

EL MODELO DE MARTINI Y LA DINAMICA DE LAS INFECCIONES INMUNIZANTES

Eduardo Mizraji*

INTRODUCCION

El principal propósito de este trabajo es estudiar la capacidad descriptiva del modelo matemático presentado hace ya muchos años por E. Martini. Este modelo -parcialmente analizado por A. Lotcka¹ y por G.N. Watson² - tiene por objetivo analizar la conducta de las enfermedades inmunizantes en una comunidad biológica.

Aquí se efectuará una revisión de algunas propiedades del modelo; se estudiará el efecto de la inmunización activa sobre la dinámica del sistema; se estudiará como afecta al comportamiento de la afección la existencia de un reservorio del agente patógeno; y se expondrán métodos para relacionar los parámetros del sistema de Martini con datos demográficos y epidemiológicos.

EL MODELO

El modelo de Martini es un sistema de dos ecuaciones diferenciales no lineales que plantea las condiciones de evolución de las variables "fracción de infectados", "fracción de inmunizados". Se usará la siguiente notación:

x : fracción de infectados
 y : fracción de inmunizados
 $1 - y$: fracción de susceptibles
 α, p, m : parámetros

Con esta notación el sistema adopta la siguiente forma:

$$\left. \begin{aligned} x' &= \alpha x (1 - y) - px \\ y' &= \alpha x (1 - y) - my \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

donde x' y y' son las correspondientes derivadas respecto al tiempo.

En una primera aproximación se supondrá que los parámetros son constantes; se tomará como estado del sistema al vector bidimensional (x, y) , y se lo representará como un punto en el espacio de fases (x, y) . Como fue señalado en trabajos previos,^{1,3} este sistema presenta dos estados estacionarios:

- 1) $P_1 = (0, 0)$
- 2) $P_2 = (\bar{x}, \bar{y})$

siendo

$$\bar{x} = \frac{m}{p} \bar{y} \quad , \quad \bar{y} = \frac{\alpha - p}{\alpha}$$

Como sólo son biológicamente aceptables los x, y , no negativos, se ve que sólo puede existir un segundo punto estacionario. P_2 biológicamente significativo si se cumple $\alpha > p$.

Definiendo $X \equiv x - \bar{x}$, $Y \equiv y - \bar{y}$, se obtiene un sistema equivalente y centrado en el punto (\bar{x}, \bar{y}) :

$$\left. \begin{aligned} X' &= -\frac{m}{p} (\alpha - p) Y - \alpha XY \\ Y' &= pX - \frac{m\alpha}{p} Y - \alpha XY \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

Las expresiones 1 y 2 son versiones del mismo sistema dinámico, y permiten evaluar las propiedades de estabilidad local de los dos puntos estacionarios.

* Cátedra de Biofísica. Instituto de Ciencias Fisiológicas

Mediante el procedimiento usual de linealización se encuentra:

1) Los valores propios de la ecuación característica del sistema 1 linealizado son:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \alpha - p \\ \lambda_2 &= -m \end{aligned} \quad (3)$$

2) Los valores propios correspondientes al sistema 2 linealizado son:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left[-\frac{m}{p} \pm \sqrt{\left(\frac{m}{p}\right)^2 - 4m(\alpha - p)} \right] \quad (4)$$

De aquí se deduce:

1) El origen (0,0) sólo es estable si $\alpha < p$.

2) El punto (\bar{x}, \bar{y}) es estable si $\alpha > p$.

Por esto, la existencia de un segundo punto estacionario con plausibilidad biológica implica que éste es asintóticamente estable.

Si se supone que todo infectado se inmuniza, debe necesariamente verificarse $x \leq y$, y de aquí se concluye: $m \leq p$. Este conjunto de condiciones determina en el espacio de fases una región triangular cuyas fronteras son las rectas

$$B_1 : x = 0$$

$$B_2 : y = 1$$

$$B_3 : x = y$$

Esta región será llamada "Región Plausible", pues los puntos biológicamente admisibles sólo podrán encontrarse en ella.

