

RESUMEN SIRC – CASAGRANDI – 2006

Diagrama de flujo del modelo SIRC

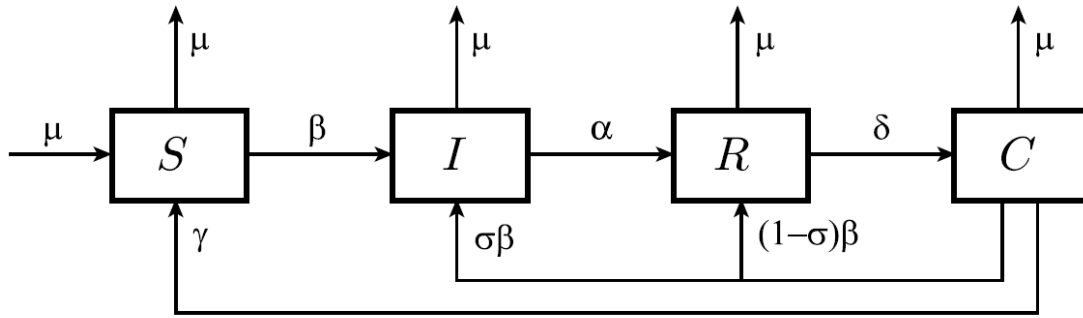


Fig. 1. General flow diagram of the SIRC model (1).

La novedad del diagrama de flujo de la Fig. 1 con respecto a los de otros modelos similares al SIRS - véase, por ejemplo, la Fig. 3 de Anderson y May [35, p. 364], o la Fig. 1(b) de Pease [17, p. 424]- es que, tras recuperarse de una infección, los individuos entran en una nueva clase, la C. Más concretamente, los individuos de la clase R son los que se han recuperado de la cepa dominante que circula en ese momento y contra la que tienen inmunidad total. A continuación, tras un periodo de tiempo, los individuos pasan a la clase C porque sólo tienen inmunidad parcial frente a una nueva cepa dominante que ha surgido desde la última vez que se infectaron. Así, los movimientos de los individuos entre las diferentes clases inmunitarias se deben a que utilizamos un marco móvil en el espacio inmunitario, exactamente como en el enfoque de Pease [17]. Mientras están en el compartimento C, los individuos están expuestos a la cepa actualmente dominante a la misma tasa de contacto (β) de los susceptibles (S). Sin embargo, sólo una fracción σ de los individuos expuestos con inmunidad cruzada vuelven en una unidad de tiempo al compartimento I de infecciosos. Suponemos una respuesta inmunitaria positiva para la fracción restante de individuos expuestos, que pasan al compartimento R (refuerzo completo).

Formalmente, el modelo SIRC por las siguientes cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\dot{S} = \mu(1 - S) - \beta SI + \gamma C, \quad (1a)$$

$$\dot{I} = \beta SI + \sigma\beta CI - (\mu + \alpha)I, \quad (1b)$$

$$\dot{R} = (1 - \sigma)\beta CI + \alpha I - (\mu + \delta)R, \quad (1c)$$

$$\dot{C} = \delta R - \beta CI - (\mu + \gamma)C, \quad (1d)$$

donde cada uno de los seis parámetros μ , α , β , γ , δ y σ tiene un claro significado epidemiológico, por lo que pueden ser estimados a partir de los datos. Es importante señalar que La ecuación (1b) no tiene en cuenta la virulencia de la cepa dominante, normalmente definida en los modelos tipo SIR como la mortalidad adicional inducida por el patógeno a los huéspedes infectados. Esto se debe a que suponemos que la morbilidad es más importante que la mortalidad en el caso de la gripe.

Estimación de los valores de los parámetros:

El parámetro μ representa la tasa de mortalidad en cada compartimento y se supone que es igual a la tasa de recién nacidos en la población (porque se supone que el tamaño de la población es constante), que se supone que son individuos susceptibles. Su inversa (μ^{-1}) puede calibrarse fácilmente como la vida media de los huéspedes humanos.

