

Ecología de infecciones o la riqueza de la interdisciplina

Natalia B. Mantilla-Beniers
Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional Autónoma de México,
Centro de Ciencias de la Complejidad
nmantilla@ciencias.unam.mx

Resumen

Epidemias y plagas, lo mismo que la evolución biológica y la propagación de rumores, son resultado de cambios en la abundancia de «paquetes de información», de forma que la comprensión de su dinámica y nuestra habilidad para controlarlos dependen de nuestro conocimiento de los mecanismos y factores que modulan dicha abundancia y la forma en que interactúan. Naturalmente, estos paquetes ocurren en contextos particulares, y sus dinámicas se ven influenciadas por estos. La riqueza de sus interacciones con otras poblaciones y con el medio es enorme, pero aquellos rasgos comunes a distintas poblaciones permiten identificar factores centrales a su dinámica y tender puentes entre disciplinas. En este artículo presentaré algunos modelos simples que se usan en el estudio de enfermedades infecciosas y hablaré de cómo el contexto ecológico de un organismo patógeno puede influenciar su abundancia y persistencia.

1. Introducción

Un tema central en salud pública son los brotes epidémicos: si bien en algunos casos las vacunas y medicamentos nos han permitido eliminarlos o reducir su impacto, en muchos otros se presentan de manera recurrente o son manifestación de la aparición de un patógeno nuevo. El estudio de los procesos infecciosos con modelos matemáticos nos ha

ayudado a entender por qué el número de casos nuevos de algunas enfermedades fluctúa como lo hace. Las matemáticas también nos revelan, entre otras cosas, qué fracción de personas susceptibles a una infección hacen posible la existencia de un brote —y en consecuencia, a cuántas personas debemos vacunar para evitarlo.

Dado que un brote infeccioso es, en última instancia, el reflejo del crecimiento de la población patógena, la base de los modelos clásicos de epidemias son modelos poblacionales. De hecho, son modelos ecológicos pues retratan la interacción entre un hospedero y un organismo patógeno, al tiempo que toman en cuenta factores ambientales. Esta consciencia de las epidemias como retrato de procesos ecológicos amplía la perspectiva de la epidemiología, pues se presta naturalmente a considerar otras interacciones ecológicas que pueden ser de interés, así como heterogeneidades que el epidemiólogo suele dejar fuera del cuadro.

El que tal vez sea el ejemplo prototípico del potencial que tiene la relación entre ecología y epidemiología es el estudio del llamado «efecto de rescate». Los ecólogos utilizan este término para hablar de la recolonización de un parche de hábitat desocupado por una especie que antes lo ocupó. Dicha reintroducción ocurre cuando inmigran al parche desocupado individuos de la especie extinta provenientes de un parche vecino, lo que lo «rescata» de la extinción y, en principio, aumenta la viabilidad de la especie a escala regional. Naturalmente, este fenómeno es de gran interés en conservación, pero está mejor documentado en los registros de morbilidad y mortalidad de distintas infecciones. El cuidado con el que éstas se han contabilizado en muchas regiones del mundo nos proporciona un retrato de la abundancia, a lo largo del tiempo, del patógeno que las causa en poblaciones hospederas de una gran diversidad de tamaños, rasgos demográficos y contextos históricos.

Durante la década de los 1950s, el matemático inglés Maurice Bartlett aprovechó los abundantes y detallados reportes semanales del número de casos de sarampión en distintas poblaciones del Reino Unido para estudiar su persistencia en relación con el tamaño de la población hospedera. Sus estudios lo llevaron a proponer el concepto del *tamaño de comunidad crítico*, aquél suficientemente grande para permitir que el patógeno persista sin interrupciones en el tiempo [1]. Además de haber exhibido la ocurrencia ininterrumpida de casos de sarampión en poblaciones por encima de este valor crítico, Bartlett distinguió otras dos clases, pues observó que en los poblados más pequeños la infección se presentaba de forma episódica, extinguiéndose invariablemente tras cada brote que ocurría, mientras que en ciudades de tamaño intermedio ocasionalmente persistía ininterrumpida la cadena de transmisión que ligaba brotes consecutivos. Con sus observaciones, Bartlett ilustró de

manera ejemplar el rescate ecológico de la población patógena, evidenció algunos de los contextos en que los procesos estocásticos son críticos en epidemiología y contribuyó al estudio de los conjuntos de poblaciones —también conocidos como metapoblaciones.

