}$ , obtenemos  $R_0$ , ya que cada vez que un individuo ingresa al compartimento infeccioso  $I$ , pasa un promedio de  $\frac{1}{\mu+r_2}$  unidades de tiempo allí produciendo, en promedio,  $\frac{\beta_1}{\mu+r_2}$  infecciones secundarias.

Ahora contemplaremos el caso cuando **el tratamiento falla y se considera como una nueva infección**. En este caso consideramos que el tratamiento fracasa entonces será considerado como una nueva infección, así, el término  $pr_2I$  no será tomando en cuenta en el compartimento  $I$ . Por ende, tenemos la descomposición siguiente:

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} 0 \\ \beta_1 SI + \beta_2 TI + pr_2 I \\ 0 \end{pmatrix}, \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} b(N) \\ 0 \\ \kappa E \end{pmatrix}, \mathcal{V}^- = \begin{pmatrix} 0 \\ (\mu + \kappa + r_1)E \\ (\mu + r_2)I \end{pmatrix}.$$

Asimismo,

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 + pr_2 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, V = \begin{pmatrix} -(\mu + \kappa + r_1) & 0 \\ \kappa & -(\mu + r_2) \end{pmatrix},$$

donde la matriz inversa de  $V$  se expresa como sigue

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{-1}{r_1 + \kappa + \mu} & 0 \\ \frac{-\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{-1}{\mu + r_2} \end{pmatrix}$$

y esta expresión da

$$K = -FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa(\beta_1 + pr_2)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{\beta_1 + pr_2}{\mu + r_2} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Entonces,  $R_0^1$  corresponde al radio espectral de  $K$ :

$$R_0^1 = \rho(K) = \frac{\kappa(\beta_1 + pr_2)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}.$$

Percibamos que dado  $T = 0$  en el punto DFE, el término de reinfección no aparece en ninguna de las dos linealizaciones y la elección de colocar el término  $\beta TI$  en  $\mathcal{F}$  o  $\mathcal{V}$  tiene pocas consecuencias prácticas.

Nos centramos, a continuación, en el estudio de la estabilidad del punto DFE. Para esto, observemos que la matriz jacobiana asociada al sistema (8) alrededor de  $x^*$  viene dada por

$$J(x^*) = \begin{pmatrix} b'(S_0) - \mu & 0 & 0 \\ 0 & -\mu - \kappa - r_1 & pr_2 + \beta_1 \\ 0 & \kappa & -\mu - r_2 \end{pmatrix}.$$

Seguidamente, el polinomio característico de esta matriz es

$$(b'(S_0)\mu - \lambda)[(\mu + \kappa + r_1 + \lambda)(\mu + r_2 + \lambda) - \kappa(pr_2 + \beta_1)] = 0.$$

Aquí, los valores propios de  $J(x^*)$  son

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= b'(S_0) - \mu, \\ \lambda_2 &= -\frac{2\mu + \kappa + r_1 + r_2}{2} + \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + r_1 + r_2)^2 + 4\kappa\beta_1\left(\frac{R_0-1}{R_0}\right)}}{2}, \\ \lambda_3 &= -\frac{2\mu + \kappa + r_1 + r_2}{2} - \frac{\sqrt{(2\mu + \kappa + r_1 + r_2)^2 + 4\kappa\beta_1\left(\frac{R_0-1}{R_0}\right)}}{2}. \end{aligned}$$

Si  $R_0 > 1$  y si  $b'(S_0) < \mu$  (o si  $b'(S_0) > \mu$ ), entonces  $\lambda_1 < 0$  (o  $\lambda_1 > 0$ ),  $\lambda_2 > 0$  y  $\lambda_3 < 0$ . El punto de equilibrio DFE  $x^*$  es **inestable**. Mientras que si  $R_0 < 1$  y si  $b'(S_0) < \mu$  tenemos que los tres valores propios son negativos que implica la **estabilidad asintótica** del punto  $x^*$ .

