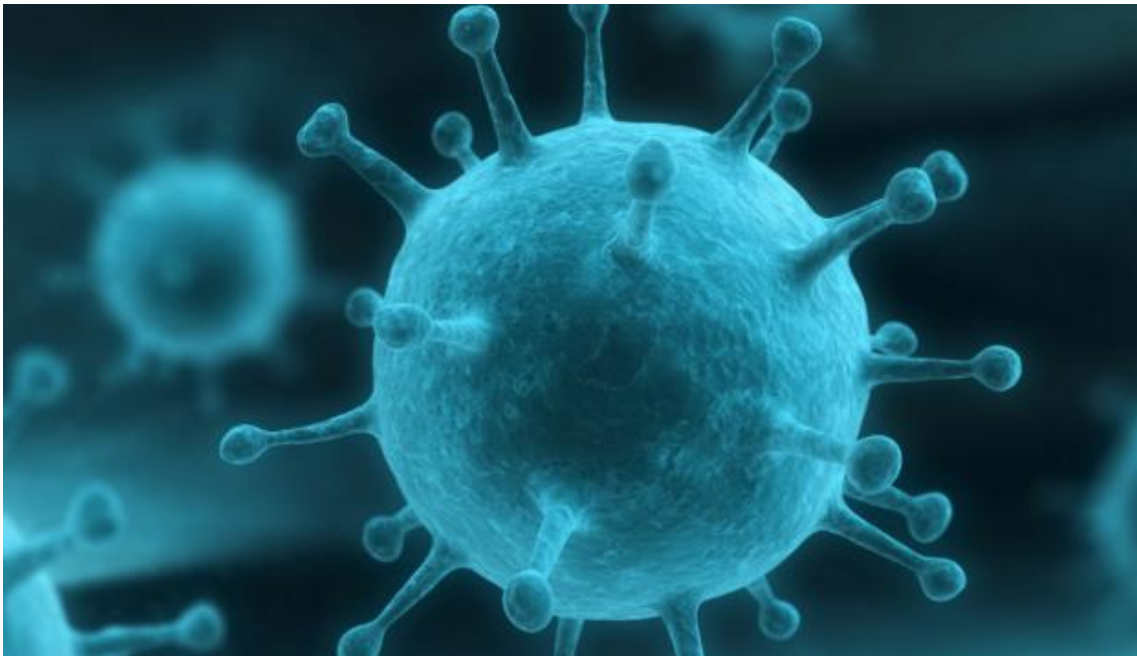


# MODELOS MATEMÁTICOS COMPARTIMENTALES EN EPIDEMIOLOGÍA



**Autora:**

**Laura García Rovira**

**Tutora:**

**María Isabel Marrero Rodríguez**

**Departamento de Análisis Matemático**



## Agradecimientos

Tengo que agradecer especialmente a mi tutora, Isabel Marrero, el esfuerzo, el tiempo, la dedicación y la enorme paciencia que ha tenido conmigo. Gracias por hacerme ver otras aplicaciones que pueden tener las matemáticas en el mundo sanitario.



## Índice

AGRADECIMIENTOS.....	3
RESUMEN.....	7
ABSTRACT .....	8
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS DEL TRABAJO .....</b>	<b>9</b>
<b>3. MODELOS MATEMÁTICOS EPIDEMIOLÓGICOS .....</b>	<b>10</b>
<b>4. MODELOS COMPARTIMENTALES CLÁSICOS .....</b>	<b>14</b>
4.1. Modelo SI .....	15
4.2. Modelo SIS.....	16
4.3. Modelo SIR .....	20
4.3.1 Análisis cualitativo .....	20
4.3.2 Teorema umbral .....	22
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>26</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>27</b>



## Resumen

La transmisión de una enfermedad es un fenómeno complejo en el que intervienen numerosos factores: el entorno del patógeno y sus huéspedes, la población expuesta, la dinámica de ésta... La epidemiología matemática pretende modelizar la implantación y expansión de los patógenos en una población dada.

El estudio de los brotes epidémicos y sus posibles causas se remonta a la Grecia clásica: Hipócrates (459-377 a.C.) escribió que el temperamento de las personas, los hábitos y el medio ambiente que las rodea condicionan el desarrollo de una enfermedad. Sin embargo, el abordaje matemático no se producirá hasta el siglo XVIII. En 1760, el médico y matemático D. Bernoulli (1700-1782) presentó un modelo matemático para evaluar la efectividad de la variolación como técnica de prevención contra la viruela, formulando y resolviendo su conocida ecuación diferencial y evaluando los resultados en términos de las medidas de control adoptadas.

Gracias a los trabajos de L. Pasteur (1822-1895), R. Koch (1843-1910) y otros, se conocieron los mecanismos de transmisión de una enfermedad, lo que permitió desarrollar teorías matemáticas adecuadas para explicar los procesos de propagación. La primera contribución importante, debida a W. Hamer (1906), se conoce como *ley de acción de masas* y expresa que la tasa a la que se propaga una enfermedad es proporcional al número de individuos susceptibles de contraerla, multiplicado por el número de infecciosos. R. Ross (1911), como consecuencia de su trabajo sobre el ciclo completo de la malaria humana que le valió el premio Nobel en 1902, formuló el principio de acción de masas para un modelo continuo. Poco después, Kermack y McKendrick (1927) establecieron el *teorema del umbral*, el cual postula que la introducción de un individuo infeccioso en una comunidad no dará lugar a un brote epidémico a menos que la densidad de la población susceptible exceda cierto valor crítico.

El modelo de Kermack y McKendrick se basa en la compartimentación de la población atendiendo a su estado de salud respecto al patógeno introducido. En esta memoria se presentan algunos modelos compartimentales de transmisión de enfermedades que, como los denominados SI, SIS y SIR, pueden ser descritos mediante sistemas autónomos de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden no lineales, deteniéndonos especialmente en el análisis de estos tres modelos clásicos.

## Abstract

The transmission of a disease is a phenomenon that involves many factors: the pathogen environment and its hosts, the population exposed, its dynamics... Mathematical epidemiology intends to model the implantation and expansion of pathogens in a given population.

The study of outbreaks and its possible causes dates back to the ancient Greece: Hippocrates (459-377 b.C.) wrote that the temperament of people, their habits and the environment around them, condition the development of a disease. Nevertheless, the mathematical approach will not take place till the eighteenth century. In 1760, the physician and mathematician D. Bernoulli (1700-1782) presented a mathematical model to evaluate the effectiveness of variolation as a prevention technique against smallpox, formulating and solving its well-known differential equation and evaluating the result in terms of the control measures adopted.

It is thanks to the work of L. Pasteur (1822-1895), R. Koch (1843-1910) and others, that mechanisms of transmission of diseases were known, what allowed the development of adequate mathematical theories to explain the processes of propagation. The first major contribution, due to W. Hamer (1906), is known as the *law of mass action* and expresses that the rate at which a disease spreads, is proportional to the number of individuals susceptible to contract it, multiplied by the number of infectious. R. Ross (1911), as a result of his work on human malaria for which he was awarded a Nobel prize in 1902, formulated the principle of mass action for a continuous model. Shortly after, Kermack and McKendrick (1927) established the *threshold theorem*, which postulates that the introduction in a community of an infected individual will not lead to an outbreak unless the density of susceptible population exceeds certain critical value.

The Kermack and McKendrick model compartmentalizes a population according to the state of health with respect to the pathogen. In this report, some compartmental models for disease transmission are presented that, as the so-called SI, SIS and SIR ones, can be described through autonomous systems of non-linear, ordinary differential equations of the first order, paying special attention to the analysis of those three classical models.



## 1. Introducción

Según la OMS, *“la epidemiología es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud”*. Constituye una parte importante de la medicina preventiva e integra los métodos y principios de ciencias como medicina, matemáticas, estadística, demografía, sociología y salud ambiental, para estudiar la salud y controlar las enfermedades en grupos humanos bien definidos. Sus objetivos son:

- Identificar las causas de la enfermedad y los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de enfermar.
- Determinar la extensión de la enfermedad.
- Estudiar la historia natural de la enfermedad y su pronóstico.
- Evaluar nuevas medidas, tanto preventivas como curativas.
- Detectar cambios en la frecuencia de enfermedad en las poblaciones, identificando a subgrupos en una población con alto riesgo de enfermar (niños, embarazadas, polimedicados, pacientes con algún tipo de insuficiencia).