En este artículo presento resultados básicos de epidemiología matemática e ilustro la forma en que el contraste entre las predicciones del modelo y los datos de incidencia llevan a modificarlo. Posteriormente, discuto dos variantes de interacción entre organismos patógenos que pueden tener consecuencias perceptibles en su abundancia o en el impacto que tiene la vacunación. Esto ilustra cómo la perspectiva que se tiene desde un enfoque inusual de un problema puede revelarnos aspectos relevantes de su funcionamiento.

2. El modelo básico

El esquema clásico de los modelos matemáticos de epidemias se enfoca en la población hospedera, aquella afectada por un agente patógeno. Dentro de ella se distinguen clases en función de la infección: quienes son susceptibles de infectarse y aquéllos, ya contagiados, que pueden transmitirla. A los primeros se les conoce como susceptibles (S), y a los segundos como infecciosos (I). Cuando el hospedero logra vencer la infección y adquiere inmunidad contra futuros episodios de la enfermedad se le clasifica como recuperado (R).

En infecciones que requieren para su contagio de contacto directo entre un individuo infectado y otro susceptible, el flujo de la clase de individuos susceptibles a la de los infecciosos frecuentemente se modela, suponiendo que la población se mezcla de manera homogénea, como (βSI), y se supone que la recuperación ocurre a una tasa constante γ cuyo inverso multiplicativo es el tiempo promedio que permanece infeccioso un hospedero. Lo anterior da lugar a un modelo básico que se describe con tres ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I \end{aligned} \tag{1}$$

En este modelo se omite la demografía de la población hospedera, y se supone la homogeneidad de los individuos que integran dicha población en varios aspectos: susceptibilidad, infecciosidad y, como se mencionó antes, «mezclado». La ausencia de parámetros demográficos nos lleva a tener una población total constante, y hace redundante alguna

de nuestras ecuaciones (típicamente, se omite la que describe a la clase recuperada). Consideraremos que las variables poblacionales S , I y R representan fracciones de la población total, de forma que su suma da la unidad. Como consecuencia de estos supuestos, el término que modela la transmisión (βSI) refleja que esta depende de la *frecuencia* con que ocurren encuentros entre individuos susceptibles e infecciosos (una discusión sobre las consecuencias de esta suposición en diversos contextos puede verse en [8]).

Otra suposición importante del modelo es que, una vez que un enfermo se recupera, adquiere inmunidad de por vida contra futuros episodios de la enfermedad. Nuestro primer modelo es también determinista y continuo tanto en el tiempo como en las clases poblacionales. Pese a su simplicidad, no admite solución analítica explícita, pero sí permite resaltar algunos principios epidemiológicos de gran importancia, como veremos a continuación.

2.1 El umbral de invasión

Si consideramos que en $t = 0$ hay algunos individuos infectados (de forma que $I(0) > 0$), entonces al reescribir la segunda ecuación del sistema como

$$\frac{dI}{dt} = (\beta S - \gamma)I$$

se vuelve evidente que solo puede ocurrir un brote epidémico si además $S(0) > \gamma/\beta$. Es decir, se necesita una fracción de susceptibles superior a un umbral que definen los parámetros de la relación entre el hospedero y el patógeno, $S_c = \gamma/\beta$, para que se pueda observar una epidemia. Una consecuencia muy importante de esta observación es que la reducción de la fracción susceptible por debajo de este valor umbral, por medio de la vacunación, por ejemplo, deberá prevenir la ocurrencia de brotes epidémicos de infecciones que cumplan los supuestos de este primer modelo. Como puede verse, en principio basta con vacunar una fracción de la población superior a $1 - S_c$ para evitar la ocurrencia de epidemias y garantizar la protección de todos sus individuos. A este fenómeno se le denomina *inmunidad de grupo*.