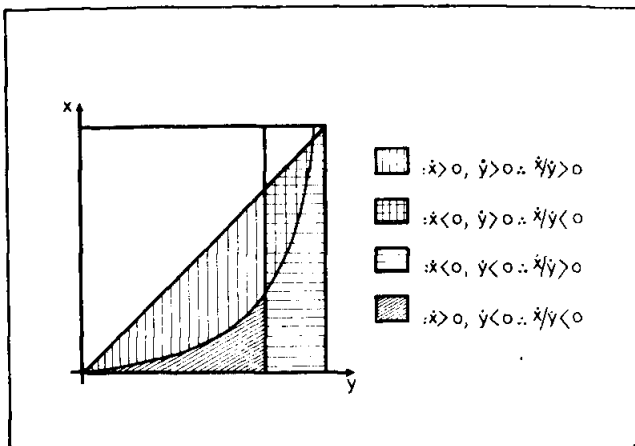


Fig. 1

En la fig. 1 se muestra un espacio de fases regionalizado; se supone que existe un segundo punto estacionario, que $m < p$, y se señalan las orientaciones de las trayectorias en cada región. La regionalización se efectuó trazando las isóclinas para $x' = 0$ y para $y' = 0$. La región plausible es globalmente estable, pues todo punto situado sobre sus fronteras tiende a entrar en ella.

En general el sistema no es soluble. Para el caso $m = p$, resulta una combinación integrable que permite hallar la solución; ésta fue publicada por G.N. Watson en el trabajo indicado en la bibliografía. Si $m = 0$, es posible tener la solución para la ecuación dx/dy (que da la trayectoria en el espacio de fases), y a partir de ésta, tener noción de la forma de las trayectorias $x(t)$, $y(t)$.

Para $m = 0$, queda:

$$\frac{dx}{dy} = 1 - \frac{p}{\alpha(1-y)} \quad (5)$$

$$x - x_0 = y - y_0 + \frac{p}{\alpha} \ln \frac{1-y}{1-y_0} \quad (6)$$

En la Fig. 2 se ilustra este caso.

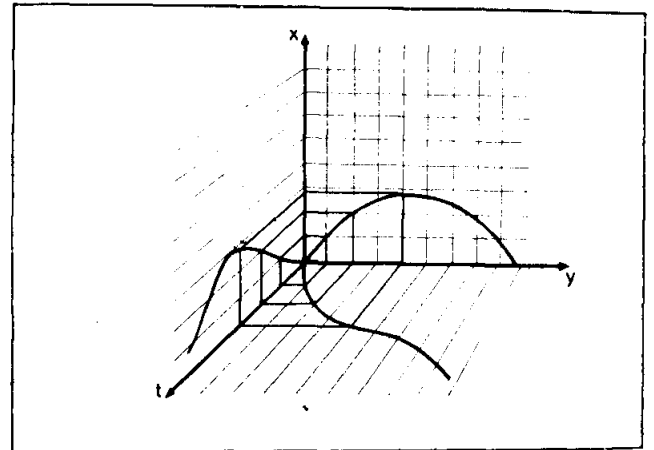


Fig. 2

COMPORTAMIENTO OSCILATORIO

El análisis de los valores propios del sistema 2 linealizado muestra que es posible una aproximación oscilatoria al punto estacionario.

Ello ocurrirá toda vez que se verifique

$$\left(\frac{m \alpha}{p}\right)^2 - 4m(\alpha - p) < 0 \quad (7)$$

Por lo tanto, el sistema tenderá a oscilar si α pertenece al intervalo (α_1, α_2) , donde

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 2\frac{p^2}{m} \left(1 - \sqrt{1 - \frac{m}{p}}\right), \\ \alpha_2 &= 2\frac{p^2}{m} \left(1 + \sqrt{1 - \frac{m}{p}}\right) \end{aligned} \quad (8)$$

Es interesante observar qué ocurre si m es muy pequeño. Esquemáticamente se tiene:

$$\lim_{m \rightarrow 0} \alpha_1 = p \quad \lim_{m \rightarrow 0} \alpha_2 = \infty$$

La condición de existencia del segundo punto estacionario en la región plausible, $\alpha > p$, es equivalente a la pertenencia de α al intervalo (p, ∞) .