Los parámetros α , δ y γ son los inversos del tiempo medio que pasan los individuos en cada uno de los tres compartimentos I, R y C, respectivamente. Mientras que el valor del periodo infeccioso (α^{-1}) puede estimarse únicamente a partir de las observaciones clínicas - dicho valor varía entre 2 y 7 días para la gripe [36,37] - asignar valores numéricos al periodo totalmente inmune (δ^{-1}) y al periodo de inmunidad cruzada (γ^{-1}) es más difícil y requiere más información.

El parámetro δ puede así estimarse como el tiempo medio de aparición de nuevos clusters dominantes. Los estudios sobre los Registros Epidemiológicos Semanales (véase la Fig. 3 en [39]) revelaron que surgieron 9 conglomerados antigénicos dominantes durante 16 temporadas (1984-2000), lo que indica un periodo medio de aproximadamente 1,77 años. En un horizonte temporal más largo, dado que la OMS cambió 20 prototipos víricos para componer las vacunas durante el periodo 1973-2001, Hay et al. [40] estimaron que surgen nuevas variantes antigénicas dominantes de H3N2 cada 1-2 años.

La distancia antigénica media (Hamming) entre dos clusters posteriores es de unas 4,5 unidades [20] y se cree que sólo hay reactividad cruzada entre las cepas si su distancia antigénica está entre 0 y 7 unidades [41]. Por lo tanto, podemos suponer que el tiempo medio de residencia de los individuos de la clase C está estrechamente relacionado con el tiempo medio de vida de un solo clúster, es decir, el que surge justo después del clúster dominante de la cepa por la que han sido infectados esos individuos. Los datos disponibles muestran que la vida media de los clusters dominantes varía entre 2 y 5 años [42,39].

El parámetro σ puede considerarse como la probabilidad media de reinfección de un individuo con inmunidad cruzada. Gracias a Pease [17], sabemos que la probabilidad de reinfección aumenta linealmente con el tiempo transcurrido desde la última infección a una tasa r de aproximadamente $0,026 \text{ años}^{-1}$. Por tanto, un valor plausible para σ puede ser

$$\sigma \cong r[\delta^{-1} + \gamma^{-1}], \quad (2)$$

donde los términos entre paréntesis se quedan simplemente en el tiempo medio transcurrido desde la última infección para un individuo con inmunidad cruzada. De hecho, como se ha comentado anteriormente, δ^{-1} y γ^{-1} representan el tiempo medio que pasa un individuo en las clases R y C, respectivamente. Por lo tanto, considerando la salida de la clase I de todos los

individuos inmunes cruzados como su nacimiento, los términos entre paréntesis de la Ec. (2) no son más que la media de sus edades. Desde un punto de vista matemático, es interesante observar que,

Table 1

Minimum (min) and maximum (max) values to be attributed to the parameters of model (1) to study influenza A

| Parameter | Min | Max | References |
|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|
| μ | $1/80 \text{ y}^{-1}$ | $1/40 \text{ y}^{-1}$ | — |
| α | $365/7 \text{ y}^{-1}$ | $365/2 \text{ y}^{-1}$ | [36,37] |
| γ | $1/5 \text{ y}^{-1}$ | $1/2 \text{ y}^{-1}$ | [42,39,20] |
| δ | $1/2 \text{ y}^{-1}$ | 1 y^{-1} | [40,39] |
| σ | 0.05 | 0.2 | [19,17] |
| R_0 | 2 | 10 | [50,88,16,14,89,33,90] |

The symbol y stays for years.

en ausencia de inmunidad cruzada ($1 - \sigma = 0$), las dos clases S y C son inmunológicamente indistinguibles, ya que

$$\dot{S} + \dot{C} = \mu[1 - (S + C)] - \beta(S + C)I + \delta R.$$

En consecuencia, en el límite de $\sigma \rightarrow 1$, el modelo SIRC se reduce al SIRS clásico.