El problema fundamental en epidemiología se puede resumir de la siguiente manera: uno o más infectados son introducidos en una comunidad de individuos con cierto grado de susceptibilidad a la enfermedad en cuestión. Ésta comienza a propagarse de los individuos infecciosos a los susceptibles. Los primeros dejan de serlo debido a que se recuperan o fallecen, y el número de personas que no son afectadas por la enfermedad va disminuyendo. Finalmente, después de un periodo de tiempo, la epidemia cesa. Cabe preguntarse si ésta se detuvo debido a que ya no existen individuos susceptibles o por la interacción de varios factores, como facilidad de transmisión del agente infeccioso, recuperación del huésped y mortalidad, en cuyo caso todavía quedan muchos individuos susceptibles.

## 2. Objetivos del trabajo

El modelo de Kermack y McKendrick, que ha tenido una gran influencia en desarrollos posteriores, sigue el método de compartimentar la población atendiendo a su estado de salud respecto al patógeno introducido. El objetivo del presente trabajo es estudiar tres modelos deterministas compartimentales de transmisión de enfermedades, los denominados SI, SIS y SIR, que pueden ser descritos mediante sistemas autónomos de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden no lineales. Se verá cómo la teoría cualitativa de estos sistemas puede ser útil para ayudar a predecir el curso de una epidemia dentro de una comunidad, detectar los umbrales de población más allá de los cuales existe el riesgo de una epidemia y relacionar los niveles de endemidad con los factores susceptibles de ser controlados por la intervención de las autoridades sanitarias, así como elegir programas óptimos de vacunación y otras estrategias para la erradicación de ciertas enfermedades.

**Enfermedad microparasitaria.** La enfermedad es causada por un virus (por ejemplo, el sarampión), una bacteria (por ejemplo, la tuberculosis) o un insecto (por ejemplo, la malaria). La característica básica es que un individuo o está enfermo, o está sano.

**Enfermedad macroparasitaria.** La enfermedad es transmitida por un gusano (por ejemplo, la tenia o lombriz solitaria), o un artrópodo (por ejemplo, la pulga). En tales casos, es relevante el grado de adquisición de la enfermedad.

**Enfermedad endémica.** Es aquella que persiste todo el tiempo en la población.

**Epidemia.** Brote temporal de una enfermedad mayor de lo usual en una población.

**Incidencia.** Número de casos nuevos de una enfermedad durante un periodo de tiempo específico. La incidencia muestra la probabilidad de que una persona en esa población resulte afectada por la enfermedad.

**Infectividad.** Capacidad de un agente patógeno (bacteria, virus...) para invadir un organismo y provocar en él una infección. Viene dada por la expresión

$$(n^{\circ} \text{ infectados} / n^{\circ} \text{ susceptibles}) \times 100.$$

**Intervalo de serie.** Tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad en un caso y el siguiente.

**Número reproductivo básico o intrínseco  $R_0$ .** Es el principal parámetro utilizado en epidemiología y se define como el promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo durante su periodo de infecciosidad, en una población de susceptibles. Si  $R_0 > 1$  se producirá un brote epidémico, mientras que si  $R_0 < 1$  la enfermedad acabará por desaparecer. Si  $R_0 = 1$ , cada individuo se reemplazará a sí mismo y no se producirá epidemia.

**Prevalencia.** Número total de individuos infectados en un tiempo dado. Se relaciona estrechamente con los costos de la epidemia.

**Tasa de reproducción efectiva  $R_e$ .** Es igual al producto de  $R_0$  por la fracción de individuos susceptibles de la población:

$$R_e = R_0 \frac{S}{N},$$

donde  $S$  es el número de susceptibles en un instante dado y  $N$  el tamaño de la población. El valor de  $R_0$  dependerá de las características epidemiológicas de la enfermedad y de la población. Para una población y una enfermedad particulares,  $R_0$  toma un valor constante. En cambio  $R_e$ , por depender del número de susceptibles, es una variable que cambia con el tiempo, aun para una misma población y enfermedad.

**Umbrales.** Son valores críticos de variables como la tasa intrínseca de reproducción, la densidad de la población susceptible, o la densidad de la población vector, que deben ser rebasados para que ocurra un brote epidémico en la población o una enfermedad permanezca de forma endémica en la comunidad.

Cuadro 1. Conceptos básicos en epidemiología.

### 3. Modelos matemáticos epidemiológicos

Existen dos grandes tipos de modelos matemáticos epidemiológicos: deterministas y estocásticos. En un modelo determinista es posible controlar todos los factores que intervienen en el estudio del fenómeno, y predecir sus resultados con exactitud; bajo este modelo, un solo sujeto causa una epidemia generalizada. En un modelo estocástico no es posible controlar todos los factores concurrentes, de manera que los resultados no son únicos, sino que cada uno se genera con una probabilidad determinada y, por lo tanto, existe la posibilidad de que la epidemia se extinga. Los que consideraremos en este trabajo serán de tipo **determinista**.

Los modelos más utilizados para describir las enfermedades transmisibles por microparásitos son de tipo **compartimental**, donde cada individuo de una comunidad cerrada (en la que no se produce inmigración ni emigración) es clasificado en compartimentos según su estado de salud en relación con el desarrollo de la enfermedad. La inclusión o exclusión de compartimentos en el modelo depende de las características de cada enfermedad.

El modelo compartimental más general está compuesto por cinco compartimentos, etiquetados con las letras M, S, E, I y R. La letra M representa a los individuos con inmunidad pasiva. Esta inmunidad es temporal para algunas enfermedades y adquirida por los recién nacidos gracias a los anticuerpos que la (M)adre les transfiere. Con la desaparición de estos anticuerpos, los individuos pasan a la clase de (S)usceptibles. El compartimento S incluye a todos los individuos que pueden infectarse. Cuando un individuo de la clase S tiene un contacto adecuado con un infectado (entendiendo como tal cualquier actividad que resulte en la infección del susceptible) es removido hacia el compartimento de los (E)xpuestos. En éste, los individuos están en fase de latencia, esto es, infectados pero aún incapaces de transmitir la enfermedad. Después de esta fase el sujeto pasa a la clase de los (I)nfeciosos, pudiendo infectar a otros, periodo tras el cual se traslada al compartimento de los (R)ecuperados y queda temporal o permanentemente inmune a la enfermedad. La clase R también incluye a los individuos que fallecen debido a la propia enfermedad.

Las siglas con que nos referimos a los diferentes modelos epidemiológicos están basadas en los patrones de flujo entre los compartimentos: SI, SIS, SEI, SEIS, SIR, SIRS, SEIR, SEIRS, MSEIR, MSEIRS, etc. (figura 2 y tabla 3).

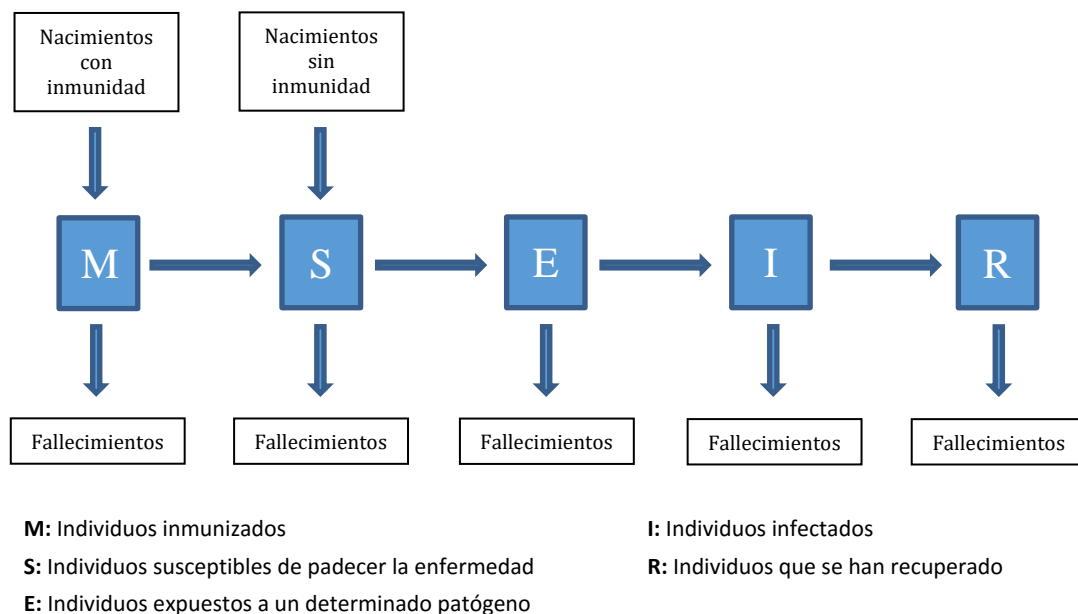


Figura 2. Diagrama de flujo del modelo epidemiológico compartimental más general, con demografía.