Quizá esto sea un indicio de que para sistemas reales describibles por el modelo de Martini, y en los que la inmunidad sea persistente, es probable encontrar tendencia epidémica oscilatoria.

EL EFECTO DE LA INMUNIZACION ACTIVA

La inmunización activa se interpretará como el acto de incrementar la fracción de inmunizados y sin paralelamente incrementar la fracción de infectados x . Esto puede admitirse como una perturbación al sistema de Martini que queda, entonces, transformado en el siguiente:

$$\left. \begin{aligned} x' &= \alpha x(1-y) - px \\ y' &= \alpha x(1-y) - my + \beta \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

β se expresará como la fracción de la población vacunada en la unidad de tiempo.

Se considerará que un plan de vacunación es eficaz si se obtiene un punto estacionario $(0, \bar{y})$ que sea estable.

Para el sistema 9 es estacionario el punto $(0, \bar{y})$ cuando

$$\bar{y} = \frac{\beta}{m} \quad (10)$$

El estudio de la estabilidad local de este punto conduce a la siguiente conclusión: el punto estacionario $(0, \bar{y})$ es asintóticamente estable si se cumple

$$m\left(\frac{\alpha - p}{\alpha}\right) < \beta \quad (11)$$

Esto determina la mínima tasa de inmunización activa capaz de erradicar la enfermedad. El resultado ideal de lograr estabilizar a un punto en que toda la población esté inmunizada y ningún individuo esté enfermo - punto $(0, 1)$ - se lograría haciendo $\beta = m$. Pero lo que se debe señalar es que, aún no logrando este resultado ideal (por ejemplo, por carencia de la cantidad de vacuna necesaria), es posible obtener la erradicación de una enfermedad con un ritmo de vacunación que satisfaga la condición 11.

EFECTO DE UN RESERVORIO DEL AGENTE INFECCIOSO

Si una enfermedad inmunizante es causada por un agente que pueda infectar a partir de algún tipo de reservorio, se presenta una situación describible por un sistema de ecuaciones tipo Martini:

$$\left. \begin{aligned} x' &= \alpha x(1-y) - px + h(1-y) \\ y' &= \alpha x(1-y) - my + h(1-y) \end{aligned} \right\} \quad (12)$$

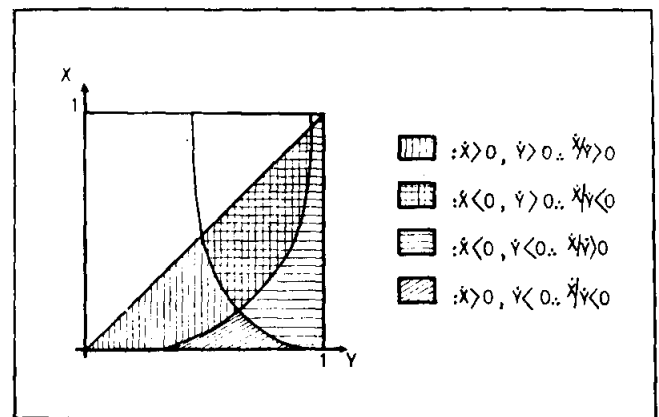


Fig. 3

En la Fig. 3 se señalan las características de la región plausible que corresponde a este sistema dinámico. A diferencia del sistema de Martini original, aquí sólo existe un punto estacionario significativo. El estudio matemático de esta situación muestra que este punto es localmente estable.

LA ESTIMACION DE LOS PARAMETROS

El planteo de la dinámica de las infecciones inmunizantes en términos del sistema de Martini restringe la descripción del fenómeno a una región finita y bien caracterizable del espacio de fases (una región cuadrada y de área unidad). Esto no ocurriría si se tomaran como variables los números totales de infectados e inmunizados, en lugar de sus correspondientes fracciones.

Sin embargo, esta ventaja del planteo de Martini conlleva cierto inconveniente: no pone claramente en evidencia la influencia que puedan tener las características demográficas de la población en la que asienta la enfermedad.