En la Tabla 1, resumimos los rangos de variación de los valores que deben atribuirse a los parámetros para el estudio de la gripe A. El valor que debe atribuirse al parámetro β puede ser problemático y se discute ampliamente en la siguiente sección.

3. Comportamiento del modelo

Se puede demostrar fácilmente que el modelo SIRC no lineal (1) es un sistema positivo [43]. Esto significa que sus variables de estado permanecen no negativas para cualquier trayectoria inicializada en condiciones no negativas. Sustituyendo $I = 0$, es decir, un valor que anula el lado derecho de la Ec. (1b), en las otras condiciones de estacionariedad del sistema ($\dot{S} = \dot{R} = \dot{C} = 0$) encontramos que el vector $\bar{X}_0 = [\bar{S}_0 \ \bar{I}_0 \ \bar{R}_0 \ \bar{C}_0] = [1 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ es siempre un equilibrio del modelo SIRC. La matriz jacobiana asociada al equilibrio sin enfermedad \bar{X}_0 es una matriz triangular superior cuyos elementos diagonales son $\{-\mu, -(\mu + \gamma), -(\mu + \delta), \beta - (\mu + \alpha)\}$. Así, \bar{X}_0 es un nodo asintóticamente estable si y sólo si

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu + \alpha} < 1.$$

La cantidad R_0 es el número básico de reproducción [44,35], es decir, el número medio de infecciones secundarias causadas por una única infección primaria en una población totalmente susceptible. Para $R_0 > 1$, el equilibrio libre de enfermedad es, en cambio, una silla de montar y, en

este caso, existe un único *equilibrio endémico* positivo, denominado $\bar{X}_+ = [\bar{S}_+ \ \bar{I}_+ \ \bar{R}_+ \ \bar{C}_+]^T$. Su unicidad puede demostrarse resolviendo el sistema algebraico que se obtiene al imponer las derivadas temporales (1) iguales a cero. Después de algunas manipulaciones sencillas, se obtiene la solución de una ecuación de segundo orden del tipo $a\bar{I}_+^2 + b\bar{I}_+ + c = 0$, donde a es positiva independientemente de los valores de los parámetros, c es negativa si y sólo si $R_0 > 1$, y b sólo puede ser negativa cuando c lo es. Dadas estas restricciones, la positividad y unicidad de \bar{X}_+ están garantizadas si y sólo si $R_0 > 1$. Además, el sistema linealizado en torno al equilibrio endémico es asintóticamente estable, como puede demostrarse por el criterio de Hurwitz. Así, \bar{X}_+ , siempre que exista, es siempre asintóticamente estable en el modelo SIRC. En conclusión, se puede resumir el análisis diciendo que se produce una bifurcación transcítica de equilibrios en el sistema cuando R_0 cruza la unidad. Si la pérdida de inmunidad depende del tiempo transcurrido desde la última infección, entonces el equilibrio endémico puede desestabilizarse mediante una bifurcación de Hopf [29].

A pesar de las grandes similitudes entre la naturaleza de los equilibrios en un SIRS tradicional (véase por ejemplo [45]) y el modelo SIRC, los dos sistemas no se comportan de forma idéntica. La Fig. 2 muestra la prevalencia de la enfermedad en el equilibrio endémico (\bar{I}_+) en función de la tasa de contacto (β) tanto para el modelo SIRC (sólido) como para el SIRS (discontinuo). Mientras que en los modelos SIR/SIRS la prevalencia aumenta monotónicamente con β [46], en nuestro modelo existe un valor finito de la tasa de contacto (β^*) que la maximiza. Esta diferencia cualitativa puede entenderse intuitivamente como sigue. Los valores grandes de β implican una alta probabilidad de que un individuo con inmunidad cruzada entre en contacto con una cepa dominante diferente del