Tengamos en cuenta que matemáticamente, los valores de  $R_0$  y  $R_0^1$  nos dan una estimación del momento donde una epidemia puede o no ocurrir, pero la diferencia radica en su interpretación epidemiológica. Nótese que, en la segunda interpretación, la tasa de infección es  $\beta_1 + pr_2$  y se asume un individuo expuesto pase  $\frac{\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}$  unidades de tiempo en el compartimento  $I$ . El

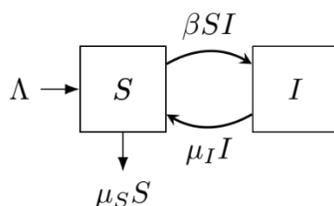
error en este razonamiento es que la falla del tratamiento no da como resultado un nuevo individuo infectado, sino que solo cambia el estado infección de un individuo ya infectado.

### 7. Persistencia de una enfermedad

Recuerde que el análisis del número básico de reproducción  $R_0$  radica en el estudio cualitativo de ecuaciones diferenciales ordinarias. Además, sabemos que el método de matriz de siguiente generación nos asegura, bajo supuestos adecuados, que el punto DFE es asintóticamente estable si  $R_0 < 1$  y es inestable si  $R_0 > 1$ , y aquí es donde nos interesa el estudio del comportamiento de las personas infectadas y su grado de persistencia de la enfermedad, es decir, si las enfermedades se mantienen inalterables en el tiempo. En esta sección, presentaremos la definición matemática de la persistencia de la enfermedad.

Nos interesa estudiar el comportamiento de la población infectada a lo largo del tiempo y su relación con la presencia de la enfermedad y para estudiar la persistencia ocuparemos el modelo  $SI$ . Este modelo es un clásico en epidemiología matemática. Presentamos en esta parte los resultados del estudio de estabilidad propuesto en Perasso (2018), y este análisis se basa en el principio de invariancia de LaSalle (Varga, 1960).

El modelo  $SI$  es el más simple de todos los modelos de enfermedades. Los individuos nacen en la población sin inmunidad (susceptible). Una vez infectados y sin tratamiento, los individuos permanecen infectados e infecciosos durante toda su vida y permanecen en contacto con la población susceptible. La dinámica del modelo está ilustrada en la Figura 6



**Figura 6:** “Esquema epidemiológico del modelo SI”

**Fuente:** Elaboración propia.

donde  $\beta$  es la tasa de infección que controla la tasa de propagación que representa la probabilidad de transmisión de una enfermedad entre un individuo susceptible y un individuo infeccioso.

Mientras que  $\mu_S$  y  $\mu_I$  representan las tasas de natalidad y de mortalidad, respectivamente, para el modelo. Por cuestiones de facilidad, se supone que el modelo tiene un reclutamiento constante,  $\Lambda$ , de individuos susceptibles y para mantener una población constante, admitimos que  $\mu_S = \mu_I$ . Por consecuencia, el modelo  $SI$  se escribe como sigue:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \beta SI - \mu_S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \mu_I. \end{cases} \quad (10)$$

Utilizando el método de matriz de siguiente generación para tener el valor de  $R_0$  para este modelo, obtenemos:

- El punto DFE  $x^* = \left(\frac{\Lambda}{\mu_S}, 0\right)$ .
- La matriz de siguiente generación viene dada por  $K = \frac{\beta\Lambda}{\mu_S\mu_I}$ .
- $R_0$  corresponde al radio espectral de  $K$

$$R_0 = \frac{\beta\Lambda}{\mu_S\mu_I}.$$

Recordemos que el método de matriz de siguiente generación implica que el punto DFE  $x^*$  es inestable si  $R_0 > 1$ , pero no estamos seguros si esta condición es suficiente para concluir que la enfermedad es persistente. En este modelo notemos que el punto  $x^*$  es la única solución del sistema con condición inicial  $(S_0, I_0)$ . Entonces, se tiene que

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} \|(S(t), I(t)) - (S^*, 0)\| = 0$$

y se observa que la estabilidad del punto DFE, que es global en este caso, significa que toda solución convergerá hacia él. En cambio, la inestabilidad de este punto significa que existe al menos una solución que no convergerá hacia él. Por consecuencia, decir que el punto DFE es inestable no excluye la convergencia de ciertas soluciones hacia él, lo que implica que entonces no hay contradicción con la inestabilidad del punto DFE, es decir, no implica la persistencia de la enfermedad.

Entonces, la noción de persistencia está ligada al hecho de tener soluciones que se alejan del punto de equilibrio. Así, introducimos la definición siguiente.