A fin de aclarar de qué modo los parámetros del sistema de Martini "absorben" las propiedades demográficas, conviene traducir las suposiciones que sustentan al sistema de Martini de modo que queden expresadas por otro sistema dinámico donde las variables sean los correspondientes totales de infectados e inmunizados.

Siendo N el tamaño de la población, e el número de enfermos, e i el número de inmunizados en cada instante, y suponiéndolas funciones continuamente diferenciables, se tiene:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{e}{N} \right) \quad (13)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{i}{N} \right) \quad (14)$$

de aquí:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{N} \frac{de}{dt} - \frac{e}{N^2} \frac{dN}{dt} \quad (15)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{N} \frac{di}{dt} - \frac{i}{N^2} \frac{dN}{dt} \quad (16)$$

Por otra parte,

$$\frac{de}{dt} = a e (N-i) - b e \quad (18)$$

$$\frac{di}{dt} = a e (N-i) - c i \quad (19)$$

Siendo a, b, c parámetros cuyo significado se verá más adelante.

A partir de estos resultados se está en condiciones de interpretar el significado de los parámetros del sistema de Martini. En lo siguiente se asumirá una hipótesis restrictiva: se supondrá que la inmunidad que confiere la enfermedad es vitalicia.

Esto no disminuye demasiado la utilidad del análisis dado el elevado número de enfermedades en las que esa hipótesis resulta aceptable. Por lo demás, aún no siendo aceptable la hipótesis, lo que sigue puede servir de orientación sobre los métodos a seguir en otros casos.

a) La estimación de p .

Si F_j indica el número de enfermos que resultaron contagiosos durante T_j días, el intervalo medio de contagiosidad vendrá dado por la expresión.

$$T = \frac{\sum_j F_j T_j}{\sum_j F_j} \quad (20)$$

De la ec. 18 se puede estimar que la evolución del tamaño de una población de infectados que cuente con e_0 individuos en el instante $t_0 \equiv 0$, viene dada por la expresión

$$e(t) = e_0 \exp(-bt) \quad (21)$$

Si se toma $e(t)$ como una función diferenciable y si se supone que la mortalidad por la enfermedad es despreciable en relación a la cantidad de curaciones, el número de enfermos que curan en el intervalo $(t, t + dt)$ es aproximadamente

$$e(t) - e(t + dt) = -e'(t) dt \quad (22)$$

Aproximadamente esta expresión puede tomarse como una medida del número de enfermos cuya enfermedad dura t días.

La expresión 20 puede escribirse:

$$T = \sum_j \left(\frac{F_j}{\sum_j F_j} \right) T_j \quad (23)$$

donde $(F_j / \sum_j F_j)$ representa a la fracción de infectados contagiosos durante T_j días. De esta ecuación resulta que para un modelo continuo pueda definirse un tiempo medio por la integral

$$T = - \int_0^{\infty} \frac{e'(t)}{e_0} \cdot t dt \quad (24)$$

Por lo tanto:

$$T = \frac{1}{b} \quad (25)$$

Se supondrá ahora, que el tamaño de la población total N evoluciona según la siguiente ecuación:

$$\frac{dN}{dt} = (k - q)N \quad (26)$$

donde k y l son, respectivamente, las tasas instantáneas de natalidad y de mortalidad. Sustituyendo en la ec. 15, se deduce el resultado final:

$$p = \frac{1}{T} + k - q \quad (27)$$

b) *La estimación de m .*

Si la inmunidad dura toda la vida de un individuo, el incremento del número de inmunes en cada instante es igual al nú-

mero de nuevos inmunizados menos el número de inmunizados que fallecen en ese instante. Si la frecuencia de fallecidos en la población inmunizada coincide con dicha frecuencia en la población total, puede anotarse:

$$\frac{di}{dt} = a e (N - i) - qi \quad (28)$$

siendo q la tasa instantánea de mortalidad. Sustituyendo esta expresión en la ec. 16 resulta:

$$\frac{dy}{dt} = Na x (1 - y) - ky \quad (29)$$

$$\therefore m = k$$

c) *La estimación de α*

De las consideraciones anteriores se desprende una conclusión fundamental.