Modelo	Descripción	Diagrama de flujo	Ecuaciones diferenciales
<b>SIS con nacimientos y muertes</b>	Se consideran nacimientos a lo largo del tiempo, existiendo así una renovación de individuos susceptibles a la enfermedad. Los individuos mueren por la enfermedad o de forma natural.		$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(N - S) + \gamma I, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I$
<b>SIR con nacimientos y muertes</b>	Ampliación del modelo SIR teniendo en cuenta nacimientos y muertes.		$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(N - S), \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
<b>SIRS</b>	Extensión del modelo SIR, donde los individuos recuperados pierden la inmunidad y vuelven a ser susceptibles.		$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + fR, \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R - fR$
<b>SEIS</b>	Aparece la clase de individuos expuestos <i>E</i> , en los que la enfermedad se encuentra en un período de incubación durante el cual no pueden infectar a otros. Además, los enfermos nunca devienen inmunes.		$\frac{dS}{dt} = B - \beta SI - \mu S + \gamma I, \quad \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\varepsilon + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I$
<b>SEIR</b>	Es igual que el modelo SEIS, pero con población recuperada.		$\frac{dS}{dt} = B - \beta SI - \mu S, \quad \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\varepsilon + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
<b>MSIR</b>	Se tiene en cuenta una nueva clase de individuos <i>M</i> , formada por los niños nacidos con inmunidad pasiva que tras un tiempo la pierden y son susceptibles de padecer la enfermedad.		$\frac{dM}{dt} = B - \delta MS - \mu M, \quad \frac{dS}{dt} = \delta MS - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
<b>MSEIR</b>	Modelo derivado del MSIR, en el cual existe un período de latencia entre el de susceptibilidad y el infeccioso.		$\frac{dM}{dt} = B - \delta MS - \mu M, \quad \frac{dS}{dt} = \delta MS - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\varepsilon + \mu)E, \quad \frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$
<b>MSEIRS</b>	Similar al MSEIR, pero donde la inmunidad en la clase <i>R</i> es temporal y los individuos acaban retornando a susceptibles.		Cf. Weber, Weber y Milligan (2001)

**M**: Población infantil con inmunidad pasiva.  
**S**: Individuos susceptibles.  
**E**: Individuos expuestos y en latencia.  
**I**: Individuos infectados.  
**R**: Individuos recuperados con inmunidad.  
**N**: Población total.

**t**: Tiempo  
**1/γ**: Tiempo promedio de infección (para un solo individuo).  
**δ**: Tiempo promedio de inmunidad temporal.  
**1/ε**: Tiempo promedio de incubación.

**β**: Tasa de contagios (probabilidad de que una persona enferme al estar en contacto con un infectado).  
**μ**: Tasa promedio de defunciones (probabilidad de que un individuo infectado muera debido a la enfermedad).  
**f**: Tasa promedio de pérdida de inmunidad en individuos recuperados.  
**B**: Tasa promedio de nacimientos.

Tabla 3. Modelos matemáticos compartimentales en epidemiología.

Agente	Persona→Persona	Persona→Medioambiente Medioambiente→Persona	Reservorio→Vector Vector→Persona	Reservorio→Persona
<b>Virus</b> (tipo SIR)	sarampión varicela paperas rubeola viruela gripe poliomielitis herpes VIH/SIDA SRAG/coronavirus		arbovirus: fiebre amarilla dengue encefalitis fiebre de la garrapata fiebre pappataci virus del Nilo occidental	rabia hantavirus
<b>Bacterias</b> (tipo SIS o SIRS)	gonorrea tuberculosis neumonía meningitis estreptococos tos ferina	fiebre tifoidea cólera enfermedad del legionario	peste enfermedad de Lyme	brucelosis tularemia ántrax
<b>Protozoarios</b>	sífilis	amebiasis	paludismo/malaria trypanosomiasis: africana/enfermedad del sueño americana/enfermedad de Chagas en animales/nagana leishmaniasis	
<b>Helmintos</b>		dracunculiasis	esquistosomiasis filariasis oncocercosis	triquinosis
<b>Priones</b>	kuru			encefalopatía espongiforme bovina/enfermedad de las vacas locas variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob/ prúrigo lumbar

Tabla 4. Clasificación de las enfermedades infecciosas por agente y modo de transmisión.  
Fuente: Hethcote (2008).

Los modelos que se presentarán en este trabajo se basan en la **ley de acción de masas**. Dicha ley postula que *“la velocidad de una reacción química es directamente proporcional a las concentraciones de los reactivos”*. Se fundamenta en el hecho de que en una reacción química los reactivos están mezclados y cuando hay dos o más, cada partícula de un reactivo tiene la misma probabilidad de encuentro con las partículas de los otros. En los modelos matemáticos se interpreta considerando que el encuentro entre las variables es proporcional al producto de todas ellas, donde la constante de proporcionalidad es una medida de la eficiencia de la transmisión de la enfermedad y depende, entre otros factores, de la virulencia del agente infeccioso, la resistencia del huésped y las condiciones ambientales.

Se asumirán, además, las siguientes hipótesis epidemiológicas y demográficas:

- Todos los que nacen son susceptibles.
- El periodo de incubación (desde el momento de exposición hasta que el individuo empieza a ser infeccioso) es despreciable.
- El número total de individuos de la población es lo suficientemente grande como para poder considerar que la cantidad de individuos en cada compartimento viene dada por una función continua del tiempo.
- La población es cerrada, esto es, no recibe migraciones.

#### 4. Modelos compartimentales clásicos

Los modelos compartimentales clásicos, cuyo estudio constituye el propósito central de este trabajo, son SI, SIS y SIR. Se parte de una división de la población considerada en tres clases que varían con el tiempo  $t$ : (S)usceptibles, (I)nfectados y (R)ecuperados. Si la recuperación no confiere inmunidad permanente y no hay latencia, nos encontramos ante un modelo SIS, en el que los individuos se trasladan de la clase de susceptibles a la de infectados y al recuperarse vuelven a ser susceptibles. Si los individuos que se recuperan son inmunes, entonces estamos ante un modelo SIR. Si los individuos no se recuperan, estamos ante un modelo SI.

La [tabla 5](#) recoge el tipo de enfermedades que responden a cada uno de estos modelos. En su estudio no se considerarán las variables demográficas (nacimientos y muertes), por lo que resultan apropiados para simular brotes epidémicos de duración relativamente corta (inferior a un año) en los que la demografía de la población afecta poco a la dinámica de la enfermedad.

Modelo	Enfermedades que modeliza
SI	Enfermedades víricas que causan infección vitalicia, como el VIH.
SIS	Enfermedades que no confieren inmunidad tras la infección, como las producidas por agentes bacterianos (meningitis meningocócica, peste, enfermedades de transmisión sexual) y protozoarios (malaria, enfermedad del sueño).
SIR	Enfermedades víricas en las que una vez infectado el individuo adquiere inmunidad vitalicia, como el sarampión, la rubeola, las paperas o la viruela.

Tabla 5. *Enfermedades que responden a los modelos epidemiológicos clásicos.*

## 4.1. Modelo SI

El modelo SI es el más simple posible. La población está formada sólo por (S)usceptibles e (I)nfectados, y si se contagia un individuo, la enfermedad es permanente (no hay recuperación).

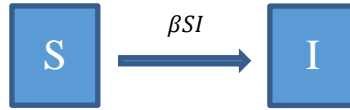


Figura 6. Diagrama de flujo del modelo SI (Susceptible-Infectado).

Consiste en un sistema de dos ecuaciones diferenciales en el que aparecen el número  $S(t)$  de personas susceptibles y el número  $I(t)$  de personas infectadas como variables dependientes del tiempo  $t$ . De acuerdo con la ley de acción de masas, la razón de cambio de susceptible a infectado es proporcional al producto del tamaño de ambas poblaciones:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t), & S(0) = S_0 > 0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t), & I(0) = I_0 > 0. \end{cases} \quad \text{Ecuación 1}$$

Por tanto, si  $\beta > 0$  es la tasa de contagios entonces  $\beta S(t)I(t)$  es la cantidad de susceptibles que se convierten en infectados por unidad de tiempo.