**Definición de persistencia.** – Decimos que la enfermedad es persistente si se cumple la siguiente condición

$$\exists \epsilon > 0, I_0 > 0 \Rightarrow \liminf_{t \rightarrow +\infty} I(t) \geq \epsilon.$$

En otras palabras, la persistencia significa que la población infectada permanece en el tiempo, con un umbral mínimo que es uniforme en el estado inicial y notemos que esta definición nos habla de la presencia de otro punto de equilibrio tal que la población inicial de infectados  $I_0 \neq 0$ . Lo que nos conduce a introducir la noción del **punto de equilibrio endémico**.

**Punto de equilibrio endémico (EE).** - El equilibrio endémico, denotado  $\bar{x}$ , es el estado en el cual la enfermedad no puede ser totalmente erradicada, pero permanece en la población.

En general, para que la enfermedad persiste en la población, la clase inmunizada, susceptible, la clase de las infecciones recientes, la clase infecciosa y la clase de recuperación no deben ser nulas en el estado de equilibrio. Es otros términos, si  $\bar{x}$  es el estado de equilibrio endémico, entonces  $\bar{x} \neq 0$  y observemos que este punto de equilibrio no debe tener ninguna componente igual a cero.

En el modelo  $SI$  para que la enfermedad persista, debemos tener un punto de equilibrio que satisfaga  $(S^*, I^*) \neq (0, 0)$ . A continuación, vamos a determinar el punto EE para este modelo, para ello resolvemos el sistema siguiente:

$$\begin{aligned} \Lambda - \beta SI - \mu_S S &= 0, \\ \beta SI - \mu_I I &= 0. \end{aligned}$$

de la última ecuación del sistema tenemos que

$$I(\beta S - \mu_I) = 0.$$

De donde, si suponemos que  $I \neq 0$  entonces

$$S^* = \frac{\mu_I}{\beta}.$$

Ahora, reemplazando este valor en la primera ecuación del sistema se sigue

$$I^* = \frac{\Lambda}{\mu_I} - \frac{\mu_S}{\beta} = (R_0 - 1) \frac{\mu_S}{\beta}.$$

El punto de equilibrio endémico EE viene dado entonces por

$$\bar{x} = (S^*, I^*) = \left( \frac{\mu_I}{\beta}, \frac{\mu_S}{\beta} (R_0 - 1) \right).$$

Bajo la hipótesis de que  $R_0 > 1$ , una realidad biológica puede ser asegurada para el punto EE, tenemos entonces el resultado, a continuación, que implica la persistencia de la enfermedad cuando  $R_0 > 1$ .

### 8. Estudio de la estabilidad del equilibrio endémico (EE)

Con la definición del equilibrio endémico EE, mostraremos un resultado principal que trata sobre la estabilidad global del punto EE. Más precisamente tenemos:

- Si  $R_0 \leq 1$  entonces el punto DFE  $x^*$  es globalmente estable en  $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ .
- Si  $R_0 > 1$  entonces el punto DFE  $x^*$  es inestable y el punto EE  $\bar{x}$  es globalmente estable en el octante positivo  $O \subset \mathbb{R}^2$ .

Observemos que para el caso  $R_0 > 1$  consideramos la función de Lyapunov siguiente

$$A(S, I) = S^* g\left(\frac{S}{S^*}\right) + I^* g\left(\frac{I}{I^*}\right)$$

donde  $S^*$  e  $I^*$  son las componentes del punto de equilibrio endémico EE y  $g: x \mapsto x - \log x - 2$  para todo  $x \in \mathbb{R}^+$ . Además, la derivada respecto a  $t$  de la función  $A$  viene dada por

$$\frac{dA}{dt} = 2\Lambda - \Lambda \frac{S^*}{S} - \Lambda \frac{S}{S^*} = -\frac{\Lambda S^*}{S} \left(1 - \frac{S}{S^*}\right)$$

y también cabe notar que esta derivada es negativa, con lo cual, obtenemos la estabilidad asintótica del punto de equilibrio EE.