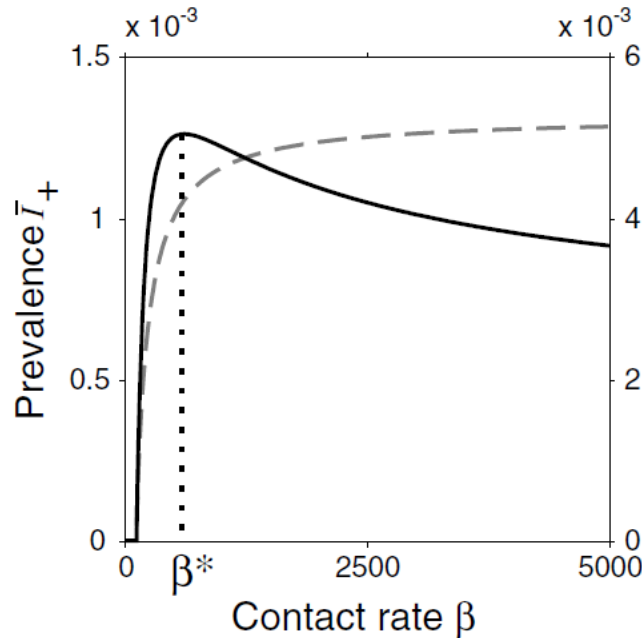


Fig. 2. Prevalence of the virus at the equilibrium (\bar{I}_+) as a function of the contact rate (β) either in a SIRC (solid curve, left axis) and a SIRS model (dashed, right axis). The parameter values for both models have been fixed to $\mu = 0.02$, $\alpha = 365/3$, $\delta = 1.6^{-1}$, and (SIRC only) $\sigma = 0.07874$, $\gamma = 0.35$.

mismo subtipo de gripe por el que ya ha sido infectado. Dado que las defensas inmunitarias de dicho individuo pueden reforzarse eventualmente, puede volver a la clase R, quedando así totalmente protegido durante más tiempo de nuevas infecciones. A escala poblacional, el resultado global es un retraso en la propagación de la enfermedad y una menor prevalencia. Obsérvese que la inmunidad cruzada y los efectos de refuerzo son las únicas restricciones aquí para la maximización de la transmisibilidad. La virulencia, que se considera la cantidad epidemiológica típica que limita el aumento de R_0 (véase [47-49]), ni siquiera está presente en la ecuación (1b). Como curiosidad, también vale la pena notar que el valor de β^* obtenido en la Fig. 2 fijando todos los demás parámetros dentro de los rangos que son realistas para la gripe A (ver Tabla 1) da un $R_0 = R_0^*$ aproximadamente cercano a 5, también un valor plausible para la enfermedad [50,16,14].

Otra medida epidemiológica importante se maximiza en $\beta = \beta^*$, la incidencia anual de la enfermedad. Se puede definir como

$$J = \frac{1}{T} \int_0^T \beta[S(\xi) + \sigma C(\xi)]I(\xi) d\xi, \quad T = 1 \text{ year}$$

y, puesto que $\dot{I} = 0$ en el equilibrio, la función bajo el signo integral anterior es constante en el tiempo y proporcional a la prevalencia (véase de nuevo la ecuación (1b)). Así, $J = (\mu + \alpha) \bar{I}_+$

Además, eligiendo otros valores de los parámetros como en la Fig. 2, el tiempo hasta la reinfección para el modelo SIRC en el equilibrio cuando $\beta = \beta^*$, que puede evaluarse como

$$T_{\text{reinf}} = \frac{\gamma}{\beta \bar{I}_+ + \gamma} \left(\frac{1}{\delta} + \frac{1}{\gamma} + \frac{1}{\beta \bar{I}_+} \right) + \frac{\beta \bar{I}_+}{\beta \bar{I}_+ + \gamma} \left[\sigma \left(\frac{1}{\delta} + \frac{1}{\beta \bar{I}_+} \right) + (1 - \sigma) T_{\text{reinf}} \right]$$

es de aproximadamente 5,37 años, de acuerdo con la evidencia experimental tanto para la gripe A [24] como para la B [51].