El sistema anterior puede ser estudiado analíticamente. En efecto, como el tamaño de la población,  $N$ , es fijo, se tiene  $S(t) = N - I(t)$ , lo que conduce a la ecuación logística:

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(N - I). \quad \text{Ecuación 2}$$

Esta ecuación es resoluble por el método de separación de variables seguido de descomposición en fracciones simples, y su solución para  $I(0) = I_0$  es

$$I(t) = \frac{I_0 N}{(N - I_0)e^{-\beta N t} + I_0}. \quad \text{Ecuación 3}$$

Puesto que  $I(t) \rightarrow N$  cuando  $t \rightarrow +\infty$ , se advierte que, a la larga, toda la población acabará infectada.

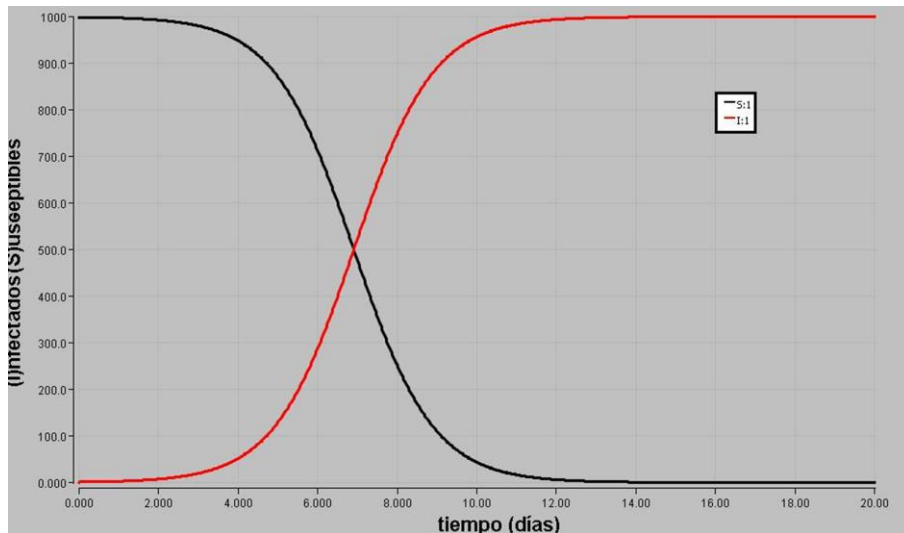


Figura 7. Simulación de la dinámica de la enfermedad para el modelo SI con parámetro  $\beta = 10^{-3}$  y condiciones iniciales  $S_0 = 999$ ,  $I_0 = 1$ .

En el modelo SI se presupone que cada individuo tiene el mismo número esperado de contactos. El número de individuos infectados que puede transmitir la infección es bajo en las primeras etapas del proceso, mientras que el número de individuos susceptibles es bajo en las últimas. Como resultado, el número de infectados experimenta el mayor crecimiento durante la etapa intermedia, situación que se refleja en la trayectoria en forma de “S” descrita por la solución del modelo.

## 4.2. Modelo SIS

En este modelo se estudia la población total  $N$  (sin nacimientos ni muertes) dividida en dos grupos, (S)usceptibles e (I)nfectados, que evolucionan con el tiempo  $t$ . Las variaciones entre ellos son consecuencia del contagio por parte de individuos infectados a individuos susceptibles, e individuos infectados que se recuperan y vuelven a ser susceptibles. El contagio se produce a través de una **tasa de contagio**  $\beta > 0$  que depende de cada enfermedad y de ambas poblaciones, mientras que la recuperación tiene lugar a través de una **tasa de recuperación**  $\gamma > 0$  que sólo depende de la población de individuos infectados que haya en cada momento.

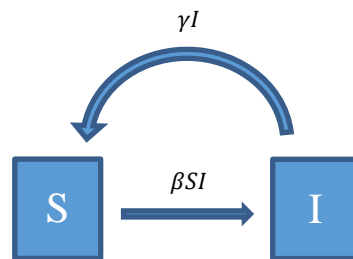


Figura 8. Diagrama de flujo del modelo SIS (Susceptible-Infectado-Susceptible).

El modelo SIS puede ser formulado entonces como un sistema de dos ecuaciones diferenciales:



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) + \gamma I(t), & S(0) = S_0 > 0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), & I(0) = I_0 > 0. \end{cases}$$

Ecuación 4

Las ecuaciones para el modelo SIS difieren de las del modelo SI en el término  $\gamma I(t)$ , que describe el ritmo al que los individuos se recuperan de la enfermedad y se convierten en susceptibles.

Puesto que el tamaño de la población,  $N$ , es fijo, análogamente al modelo SI podemos reducir el sistema a una dimensión con la sustitución  $S(t) = N - I(t)$ , de la que resulta la ecuación

$$\frac{dI}{dt} = \beta I \left[ \left( N - \frac{\gamma}{\beta} \right) - I \right].$$

Ecuación 5

De nuevo, esta ecuación admite solución analítica por el método de separación de variables, que con  $I(0) = I_0$  resulta ser

$$I(t) = \frac{\beta N - \gamma}{\beta + \left[ \frac{(\beta N - \gamma)}{I_0} - \beta \right] e^{-(\beta N - \gamma)t}}.$$

Ecuación 6

La solución analítica al modelo SIS muestra que, para  $N$  grande, cabría esperar una trayectoria en forma de "S" en la cifra de infectados. No obstante, la trayectoria SIS difiere de la SI en que **el número de personas infectadas al mismo tiempo nunca alcanza al total de la población** (lo que no excluye la posibilidad de que cada uno de los individuos pueda infectarse en algún otro momento), así que el proceso alcanza un equilibrio cuando exactamente el mismo número de individuos infecciosos se convierte en susceptible, o viceversa.

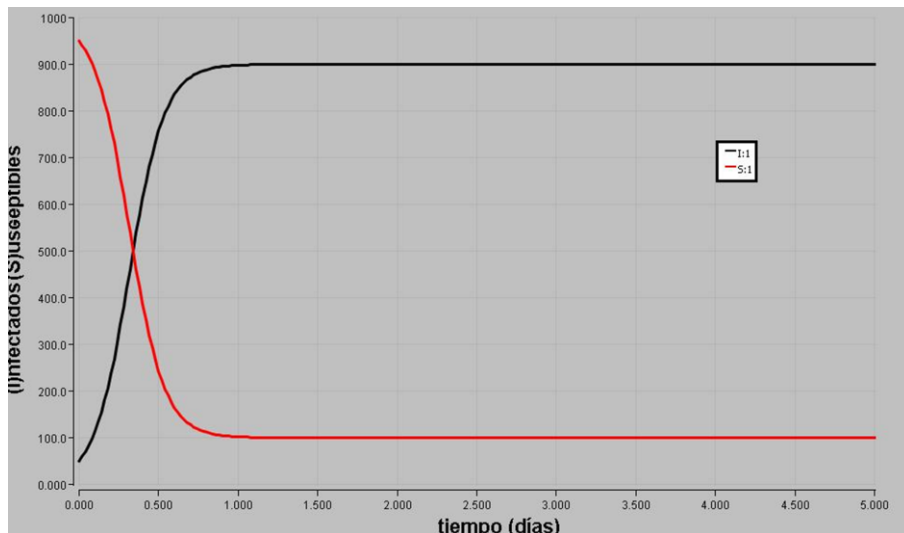


Figura 9. Dinámica de la enfermedad para el modelo SIS con parámetros  $\beta = 0.01$  y  $\gamma = 1$ , y condiciones iniciales  $S_0 = 950$  e  $I_0 = 50$ . El número reproductivo básico es  $R_0 = 10$ , lo que significa que los 50 individuos infectados introducidos en la población de susceptibles contagiarán, en promedio, a otras 10 personas. La enfermedad permanece endémica.

Para estudiar el comportamiento de las poblaciones de susceptibles e infectados seguiremos el proceso denominado **adimensionalización**. Teniendo en cuenta las dimensiones de cada una de las variables y tasas que intervienen:

- $\gamma$ : tasa de recuperación (intensidad de recuperación de los infectados), tiene dimensión  $1/(\text{unidades de tiempo})$ .
- $S, I$ : número de individuos susceptibles e infectados, respectivamente, tienen dimensión *número de individuos*.
- $N$ : número de individuos totales, tiene dimensión *número de individuos*.
- $\beta$ : tasa de contagio (probabilidad por individuo y unidad de tiempo de contraer la enfermedad), tiene dimensión

$$\frac{1}{\text{unidades de tiempo}} \times (\text{número de individuos}),$$

se efectúa el cambio de variable

$$t^* = \gamma t, \quad S^*(t^*) = \frac{S(t)}{N}, \quad I(t^*) = \frac{I(t)}{N}. \quad \text{Ecuación 7}$$

Resulta así el nuevo modelo

$$\begin{cases} \frac{dS^*}{dt^*} = -\sigma S^*(t^*)I^*(t^*) + I^*(t^*), & S^*(0) = S_0^* > 0 \\ \frac{dI^*}{dt^*} = \sigma S^*(t^*)I^*(t^*) - I^*(t^*), & I^*(0) = I_0^* > 0, \end{cases} \quad \text{Ecuación 8}$$

cuyo único parámetro es  $\sigma = \beta N / \gamma$ . Se tienen ahora dos puntos críticos,  $(1,0)$  y  $(1/\sigma, 1 - 1/\sigma)$ . Para el segundo punto, que depende de  $\sigma$ , pueden darse las siguientes situaciones:

- Si  $\sigma \leq 1$ , entonces  $1/\sigma \geq 1$  y por lo tanto este no es un equilibrio del sistema. El único punto de equilibrio es  $(1,0)$ , que corresponde a la extinción de la enfermedad.
- Si  $\sigma > 1$ , entonces los dos puntos son de equilibrio y corresponden a una enfermedad que se convierte en endémica.