Ahora bien, cuando un patógeno nuevo llega a una población, la fracción susceptible está, presumiblemente, muy cerca de 1, de forma que el razonamiento anterior nos revela que la infección podrá difundirse en esa población, dando lugar a un brote, solo si $\beta/\gamma > 1$. A fin de interpretar esta expresión basta recordar que β es la tasa promedio de transmisión y $1/\gamma$ el lapso promedio que permanece infeccioso un individuo, de forma que este cociente refleja el número promedio de infecciones nuevas a que da lugar un individuo infeccioso en una población completamente susceptible, lo que se conoce como *número reproductivo*

básico o R_0 . Naturalmente, los parámetros involucrados en la fórmula de R_0 cambian con el modelo, pero en cualquier caso su cálculo es de suma importancia. Cuando surgen patógenos nuevos, la determinación de su R_0 permite conocer su potencial para ocasionar epidemias.

2.2 Comportamiento asintótico

Así como es de interés conocer los factores que posibilitan la ocurrencia de un brote en una población hospedera cerrada, es importante saber cómo es el desenlace de la epidemia. Esto es, conocer su evolución asintótica o de largo plazo. Para ello podemos estudiar la forma en que cambia la población susceptible respecto de la población recuperada, $\frac{dS}{dR} = -\frac{\beta}{\gamma}S$. Utilizando la definición de R_0 que se dio con anterioridad y suponiendo que inicialmente no hay individuos inmunes al organismo patógeno ($R(0) = 0$), integramos esta ecuación respecto a $R(t)$ y obtenemos que su solución puede expresarse como $S(t) = S(0)e^{-R_0R(t)}$. Esta función tiene por cota inferior el valor $S(0)e^{-R_0}$, pues es un decaimiento exponencial en el que la variable independiente $R(t) \leq 1$. Como consecuencia, tenemos que la fracción susceptible a la infección nunca es cero, de forma que el brote no termina por el agotamiento de la población susceptible, sino porque hacia el final de la epidemia la población infecciosa se recupera sin haber tenido contacto con individuos susceptibles, desapareciendo a la larga. Cabe resaltar que el remanente de susceptibles será menor para infecciones con un número reproductivo básico grande.

3. Modelo con demografía

Una primera modificación que podemos hacer al modelo base es la inclusión de la demografía del hospedero. A fin de mantener su simplicidad supondremos que la población permanece constante en el tiempo, haciendo que la tasa de natalidad coincida con la de mortalidad y despreciando las muertes que causa la infección. Partiremos del supuesto de que todos los individuos de la población tienen la misma probabilidad de morir, de forma que todas las clases del modelo incluyen un término que refleja su mortalidad. Consideraremos también que todos

Recuadro 1 Análisis de estabilidad

En el conjunto de soluciones de una ecuación o sistema de ecuaciones diferenciales cabe distinguir aquélla(s) que permanecen constantes con el tiempo, llamadas puntos o soluciones de equilibrio. Estos se determinan igualando cada ecuación con cero y resolviendo la expresión algebraica resultante. Una vez que se conocen los puntos de equilibrio cabe preguntarse si soluciones cercanas a estos tenderán a alejarse o a acercarse a ellos en el largo plazo. En el primer caso decimos que el equilibrio es inestable, y si se acercan lo llamamos estable.

Cuando las dimensiones del sistema lo permiten, se retrata el resultado de estos análisis en un plano o espacio fase, en el que cada eje representa una de las coordenadas de la solución y el tiempo está solo implícito, pues no se le asocia un eje. En dicho sistema se ubican los puntos de equilibrio y puede trazarse un campo de direcciones que retrate un subconjunto de vectores tangentes a las soluciones, o un conjunto de ellas cuando se conoce su expresión explícita.

los bebés nacen susceptibles, con lo cual tenemos:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}\tag{2}$$