3.1. Los efectos de la estacionalidad

Como sabemos por la experiencia cotidiana, la estacionalidad es un componente tan crucial de la gripe [11] que "temporada de gripe" y "temporada de invierno" son prácticamente sinónimos en latitudes medias. Las tres explicaciones más típicas de la estacionalidad en este contexto son la aparición y desaparición del patógeno a través de la migración anual regular [52], las variaciones en la susceptibilidad del huésped causadas por procesos fisiológicos [53] y los cambios ambientales [54]. Sin embargo, misteriosamente, los estudios empíricos que aclaran el papel exacto que desempeña cada una de las causas subyacentes de la estacionalidad propugnadas son todavía escasos.

Como se ha hecho tradicionalmente para el estudio de las enfermedades infantiles desde principios de los años 70 [55,56], podemos introducir la estacionalidad en el modelo SIRC asumiendo que la transmisibilidad del virus varía periódicamente en el tiempo, con un ciclo anual.

Para ello, podemos modelar la tasa de contacto de la forma más sencilla como una función sinusoidal de t [57], es decir

$$\beta(t) = \beta_0(1 + \varepsilon \cos(2\pi t)),$$

donde los dos parámetros β_0 y $0 \leq \varepsilon \leq 1$ representan la tasa de transmisión de base y el grado de estacionalidad, respectivamente. Sustituyendo la Ecuación (3) en el modelo (1) obtenemos un sistema no lineal periódicamente forzado cuyo comportamiento es demasiado complejo para ser investigado analíticamente. Dado que es difícil encontrar estimaciones empíricas de β en general [46] y en particular para la gripe (véase la advertencia en [58]), es importante entender cómo cambia el comportamiento del modelo SIRC bajo amplias variaciones de los valores atribuidos a los parámetros ε y β_0 que describen completamente la tasa de contacto. Técnicamente, el análisis de bifurcación [59] es la herramienta más adecuada en estos casos y puede realizarse numéricamente mediante software especializado que implementa técnicas de continuación, como LOCBIF [60] o AUTO [61].

Nuestro análisis de bifurcación del modelo SIRC forzado estacionalmente en el espacio de parámetros (ε, β_0) se muestra en la Fig. 3. Como es lógico, siempre que exista el equilibrio endémico en el modelo no forzado, es decir, por encima de la línea punteada $\beta_0 = \mu + \alpha$ de la Fig. 3, un grado muy pequeño de estacionalidad es suficiente para inducir un comportamiento periódico a largo plazo en el sistema. El único atractor en la región 0 de la Fig. 3(a) es,