Atendiendo al comportamiento cualitativo de las poblaciones, encontramos que:

- Si partimos de  $S_0^* < 1/\sigma$ , entonces  $I^*$  es decreciente y  $S^*$  creciente hasta el valor de equilibrio, que será  $(1/\sigma, 1 - 1/\sigma)$  si  $\sigma > 1$  y  $(1,0)$  en otro caso.
- Si partimos ahora de  $S_0^* > 1/\sigma$  (lo cual sólo puede ocurrir cuando  $\sigma > 1$ , ya que  $S_0^* < 1$ ), entonces el comportamiento esperado es que  $I^*$  sea creciente y  $S^*$  decreciente hasta el valor de equilibrio  $(1/\sigma, 1 - 1/\sigma)$ .

Las consideraciones anteriores sugieren definir el **número reproductivo básico para el modelo SIS** por

$$R_0 = \sigma = \frac{\beta N}{\gamma} \quad \text{Ecuación 9}$$

y conducen al siguiente:

**Teorema umbral para el modelo SIS.** Para  $R_0 \leq 1$  la enfermedad se extingue. Para  $R_0 > 1$  la enfermedad permanece en la población como enfermedad endémica<sup>1</sup>.

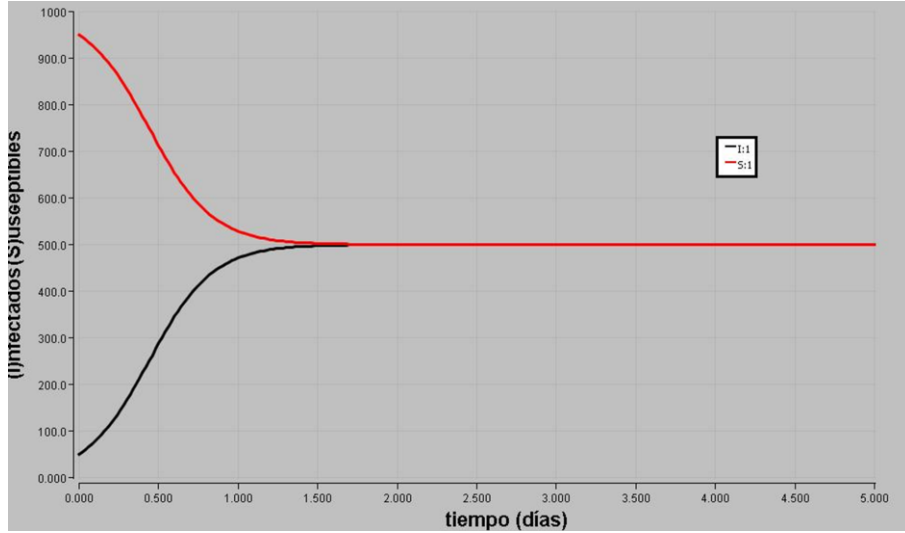


Figura 10. Dinámica de la enfermedad para el modelo SIS con parámetros  $\beta = 0.01$  y  $\gamma = 5$ , y condiciones iniciales  $S_0 = 950$  e  $I_0 = 50$ . El número reproductivo básico es  $R_0 = 2$ . La enfermedad permanece endémica.

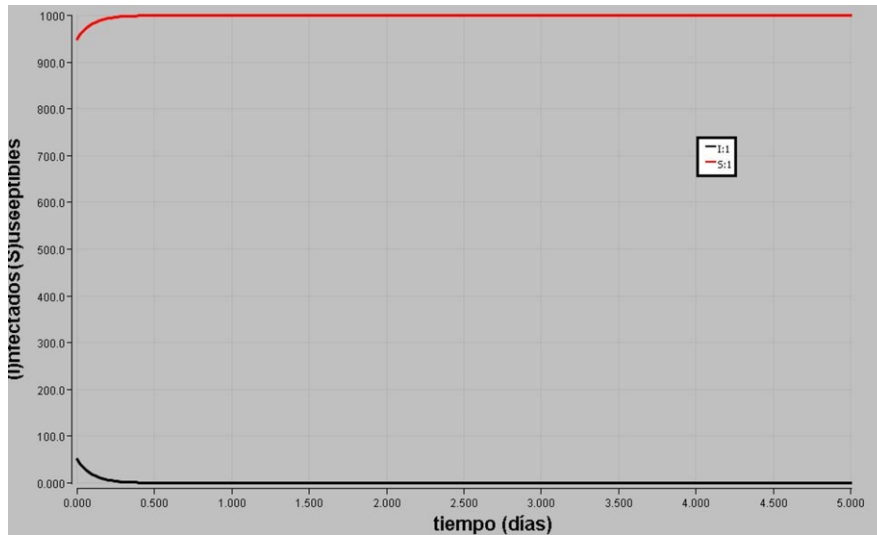


Figura 11. Dinámica de la enfermedad para el modelo SIS con parámetros  $\beta = 0.01$  y  $\gamma = 20$ , y condiciones iniciales  $S_0 = 950$  e  $I_0 = 50$ . El número reproductivo básico es  $R_0 = 0.5$ . La enfermedad se extingue.

<sup>1</sup> Nótese que  $\beta N$  es la tasa con la cual un individuo infeccioso en una población de tamaño  $N$  contagia a los demás individuos, y  $1/\gamma$  es la esperanza del tiempo que un infectado permanece infeccioso, de manera que  $R_0$  es el número esperado de contactos infecciosos hechos por un infectado.

### 4.3. Modelo SIR

El modelo SIR sin demografía es una extensión de los modelos SI y SIS, con la novedad esencial de que ahora los individuos que salen de la clase de los infectados, no pueden ser infectados nuevamente, sino que terminan en la clase de los (R)ecuperados; es decir, para el propósito del modelo, estos individuos se consideran permanentemente inmunes, fallecidos como consecuencia de la enfermedad, o aislados hasta que alcancen inmunidad permanente.



Figura 12. Diagrama de flujo del modelo SIR (Susceptible-Infectado-Recuperado).

El modelo SIR más simple fue el propuesto por Kermack y McKendrick (1927) y puede ser formulado como el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t), & S(0) = S_0 = N - I_0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), & I(0) = I_0 > 0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I(t), & R(0) = 0, \end{cases} \quad \text{Ecuación 10}$$

donde  $S(t)$ ,  $I(t)$  y  $R(t)$  corresponden al número de individuos en las clases de susceptibles, infectados y recuperados, respectivamente, en el tiempo  $t$ , con  $S(t) + I(t) + R(t) = N$ . La razón de cambio de la población susceptible es proporcional a  $SI$ , con una constante de proporcionalidad  $\beta > 0$  que se denomina **velocidad de infección** o **velocidad de contacto**, mientras que los individuos son removidos de la clase de infecciosos a una razón proporcional al tamaño de la clase  $I$ , con una constante de proporcionalidad  $\gamma > 0$  que se denomina **velocidad de remoción**<sup>2</sup>.

#### 4.3.1 Análisis cualitativo

A diferencia de los modelos anteriores, el modelo SIR carece de solución analítica explícita, por lo que deberemos contentarnos con un estudio cualitativo del sistema anterior o bien recurrir a algún software de computación científica para realizar simulaciones numéricas. Sí se conoce una solución paramétrica (Harko *et al.*, 2014).