Según es fácil establecer, en general es

$$\alpha = N a \quad (30)$$

por lo cual, la hipótesis de que el modelo de Martini es un sistema dinámico autónomo -en el cual los parámetros son constantes- implica que la población es estacionaria.

Una estimación adecuada del parámetro α parecer ser, en general, muy difícil.

Aquí sólo se tratará de dar pautas de estimación para aquellas afecciones inmunizantes que presenten algún tipo de periodicidad que pueda suponerse debida a una adecuada relación entre los parámetros del sistema.

Cuando un sistema tiene un comportamiento oscilatorio y periódico, y cuando el período parece bastante independiente de la amplitud de las oscilaciones

puede suponer que el sistema está cerca de su estado estacionario. En estas condiciones, el período de oscilación está dado por

$$\tau = 4 \pi \left[4 m (\alpha - p) - \left(\frac{m \alpha}{p} \right)^2 \right]^{-1/2} \quad (31)$$

Si se conoce el período τ , y si se han podido estimar los parámetros p , m , es obtenible, por la ec. 31, una ecuación de segundo grado en α y de coeficientes conocidos. Las raíces de esta ecuación son:

$$\alpha_{I,II} = \frac{2 p^2}{m} \pm \frac{2 p^2}{m} \sqrt{D} \quad (32)$$

siendo

$$D = 1 - \frac{m}{p} - \left(\frac{2 \pi}{p \tau} \right)^2 \quad (33)$$

La Fig. 4 muestra la relación entre τ y α , y explica que para cada valor de τ existan dos valores de α igualmente lógicos.

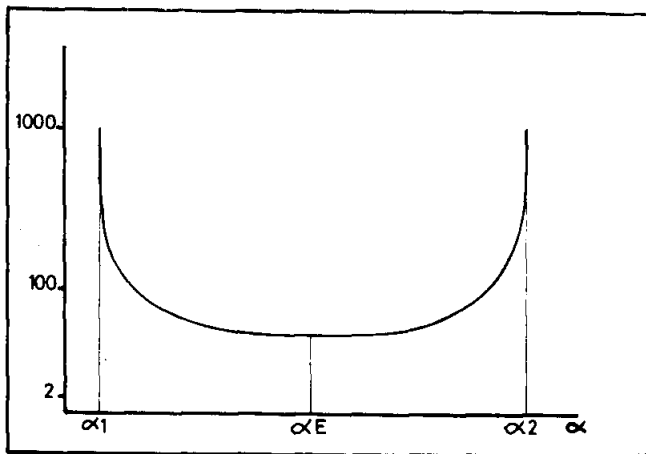


Fig. 4

Se verá más adelante algún criterio para decidir entre los dos posibles valores de α . Pero ahora vale la pena notar que siendo m , p , y τ , datos que se obtienen independientemente, el hecho de que la ecuación 32 genere α_1 , α_{II} que pertenezcan al intervalo de oscilación (α_1 ,

α_2) puede admitirse como un apoyo a la plausibilidad de los supuestos en los que se basó el cálculo.

DISCUSION

Según se ha visto, si la población N no es estacionaria, α resulta una función no constante del tiempo. El problema central que aquí surge es el de cómo afecta este hecho a las conclusiones extraídas previamente.

Sea

$$\alpha(t) = N e_0^{(k-q)t} a \quad (34)$$

Si la tasa de natalidad de la población considerada es mayor que la de mortalidad, α es una función creciente del tiempo.

Con un valor de a suficientemente chico podría resultar un α lentamente creciente. Cuando esta condición se verifique, se considerará que la aproximación $\alpha \cong$ constante no es mala, y que las conclusiones respecto a los puntos estacionarios, sus propiedades de estabilidad, y las posibilidades oscilatorias son aceptables.

Un α lentamente creciente, aunque no afecte sustancialmente las conclusiones descritas, puede determinar cierta clase de efectos seculares (esto es, efectos detectables cuando transcurren largos intervalos de tiempo). De estos efectos seculares son especialmente interesantes los que afectan al período de oscilación.