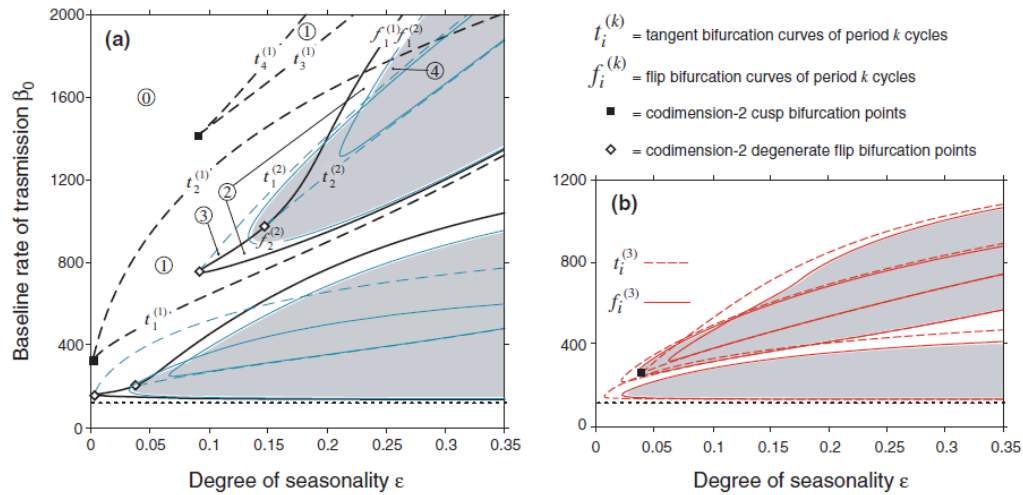


Fig. 3. Bifurcation curves of the seasonally forced SIRC model (1) involving (a) period-one and period-two attractors (in black and blue, respectively), and (b) period-three attractors (in red). The model behavior is chaotic for parameter settings within the gray regions (see text for details). Other parameter values as in Fig. 2. (For interpretation of color in this figure, the reader is referred to the web version of this article.)

efectivamente, un ciclo de período uno. Los cuadrados negros del mismo panel son puntos de bifurcación de cúspide de codimensión-2 y las dos curvas $t_i^{(1)}$ que parten de cada uno de ellos son bifurcaciones tangentes de ciclos: en la región 1, por tanto, coexisten un par de ciclos de período

uno (uno estable y otro inestable) con la solución original estable de período uno de la región 0. La curva $f_i^{(1)}$ es una bifurcación de volteo: al cruzarla y entrar en la región 2, el ciclo original de período uno pierde su estabilidad en favor de una solución estable de período dos. Este ciclo de período dos también experimenta una bifurcación de volteo supercrítica $[f_i^{(1)}]$ para grados mayores de estacionalidad, es decir, se vuelve inestable, dando lugar a un ciclo estable de período cuatro. Una secuencia de bifurcaciones de desdoblamiento de período $f_1^{(4)}; f_1^{(8)}; \dots; f_1^{(\infty)}$ se acumula entonces tan cerca de $f_1^{(2)}$ que no hemos podido continuar las curvas numéricamente después de su detección. Más allá de $f_1^{(\infty)}$, el modelo SIRC se comporta de forma caótica y por eso hemos pintado en gris la zona dentro de la curva $f_1^{(2)}$. Los diamantes blancos en la curva de simetría $f_1^{(1)}$ marcan dos puntos de bifurcación de simetría degenerada de codimensión-2: en el segmento de $f_1^{(1)}$ delimitado por los dos diamantes la bifurcación de simetría es subcrítica y, en cada uno de los puntos degenerados, se origina una curva de bifurcación tangente de ciclos de período dos (véase [62] para más detalles). En términos de atractores, la región 3 se caracteriza, pues, por dos ciclos de período uno (véase la región 1) y un ciclo de período dos. Para ϵ 's mayores, el atractor de período dos experimenta una bifurcación supercrítica de volteo y la curva de volteo $f_2^{(2)}$ es simplemente la primera de una segunda cascada de bifurcaciones de período doble que lleva al modelo SIRC a comportarse caóticamente en la región gris.

El esquema de bifurcación del modelo forzado estacionalmente (1) en la zona inferior del plano (ϵ, β_0) es más complejo que el descrito anteriormente. En cuanto a las bifurcaciones que implican atractores periódicos de período uno y período dos, aparte de las bifurcaciones tangentes que surgen de los puntos de cúspide, puede establecerse una correspondencia uno a uno entre las curvas que hemos continuado en la porción superior del espacio de parámetros y las de su porción inferior, como el lector puede inspeccionar simplemente por comparación visual (véase de nuevo la Fig. 3(a)). En particular, la presencia de cascadas completas de bifurcaciones de desdoblamiento de periodo aseguran que hay otra región en el plano (ϵ, β_0) , también pintada en gris, donde el modelo SIRC tiene una dinámica caótica. La mayor complejidad del retrato paramétrico del modelo SIRC para β_0 's bajos es causada por las curvas de bifurcación que involucran atractores de período tres, como se muestra en la Fig. 3(b). Un par de soluciones periódicas de período tres (una estable y otra inestable) se originan, en efecto, al entrar en la región convexa formada por cada una de las curvas punteadas $t_i^{(3)}$. Los ciclos estables de período-tres pierden entonces su estabilidad a través de las curvas de bifurcación supercríticas $f_i^{(3)}$, y se alcanzan repentinamente los regímenes aperiódicos a través de las cascadas de Feigenbaum.