<sup>2</sup> Para entender estas denominaciones se puede pensar en lo siguiente: el parámetro  $\gamma$  es la proporción que pasa de la clase  $I$  a la clase  $R$  por unidad de tiempo. Es decir que si, por ejemplo,  $I = 1/10$  entonces, suponiendo  $I$  constante, el tiempo que tardará en pasar toda la clase  $I$  a la clase  $R$  será de 10 unidades de tiempo. Por ende, en promedio, un individuo de la clase  $I$  permanecerá allí un tiempo igual a  $1/\gamma$ . Es por eso que  $1/\gamma$  se interpreta como el tiempo promedio de duración de la enfermedad (o que un individuo permanece infectado). Se puede efectuar un razonamiento análogo con  $\beta$ , suponiendo que la cantidad de infectados es solamente uno, para concluir que  $\beta$  representa la proporción de los susceptibles que son efectivamente contagiados por un infectado, por unidad de tiempo.

Comenzamos el análisis del modelo observando que  $dS/dt \leq 0$  y  $dR/dt \geq 0$ . Como  $0 \leq S(t) \leq S(0) \leq N$  y  $0 \leq R(0) \leq R(t) \leq N$ , existen los límites  $S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$ ,  $R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t)$  y, por consiguiente,  $I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = N - S(\infty) - R(\infty)$ .

También es fácil probar cualitativamente que la enfermedad siempre se extingue, es decir, que  $I(\infty) = 0$ , cualesquiera sean las condiciones iniciales.

A continuación compararemos la población de susceptibles con la de infectados. Dado que el tamaño  $N$  de la población total es constante, podemos reducir el sistema a las dos primeras ecuaciones y obtener luego  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ . Nótese que esta reducción sólo tiene sentido para  $S, I \geq 0$  y  $S + I \leq N$ .

Al resolver el sistema

$$\begin{cases} -\beta S(t)I(t) = 0 \\ \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) = 0 \end{cases} \quad \text{Ecuación 11}$$

obtenemos como puntos críticos  $(S_c, 0)$ , para cualquier  $S_c \in (0, N]$ . El análisis de la estabilidad de estos puntos mediante el teorema de linealización de Poincaré-Lyapunov y el método directo de Lyapunov revela que el punto crítico  $(S_c, 0)$  es estable si  $\beta S_0/\gamma < 1$ , e inestable si  $\beta S_0/\gamma > 1$ .

Observamos ahora que  $dS/dt \leq 0$  implica  $S \leq S_0$  y consideramos

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = (\beta S_0 - \gamma)I_0. \quad \text{Ecuación 12}$$

Se verifica:

- Si  $S_0 < \gamma/\beta$  entonces

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} < 0 \quad \text{Ecuación 13}$$

y  $S < \gamma/\beta$ , obligando a que

$$\frac{dI}{dt} = (\beta S - \gamma)I \leq 0 \quad \text{Ecuación 14}$$

para  $I \geq 0$ . Por tanto  $I$  es decreciente, y además  $I(\infty) = 0$ : la enfermedad se extingue.

- Si  $S_0 > \gamma/\beta$  entonces

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} > 0, \quad \text{Ecuación 15}$$

de manera que  $I(t)$  es creciente en  $t = 0$ . Además, la segunda ecuación del modelo también implica que  $I(t)$  tiene un único punto crítico no nulo y la enfermedad se propaga, produciéndose una epidemia.

<sup>3</sup> El cociente  $\gamma/\beta$  (respectivamente,  $\beta/\gamma$ ) se denomina **velocidad de remoción relativa** (respectivamente, **velocidad de infección relativa**) del modelo.

### 4.3.2 Teorema umbral

La dicotomía anterior motiva la definición del **número reproductivo básico**  $R_0 = \beta N / \gamma$  y el **número de reproducción efectiva**<sup>4</sup>  $R_e = \beta S_0 / \gamma$ . Acabamos de probar que  $R_e$  es el valor umbral que determina si la enfermedad se extinguirá o causará una epidemia:

**Teorema umbral para el modelo SIR.** Si  $R_e \leq 1$ , entonces  $I(t)$  decrece monótonamente a cero cuando  $t \rightarrow +\infty$ , y la enfermedad se extingue. Si  $R_e > 1$  entonces  $I(t)$  comienza creciendo (se produce una epidemia), alcanza su máximo y luego decrece a cero cuando  $t \rightarrow +\infty$  (la enfermedad se extingue).

Se desprende que una infección puede invadir y causar una epidemia en una población enteramente susceptible si  $R_0 > 1$  ó, equivalentemente,  $\beta N > \gamma$ . A modo de ejemplo, presentamos en las [figuras 13, 14 y 15](#) experimentos numéricos para distintos valores de  $R_0 \approx R_e$  en una comunidad de 1000 individuos.

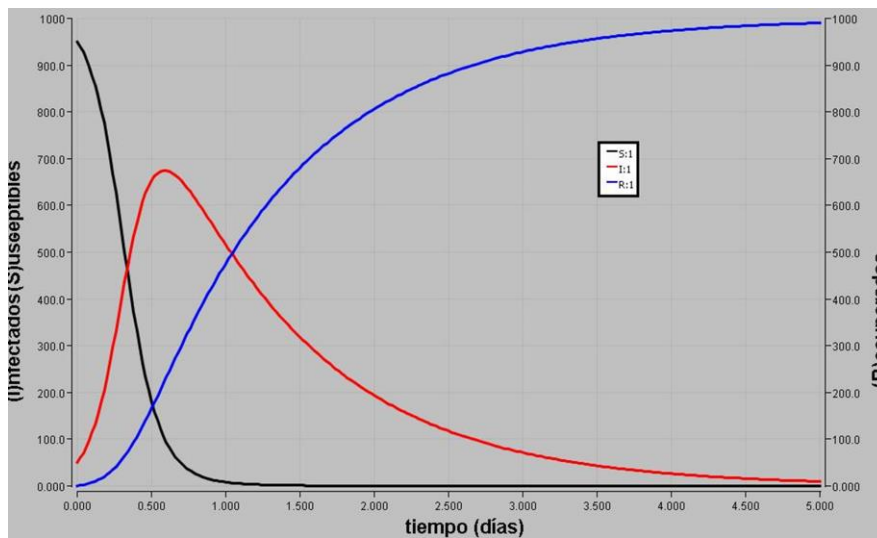


Figura 13. Dinámica de la enfermedad para el modelo SIR. Los parámetros utilizados son  $N = 1000$ ,  $\beta = 0.01$  y  $\gamma = 1$ , con condiciones iniciales  $S(0) = 950$ ,  $I(0) = 50$  y  $R(0) = 0$ . En este caso,  $R_0 = \beta N / \gamma = 10$ .

<sup>4</sup> Si inicialmente toda la población es susceptible, es decir,  $S(0) = N - 1$ ,  $I(0) = 1$ ,  $R(0) = 0$ , y grande, entonces

$$R_e = \frac{\beta(N - 1)}{\gamma} = \frac{(N - 1)}{N} \cdot \frac{\beta N}{\gamma} \approx R_0.$$

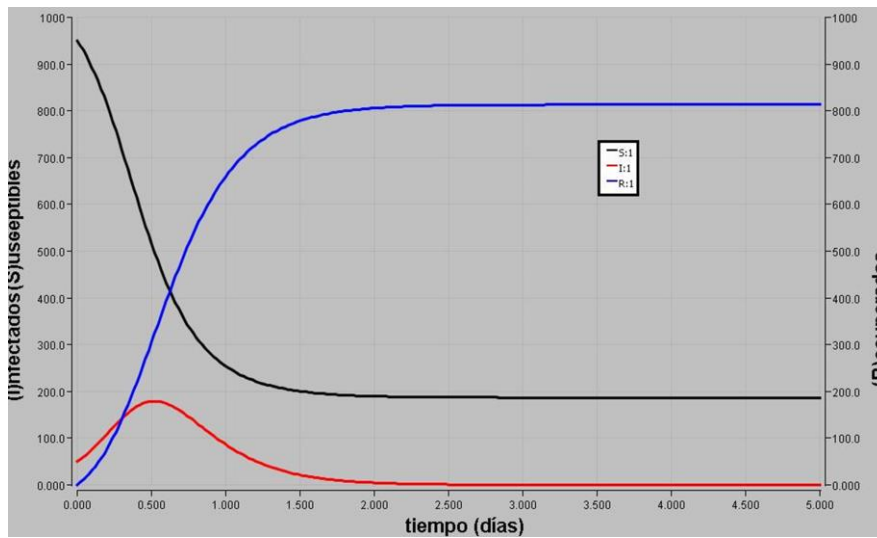


Figura 14. Dinámica de la enfermedad para el modelo SIR. Los parámetros utilizados son  $N = 1000$ ,  $\beta = 0.01$  y  $\gamma = 5$ , con condiciones iniciales  $S(0) = 950$ ,  $I(0) = 50$  y  $R(0) = 0$ . En este caso,  $R_0 = \beta N / \gamma = 2$ .