Sistema de ecuaciones que tiene dos puntos de equilibrio o soluciones constantes, mismos que determinamos encontrando los valores para los cuales son cero $\frac{dS}{dt}$, $\frac{dI}{dt}$ y $\frac{dR}{dt}$. Encontramos así que $(1,0,0)$ es un primer equilibrio, en que la infección está ausente. Además, cuando $I \neq 0$, $\frac{dI}{dt} = 0$ solo si $S^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta}$, en cuyo caso $I^* = \frac{\mu}{\beta}(\frac{1}{S^*} - 1)$ y $R^* = \frac{\gamma}{\mu}I^*$. Este equilibrio tiene interés biológico solo si (S^*, I^*, R^*) está en el primer octante, lo que obliga a que $(\frac{1}{S^*} - 1) > 0$, o equivalentemente impone la condición de que $\frac{\beta}{\gamma + \mu} > 1$. Este cociente expresa el potencial infeccioso del patógeno, pues es el producto de la tasa de contagio y la duración del periodo de infecciosidad (que ahora considera la mortalidad en la clase I), de forma que es el R_0 de nuestro sistema con demografía.

Utilizando que $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}$, podemos reescribir el segundo equilibrio como

$$(S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1)\right)$$

y estudiar la estabilidad de uno y otro equilibrios (ver recuadro 1).

Cuando el sistema de ecuaciones que se estudia es lineal, de forma que puede describirse como

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{b}$$

con \mathbf{x} y \mathbf{b} vectores (columna) de longitud n y \mathbf{A} matriz de $n \times n$ con entradas constantes $a_{ij} \in \mathbb{R}$, el comportamiento de las soluciones cercanas al equilibrio puede conocerse estudiando cómo cambian a lo largo de direcciones particulares —aquéllas que determinan los vectores propios de \mathbf{A} . A lo largo de estas direcciones nos interesa distinguir los dos comportamientos que se mencionaron antes (atracción y repulsión), y que están caracterizados por el signo de la parte real de los valores propios correspondientes a cada vector propio.

Para fines ilustrativos consideramos el sistema

$$\dot{\mathbf{x}} = \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \mathbf{x}$$

donde $\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}$ y $\dot{\mathbf{x}} = \begin{pmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \end{pmatrix}$. Dado que es autónomo (no tienen términos en que aparezca la variable temporal de forma independiente) y que cada ecuación depende solo de la variable de la entrada correspondiente, podemos resolverlo como resolveríamos cada ecuación por separado. Utilizando separación de variables obtenemos que $x_1(t) = c_1 e^{2t}$ y $x_2(t) = c_2 e^{-t}$ constituyen su solución general.

Si además expresamos a x_2 como función de x_1 tenemos que $x_2(t) = c_2 c_1^2 (x_1(t))^{-2}$, lo que describe una familia de curvas hiperbólicas. Así, dada una condición inicial $(x_1(0), x_2(0))$, se tiene una única curva que retrata el cambio simultáneo en ambas variables. En particular, las soluciones para las que $c_2 = 0$ se alejan del equilibrio en la dirección $v_1 = (1, 0)$, pues su valor propio $\lambda_1 = 2$ tiene parte real positiva, mientras que aquéllas en las que $c_1 = 0$ se acercan al equilibrio en el largo plazo, pues $\lambda_2 = -1$ tiene parte real negativa. Cabe resaltar que, para este sistema, los vectores canónicos son vectores propios asociados a λ_1 y λ_2 , los valores propios de \mathbf{A} .

Ahora bien, para conocer la dirección de cambio (*flujo*) de las demás trayectorias dibujadas en el plano fase es necesario considerar la acción combinada de uno y otro componentes. Una forma de hacer esto es tabular los valores de las \dot{x}_i para valores arbitrarios de x_i . Repitiendo este procedimiento para una retícula adecuada de pares (x_1, x_2) obtenemos un *campo de direcciones* que retrata la dirección en que evolucionan las trayectorias del sistema.

En nuestro ejemplo, la acción combinada de una dirección atractora y otra repulsora generalmente aleja a las trayectorias del punto de equilibrio, de forma que este es (localmente) inestable —si bien tiene una «variedad», el eje x_2 , que es estable, pues el punto de equilibrio del sistema atrae a las soluciones que empiezan en él.

De manera general, la estabilidad de un punto de equilibrio de un sistema lineal puede evaluarse si se conocen los signos de la parte real de los valores propios de su matriz de coeficientes, y solo será estable cuando todos sean negativos.