Al fusionar los dos paneles de la Fig. 3 y restringir nuestra atención al rango de valores de transmisibilidad apropiados para las cepas virales de la gripe A, es decir, tales que $2 \leq R_0 \leq 10$, obtenemos el retrato paramétrico de la Fig. 4. Las regiones coloreadas en esa figura indican las condiciones paramétricas en las que pueden coexistir múltiples brotes periódicos o el comportamiento es caótico. Los atractores para los valores de los parámetros en las regiones azules [magenta] han sido originados por ciclos de uno o dos [tres] períodos. Cuanto más oscuro es el tono, más complejo es el comportamiento del modelo SIRC. Dado que la porción no

coloreada del espacio de parámetros (ϵ, β_0) es muy limitada, está claro que el modelo SIRC predice una rica variedad de comportamientos para la gripe, además de la simple recurrencia anual.

Aunque el modelo SIR tradicional también puede mostrar caos si se fuerza estacionalmente [63], su diagrama de bifurcación es sustancialmente más simple que el obtenido para el modelo SIRC (véase [64] para una comparación directa). La cuestión de cómo los regímenes predichos contrastan con las series temporales epidemiológicas de la gripe se discute en la siguiente sección.

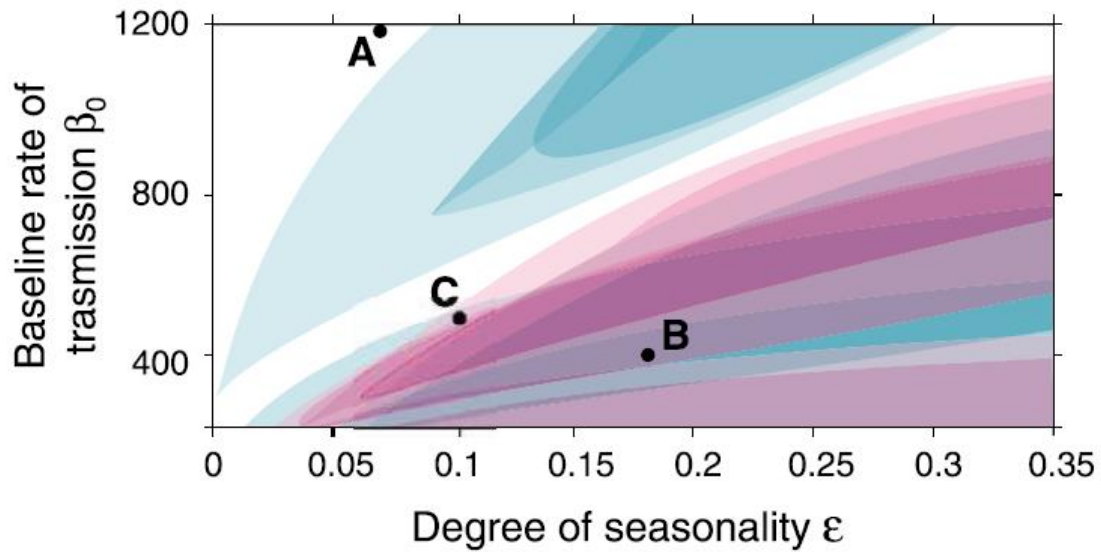


Fig. 4. Parametric portrait of the seasonally forced SIRC model (1) obtained by merging the two panels of Fig. 3. (For interpretation of color in this figure, the reader is referred to the web version of this article.)