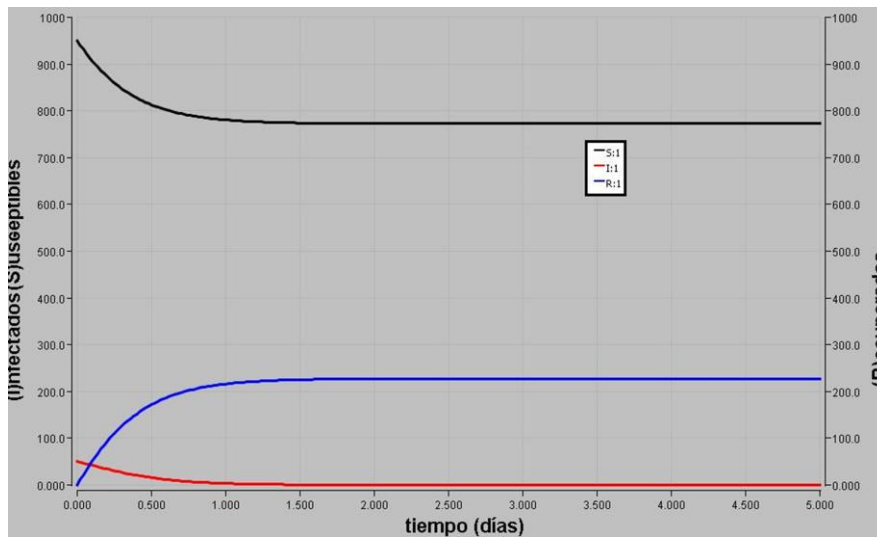


Figura 15. Dinámica de la enfermedad para el modelo SIR. Los parámetros utilizados son  $N = 1000$ ,  $\beta = 0.01$  y  $\gamma = 11$ , con condiciones iniciales  $S(0) = 950$ ,  $I(0) = 50$  y  $R(0) = 0$ . En este caso,  $R_0 = \beta N / \gamma = 0.90$ .

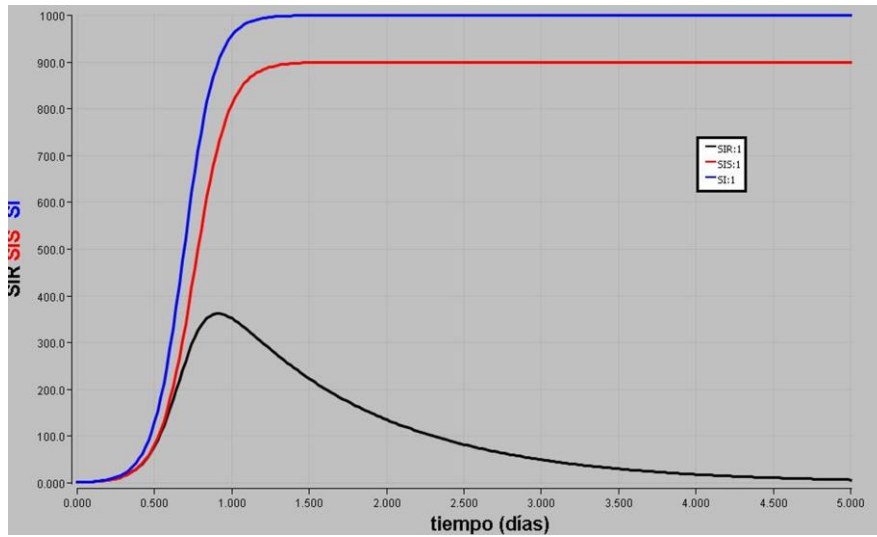


Figura 16. Evolución de infectados para los modelos SI, SIS y SIR. Los parámetros utilizados son  $N = 1000$ ,  $\beta = 1$  y  $\gamma = 0.15$ , con condiciones iniciales  $S(0) = 999$ ,  $I(0) = 1$  y  $R(0) = 0$ .

Se observa en los tres casos que la población de infectados sigue una trayectoria en forma de “S” durante las primeras fases de la epidemia pero en el modelo SIR, a diferencia de lo que ocurre en los modelos SI y SIS, muestra una tendencia a desaparecer a largo plazo.

Enfermedad infecciosa	Huésped	$R_0$	Referencia
Virus de inmunodeficiencia felina (VIF)	Gatos domésticos	1.1 – 1.5	Smith (2001)
Rabia	Perros (Kenya)	2.44	Kitala <i>et al.</i> (2002)
Moquillo de la foca	Focas	2 – 3	Swinton <i>et al.</i> (1998)
Tuberculosis	Ganado	2.6	Goodchild y Clifton-Hadley (2001)
Gripe	Humanos	3 – 4	Murray (1989)
Enfermedad de pies y boca	Granjas de ganado (UK)	3.5 – 4.5	Ferguson <i>et al.</i> (2001b)
Viruela	Humanos	3.5 – 6	Gani y Leach (2001)
Rubeola	Humanos (UK)	6 – 7	Anderson y May (1991)
Varicela	Humanos (UK)	10 – 12	Anderson y May (1991)
Sarampión	Humanos (UK)	16 – 18	Anderson y May (1982)
Tos ferina	Humanos (UK)	16 – 18	Anderson y May (1982)

Tabla 17. Estimaciones del número reproductivo básico. El valor de  $R_0$  depende tanto de la enfermedad como de la población huésped, de manera que para una misma enfermedad puede variar según el grupo poblacional debido a diferencias demográficas, gradientes rurales-urbanos y estructuras de contacto (Anderson y May, 1982). En una población cerrada, una enfermedad infecciosa con un  $R_0$  conocido producirá una epidemia sólo si existe una fracción umbral de susceptibles mayor que  $1/R_0$ . Fuente: Keeling y Rohani (2007).



<p><b>Periodo esperado de permanencia en la clase infecciosa</b></p>	<p>La probabilidad de que un individuo que lleva enfermo un tiempo <math>t</math> aún esté infeccioso es <math>e^{-\gamma t}</math>, con promedio <math>1/\gamma</math>.</p>
<p><b>Crecimiento inicial de la epidemia</b></p>	<p>La tasa de crecimiento inicial de una epidemia es exponencial, de orden <math>\gamma(R_e - 1)</math>:</p> $I(t) = I_0 e^{\gamma(R_e - 1)t}.$
<p><b>Número máximo <math>I_{max}</math> de individuos infectados (con <math>R(0) = 0</math>)</b></p>	<p>La fracción máxima de infectados es función sólo de <math>R_0</math>:</p> $\frac{I_{max}}{N} = 1 - \frac{1 + \log R_0}{R_0}.$
<p><b>Extinción de la epidemia</b></p>	<p>Puesto que <math>I(\infty) = 0</math> y</p> $S(\infty) \geq S_0 e^{-R_0} > 0,$ <p>la enfermedad desaparece por falta de infecciosos, y no por falta de susceptibles.</p>
<p><b>Tamaño de la epidemia: estimación de <math>S(\infty)</math> e <math>I_{total}</math></b></p>	<p><math>S(\infty)</math> es la solución <math>0 &lt; z &lt; \gamma/\beta</math> de la ecuación trascendente</p> $z = S_0 e^{-\frac{\beta}{\gamma}[N-z]}.$ <p>Además,</p> $I_{total} = I_0 + (S_0 - S(\infty)).$
<p><b>Estimación de <math>R(t)</math></b></p>	<p>Se tiene</p> $R(t) = \frac{\gamma^2}{S_0} \left[ \frac{\beta S_0}{\gamma} - 1 + \alpha \operatorname{th} \left( \frac{\alpha \gamma t}{2} - \varphi \right) \right],$ <p>donde</p> $\alpha = \left[ \left( \frac{\beta S_0}{\gamma} - 1 \right)^2 + \frac{2\beta^2 S_0 (N - S_0)}{\gamma^2} \right]^{\frac{1}{2}},$ $\varphi = \operatorname{th}^{-1} \frac{1}{\alpha} \left( \frac{\beta S_0}{\gamma} - 1 \right).$
<p><b>Estimación de <math>R_0 = \beta S_0 / \gamma</math> (<math>I_0</math> pequeña)</b></p>	$\frac{\beta}{\gamma} = \frac{\log(S_0/S(\infty))}{S_0 - S(\infty)}.$

Tabla 18. Análisis del modelo SIR.