Si un sistema supuesto cerca del equilibrio no presenta conducta oscilatoria, puede ocurrir que sea $\alpha < \alpha_1$, o $\alpha > \alpha_2$ siendo α_1 , α_2 los bordes del intervalo (α_1 , α_2) de oscilación. Si es $\alpha > \alpha_2$, el crecimiento de α no genera conducta oscilante. En cambio, si es $\alpha < \alpha_1$, el sistema puede empezar a mostrar periodicidades.

Como muestra la Fig. 4, cuando α evoluciona desde α_1 hasta α_E el período decrece; de α_E hasta α_2 el período vuelve a crecer hasta desaparecer cuando es $\alpha > \alpha_2$.

Si durante el estudio de un sistema real se advierte algún indicio de las tendencias seculares del período, el carácter creciente o decreciente que éste presente puede indicar cuál de los α calculables por la ecuación 32 es el del sistema.

El crecimiento demográfico, que conduce a un α no constante, provoca otro efecto de sumo interés. Según se ha visto, un comportamiento periódico implica que la variable $x(t)$ presente oscilaciones amortiguadas. Se puede demostrar que cuando se toma en cuenta la variable $e(t)$ (el número, y no la fracción de infectados), el crecimiento neto de la población puede disimular y hasta anular la tendencia a la amortiguación de las oscilaciones.

Si una enfermedad inmunizante presenta ritmos estacionales, puede suponerse que éstos tienen su expresión matemática en una función $a(t)$ periódica, siendo a el parámetro de la ec. 30. En estas condiciones, si el sistema está próximo al equilibrio, la periodicidad de la función $a(t)$ puede superponerse al comportamiento esperable en el sistema si el parámetro a fuese constante. De modo que si el sistema de Martini presentara periodicidades "propias", sería esperable que al período propio se superpusiese otro período de menor magnitud, y que las "ondas epidémicas" se viesan complicadas por la presencia de subperiodicidades estacionales.

Es preciso insistir que estas afirmaciones sólo son válidas en la medida en que sea válida la hipótesis de la proximidad al equilibrio. Según se señaló antes, un criterio para apoyar esta hipótesis en un sistema oscilatorio es la observación de un período prácticamente independiente de la amplitud de la oscilación.

La difusión de epidemias es básicamente un proceso estocástico, y podría objetarse el uso de un modelo determinístico para este tipo de análisis. En general puede admitirse que el comportamiento determinístico es el límite al que tiende un comportamiento esencialmente aleatorio cuando la población en la que asien-

ta el proceso adquiere gran tamaño. Este hecho permite reconocer al modelo de Martini como una especie de ley límite; y permite defender la idea de que este modelo, si bien describe imperfectamente los hechos observados en poblaciones reales, especifica con corrección los motivos de las tendencias evidenciadas por el comportamiento real.

CONCLUSIONES

Se plantean métodos para extraer de datos epidemiológicos y demográficos relativos a una enfermedad inmunizante y periódica, los valores numéricos de los parámetros del modelo de Martini. Estos datos permiten valorar la capacidad descriptiva del modelo. Si el modelo resulta adecuado, se pueden determinar las condiciones a ser cumplidas por un plan de inmunización activa para erradicar la enfermedad.

En el caso de que el modelo no resulte una buena descripción, esta discrepancia puede servir para elaborar hipótesis aún no tenidas en cuenta para esa enfermedad; por ejemplo, la existencia de una fuente exógena e ignorada del agente infeccioso.

El estudio efectuado permite interpretar posibles evoluciones seculares de las tendencias epidémicas. De estas evoluciones, la que provoca en el parámetro α el crecimiento poblacional, puede tener un efecto sumamente interesante. Una evolución de α que conduzca a la condición $\alpha > p$ puede tener por efecto que una enfermedad cambie bruscamente su comportamiento epidémico -de tal forma que pase a instalarse en forma endémica en una comunidad biológica en la que antes esa enfermedad se eliminaba espontáneamente-.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Lotka, A.J., Nature, Vol. III, 1923, p.633
- 2.— Watson, G.N., Nature, Vol. III, 1923, p. 808
- 3.— Mizraji, E., Valleron, A.J., (en preparación).