Mientras que, para probar la propiedad de atractivo global del punto EE. Para ello, consideramos la función  $\bar{L}: (S, I) \in O \mapsto \bar{L}(S, I) = -\frac{\Lambda \bar{S}}{S} \left(1 - \frac{S}{\bar{S}}\right)^2$  donde  $\bar{L} = 0 \Leftrightarrow S = S^*$  que implica que  $\bar{L}$  es nula sobre la recta  $S = S^*$  del octante  $O$ . Como el punto EE  $(S^*, I^*)$  es el único conjunto invariante del sistema del modelo SI sobre la recta  $S = S^*$  entonces, por el Principio de invarianza de LaSalle se tiene que el punto  $(S^*, I^*)$  es globalmente atractivo.

Combinando este hecho junto a la estabilidad asintótica del punto EE, tenemos que el equilibrio endémico  $(S^*, I^*)$  es globalmente estable con respecto a  $O$ .

Por otro lado, para el caso cuando  $R_0 \leq 1$  trabajaremos sobre el conjunto  $\bar{O} = \{(S, I) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+, S > 0\}$ ; consideremos el punto DFE  $x^* = (S^*, 0)$  y la siguiente función de Lyapunov

$$V(S, I) = S^* g\left(\frac{S}{S^*}\right) + I.$$

Y su derivada respecto al tiempo viene dada por

$$\frac{dV}{dt} = -\Lambda \frac{S^*}{S} \left(1 - \frac{S}{S^*}\right)^2 - \mu_I I (1 - R_0)$$

la cual es negativa y así aseguramos que  $x^*$  es globalmente atractivo en  $\bar{O}$ , y finalmente en  $\mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$  cuando  $S(t) \geq \frac{\Lambda}{\mu_S} > 0$  del sistema (10).

Recuerde que si  $R_0 \leq 1$  la enfermedad desaparece, en cambio si  $R_0 > 1$  la enfermedad se estabiliza con las prevalencias

$$\frac{\mu_S}{\beta} (R_0 - 1)$$

donde la prevalencia es la proporción de una población que todavía está afectada por la enfermedad en un momento dado.

Finalmente, podemos encontrar en la literatura varios artículos de epidemiología matemática que examinan la cuestión de la extinción de enfermedades versus la persistencia de enfermedades para sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, mediante un análisis global. En particular, podemos citar el caso de los modelos SIR, SIRS, SIS y una extensión a los modelos SIR y SIS multicepa en Brauer et al. (2008).

## 9. Discusión

En las secciones anteriores se presentó el uso práctico de  $R_0$  que se ha centrado, en gran medida, en la literatura de los años, 2002, 2003 y 2004. Además de una cantidad de artículos incluidos aquí, y cabe notar que la revisión expuesta aquí, no fue exhaustiva, pero atestigua la relevancia actual de este importante concepto. El método utilizado, en este documento, para calcular  $R_0$  a partir de un modelo de compartimientos vuelve relativamente fácil la obtención de este valor. Pero para modelos más complejos (véase G. Sallet. 2010 y et al. 2016) se debe tener en cuenta que, debido a

la estructura del modelo, no podemos calcular explícitamente los puntos de equilibrio. Entonces, antes de calcular el número de reproducción, se debe hacer simplificaciones al modelo y así poder reducirlo a un sistema de dimensión menor. Mientras que encontramos un modelo de vacunación imperfecto en G. Sallet en donde se muestra un corto análisis sobre la formulación “errónea” de  $R_0$ , lo cual nos hace caer en cuenta que debemos ser más rigurosos al momento de estudiar el modelo y ver que en efecto está bien formulado.

El método jacobiano claramente nos permite derivar un parámetro que refleja la estabilidad del equilibrio libre de enfermedad. Sin embargo, el parámetro obtenido de esta manera puede o no reflejar el valor biológicamente significativo de  $R_0$ . Un ejemplo donde el método jacobiano no produce  $R_0$  se describe en detalle en Diekmann & Heesterbeek (2000; ejercicio 5.43). A pesar de esta advertencia, esta técnica es popular; los usos recientes de este criterio están presente en diversas literaturas. Pero en un artículo de Roberts y Heesterbeek (2003), se sugiere que, si este parámetro de umbral no tiene la misma interpretación biológica que el valor propio dominante de la matriz de la próxima generación, entonces no debería llamarse índice reproductivo básico, ni denotarse como  $R_0$ .