## 5. Conclusiones

El gestor sanitario precisa de herramientas que permitan predecir el comportamiento de la propagación de una enfermedad infecciosa para, a partir de ellas, simular y establecer estrategias de control o erradicación de la enfermedad. La principal conclusión que se deriva de este trabajo es el papel central que los modelos matemáticos desempeñan en la simulación de la propagación de epidemias. Estos modelos capturan propiedades esenciales de la dispersión de una enfermedad de una forma simplificada. Además, al modificar sus parámetros es posible representar o descubrir situaciones que difícilmente podrían haber sido obtenidas mediante experimentación. De este modo, los modelos contribuyen a prevenir futuras situaciones patológicas, determinar la prevalencia e incidencia y coadyuvar a tomar decisiones objetivas para el control o supresión de la epidemia.

En virtud del teorema umbral, el número reproductivo básico,  $R_0$ , y el número de reproducción efectiva,  $R_e$ , de una enfermedad proveen a los expertos en salud pública de estrategias para prevenir una epidemia a base de conseguir que  $R_0 \approx R_e$  se mantenga inferior a 1; por ejemplo, en el caso de la gripe, reducir:

1. La duración de la infección, con antivirales.
2. La tasa de contactos, por autoaislamiento, de los individuos susceptibles, requiriendo que permanezcan en su domicilio.
3.  $S_0$ , ofreciendo vacunas contra la gripe.
4. La transmisibilidad, promoviendo el lavado frecuente de manos o incluso distribuyendo mascarillas faciales.

La vacunación remueve de su clase a los individuos susceptibles. Aunque la vacuna fuese 100% efectiva (durante el año en que la vacuna de la gripe concuerda con las cepas circulantes, su efectividad se estima en el 60%), vacunar a toda la población es muy caro y además podría acarrear consecuencias peores que la propia enfermedad en individuos con un sistema inmunológico comprometido, o que padezcan alergias severas.

El análisis del modelo SIR muestra que sería posible prevenir una epidemia vacunando solamente a una fracción de la clase de susceptibles, fenómeno que se denomina **inmunidad colectiva**<sup>5</sup>. Recordemos que para prevenir una epidemia se requiere que  $R_e \leq 1$ . Asumamos que la vacuna es 100% efectiva, y sea  $\rho$  la fracción de individuos susceptibles que se vacunan. Estos  $\rho S_0$  individuos vacunados se desplazan de la clase de susceptibles a la clase de recuperados, de manera que el tamaño de la clase S es ahora  $(1 - \rho)S_0$ . Para prevenir una epidemia es necesario que  $(1 - \rho)S_0 \beta/\gamma \leq 1$ , lo que ocurrirá cuando  $\rho \geq \rho_c$ , siendo  $\rho_c = 1 - 1/R_e$  el umbral crítico de vacunación. Así pues, la vacunación parcial puede ser completamente efectiva. Por ejemplo, suponiendo una población enteramente susceptible, para prevenir un brote de gripe con  $R_0 = 1.3$ , es suficiente vacunar “sólo” al 23% de la población; si la efectividad de la vacuna es del 60%, basta con administrarla al  $23\%/0.6 \approx 39\%$  de la población. En el caso de la viruela, con  $R_0 = 5$ , debe ser vacunado el 80% de la

<sup>5</sup> En inglés, *herd immunity*.

población<sup>6</sup>. Finalmente, aun con una vacuna contra la malaria que fuese efectiva al 100%, para prevenir una epidemia sería necesario vacunar al 99% de la población, ya que en este caso  $R_0 > 100$ .

Se concluye así que  $R_0$  y  $R_e$  desempeñan, al menos, cinco papeles clave en epidemiología:

1.  $R_e$  es un valor umbral: ocurrirá una epidemia si  $R_e > 1$ .
2. La tasa de crecimiento exponencial inicial de una epidemia es  $(R_e - 1)\gamma$ .
3. El umbral crítico de vacunación para la inmunidad del grupo es  $1 - 1/R_e$ .
4. Asumiendo una población inicial completamente susceptible:
  - i) La fracción máxima de individuos infectados viene dada por  $I_{max}/N = 1 - (1 + \log R_0)/R_0$ .
  - ii) La fracción  $S(\infty)/N$  de individuos susceptibles al final de una epidemia es la raíz de la ecuación trascendente  $\log(S(\infty)/N) = R_0((S(\infty)/N) - 1)$ .

Los modelos discutidos en este trabajo no son adecuados si se desea estudiar una enfermedad endémica en una comunidad o el comportamiento de brotes epidémicos durante un periodo de tiempo largo. En tal caso es necesario considerar las variables demográficas, pues debemos introducir los nacimientos como fuente de nuevos sujetos susceptibles y considerar la mortalidad en cada clase. El modelo resultante es igualmente un sistema de ecuaciones diferenciales y puede ser analizado también con métodos cualitativos.

Aunque los modelos abordados en este trabajo proporcionan información acerca de los procesos de difusión de una enfermedad, la mayoría de los que actualmente se aplican a enfermedades específicas son mucho más complicados, pues contemplan una variedad de aspectos que no son cubiertos por los modelos básicos presentados aquí. Otros modelos estudian el fenómeno de propagación de una enfermedad no sólo en función del tiempo, sino también de la edad de la población huésped, ya que es claro que para muchas enfermedades la fuerza de la infección depende también de este factor. Igualmente, una gran cantidad de investigaciones están enfocadas hacia el estudio de la distribución espacial de una enfermedad.

## 6. Bibliografía

1. Anderson, R.M.; May, R.M. (1982): Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination, *Science* **215**, 1053-1060.
2. Anderson, R.M.; May, R.M. (1991): *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, Oxford University Press, Oxford.
3. Bernoulli, D. (1760): Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, *Mémoires de Mathématiques et de Physique, Académie Royale des Sciences*, 1-45.

<sup>6</sup> Basándose en esta premisa y suponiendo que los humanos son los únicos huéspedes naturales del virus de la viruela, la OMS promovió en 1967 un exitoso programa de erradicación de esta enfermedad a nivel mundial.

4. Braun, M. (1983): *Differential equations and their applications*, 3<sup>rd</sup> ed., Applied Mathematical Sciences **15**, Springer, New York.
5. Britton, N.F. (2003): *Essential Mathematical Biology*, Springer, London.
6. Bürger, R. (2012): *Introducción al modelamiento en Biomatemática*, Universidad de Concepción, Chile.
7. Daley, D.J.; Gani, J. (2005): *Epidemic modeling: an introduction*, Cambridge University Press, New York.
8. Diekmann, O.; Heesterbeek, H.; Britton, T. (2013): *Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics*, Princeton University Press, Princeton.
9. Esteva, L.; Gómez, G.; Hernández, J.; Zepeda, M. (1991): Matemáticas y epidemiología, *Ciencias* **24**, 57-63.
10. Hamer, W.H. (1906): Epidemic disease in England: the evidence of variability and of persistency of type, *The Lancet* **167**, 655-662.
11. Harko, T.; Lobo, S.N.; Mak, M.K. (2014): Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates, *Applied Mathematics and Computation* **236**, 184-194.
12. Hethcote, H.W. (2000): The mathematics of infectious diseases, *SIAM Review* **42**, 599-653.
13. Hethcote, H.W. (2008): *The basic epidemiology models I & II: models, expressions for  $R_0$ , parameter estimation, and applications*. En S. Ma, Y. Xia, eds.: *Mathematical understanding of infectious disease dynamics*, Lecture Notes Series, Institute for Mathematical Sciences, National University of Singapore **16**, World Scientific, Singapore, pp. 1-61.
14. Keeling, M.J.; Rohani, P. (2007): *Modeling infectious diseases in humans and animals*, Princeton University Press, Princeton.
15. Kermack, W.O.; McKendrick, A.G. (1927): A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proceedings of the Royal Society A* **115**, 700-721.
16. Murray, J.D. (1989): *Mathematical Biology*, Biomathematics **19**, Springer, Heidelberg.
17. Nagle, R.K.; Saff, E.B.; Snider, A.D. (2012): *Fundamentals of differential equations and boundary value problems*, 8<sup>th</sup> ed., Addison-Wesley, Boston.
18. Ross, R. (1911): *The prevention of malaria*, 2<sup>nd</sup> ed., J. Murray, London.
19. Weber, A.; Weber, M.; Milligan, P. (2001): Modeling epidemics caused by respiratory syncytial virus, *Mathematical Biosciences* **172**, no. 2, 95-113.
20. Weiss, H. (2013): The SIR model and the foundations of public health, *Materials Matemàtics*, trabajo 3, 17 pp.
21. Berkeley Madonna general purpose differential equation solver, <http://www.berkeleymadonna.com/>.