## 10. Conclusiones

- Encontramos que, en los modelos epidémicos presentados, los individuos de la población pueden estar en varios compartimentos diferentes, que reflejan diferencias en el estado de infección. Entre los estados que se aplican a las personas infectadas, destacamos los estados en los que las personas pueden estar inmediatamente después de ser infectadas. Estos estados juegan un papel especial en la definición y cálculo de  $R_0$ , que se define como el radio espectral de la matriz de próxima generación asociada con el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

Hemos proporcionado un esquema para la construcción de la matriz de próxima generación para modelos epidemiológicos y hemos visto que este esquema se puede implementar fácilmente en el software matemático de uso común.

## Referencias

1. ANDERSON, MAY., (1982). “Population Biology of infectious diseases.” Springer-Verlag.

2. ANDERSON, MAY., (1991). "Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control." Oxford science publications.
3. BAUDROT, PERASSO, FRITSH, GIRAUDOUX, RAOUL., (2016). "The adaptation of generalist predators' diet in a multi-prey context: insights from new functional responses." *J. Theor. Biol., Ecology*, 97, pp. 1832-1841.
4. BAUDROT, PERASSO, FRITSH, RAOUL., (2016). "Competence of hosts and complex foraging behavior are two cornerstones in the dynamics of trophically transmitted parasites." *J. Theor. Biol.*, 397, pp. 158-168.
5. BERMAN, PLEMMONS., (1974). "Nonnegative matrices in the mathematical sciences." SIAM.
6. BICHARA, IGGIDR AND SALLET., (2014) "Global analysis of multi-strains SIS, SIR and MSIR epidemic models." *J. Appl. Math. Comput.*, 44 (2014), pp. 273–292.
7. BRAUER, VAN DEN DIRESCHE, WU., (2008). "Mathematical Epidemiology." Springer-Verlag.
8. DE JONG, DIEKMANN AND HEESTERBEEK., (1995). "The legacy of Kermack and McKendrick." in *Epidemic models. Their structure and relation to data*, D. Mollison, ed., Cambridge University Press, pp. 95-115.
9. DIEKMANN, HEESTERBEEK., (2000). "Mathematical epidemiology of infectious diseases." *Wiley Series in Mathematical and Computational Biology*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester., Model building, analysis, and interpretation.
10. DIEKMANN, HEESTERBEEK AND METZ., (1990). "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations." *J. Math. Biol.*, 28, pp. 365-382.
11. DIEKMANN, HEESTERBEEK, AND ROBERTS., (2009). "The construction of next-generation matrices for Subject collections The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models." *J. R. Soc. Interface*.
12. HEESTERBEEK, J., (2002). "A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation." *Acta Biotheor.*, 50, pp. 189–204.
13. HEFFERMAN, SMITH AND WAHL., (2005). "Perspectives on the basic reproductive ratio." *Interface*: pp. 281-293.

14. KERMACK AND MCKENDRICK., (1927). "A contribution to the mathematical theory of epidemics", Proc. R. Soc. Lond. Ser. A, 115, pp. 700–721
15. McDONALD, G., (1952) "The analysis of equilibrium in malaria", Trop. Diseases Bull., 49, pp. 813–829
16. PERASSO, A. (2018). "Introduction to the basic reproduction number in mathematical epidemiology." ESAIM: Proceedings and surveys., Vol. 62 : pp. 123-138.
17. ROBERTS AND HEESTERBEEK., (2013). "Characterizing the next-generation matrix and basic reproduction number in ecological epidemiology." Journal of Mathematical Biology, pp. 1045-1064.
18. ROSS, R., (1911). "The prevention of malaria." John Murray.
19. SALLE, J AND LEFSCHETZ, S., (1961). "Stability by Liapunov's Direct Method.", Academic Press, New York.
20. SALLET, G. (2018). "R\_0."
21. VAN DEN DRIESSCHE, P. (2017). "Reproduction numbers of infectious disease models." Infectious Disease Modelling, pp. 288–303.
22. VAN DEN DRIESSCHE, WATMOUGH. (2002). "Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission." Math. Biosci 180 (1), pp. 29–48.
23. VARGA, R., (1960). "Factorization and normalized iterative methods." in Boundary problems in differential equations, R. Langer, ed., University of Wisconsin Press, pp. 121-142.
24. VARGA, R., (1962). "Matrix iterative analysis." Prentice-Hall.

© 2022 por el autor. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).