Por su parte, cuando el sistema de ecuaciones que nos interesa

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$$

no es lineal, es posible estudiar el comportamiento de largo plazo, o asintótico, de sus soluciones cerca de un punto de equilibrio utilizando una aproximación lineal de sus ecuaciones, que está dada por su jacobiano J ,

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1^*}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1^*}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1^*}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2^*}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2^*}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2^*}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n^*}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n^*}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n^*}{\partial x_n} \end{pmatrix} \mathbf{x}$$

donde $\frac{\partial f_j^*}{\partial x_i}$ denota la derivada parcial de la j -ésima entrada de \mathbf{f} respecto de x_i evaluada en el punto de equilibrio \mathbf{x}^* . El sistema resultante,

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{J}\mathbf{x}$$

se analiza como se analizaría cualquier sistema lineal, por medio de sus valores y vectores propios. Para una exposición detallada y más amplia, consúltese por ejemplo [14].

Para ello obtenemos el jacobiano del sistema,

$$J = \begin{pmatrix} -\beta I - \mu & -\beta S & 0 \\ \beta I & \beta S - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

cuyo polinomio característico

$$p(\lambda) = (-\mu - \lambda)[(-\beta I^* - \mu - \lambda)(\beta S^* - (\gamma + \mu) - \lambda) + \beta^2 S^* I^*]$$

tiene una primera raíz real negativa $\lambda_1 = -\mu$ independientemente de cuál sea el equilibrio considerado. Las otras dos raíces se obtienen fácilmente resolviendo el polinomio cuadrático que aparece entre corchetes. Para el equilibrio libre de infección estas son $\lambda_2 = -\mu$ y $\lambda_3 = \beta - (\gamma + \mu)$,

de forma que este es estable si y solo si $\lambda_3 < 0$, lo que ocurre exactamente cuando $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} < 1$.

Por su parte, cuando $(S^*, I^*, R^*) = (\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), \frac{\gamma}{\beta}(R_0 - 1))$ el factor cuadrático de $p(\lambda)$ toma la forma

$$\lambda^2 + \mu R_0 \lambda - \mu(\gamma + \mu)(R_0 - 1)$$

y se anula cuando

$$\lambda_{2,3} = -\mu R_0 \pm \sqrt{(\mu R_0)^2 - \frac{4}{GA}}$$

donde $G = \frac{1}{\mu + \gamma}$ es la duración promedio del periodo infeccioso y $A = \frac{1}{\mu(R_0 - 1)}$ la edad promedio a que se adquiere la infección¹. Considerando además que $R_0 > 1$, de forma que tenga sentido biológico el segundo equilibrio (equilibrio endémico), obtenemos que el radicando que define los últimos dos valores propios del jacobiano es menor que $(\mu R_0)^2$ y puede ser negativo, de forma que la parte real de λ_2 y λ_3 nunca es positiva y que el equilibrio endémico es estable cuando $R_0 > 1$.

De hecho, cuando $(\mu R_0)^2 \approx 0$ las raíces faltantes pueden aproximarse como

$$\lambda_{2,3} \approx -\mu R_0 \pm \frac{i}{\sqrt{GA}}$$

de forma que el periodo aproximado de oscilación de las soluciones conforme se acercan al equilibrio endémico es $T \approx 2\pi\sqrt{GA}$. Así, para una infección que ataca a la edad de 6 años (en promedio) y que tarda 13 días (o 13/365 años) en curarse desde el momento del contagio, $T \approx 2,03$, de forma que en este caso esperaríamos ver epidemias (de amplitud decreciente, dado que la parte real de la raíz es negativa) cada dos años aproximadamente.

3.1 El modelo y las epidemias

Al observar datos de la incidencia de infecciones que se conforman razonablemente bien al paradigma SIR encontramos que hay brotes epidémicos recurrentes de diversos patógenos en distintas poblaciones, pero que su amplitud no decae con el tiempo. Esa falla nos lleva entonces a preguntarnos qué aspectos importantes de la dinámica infecciosa no están captados en el modelo y pueden explicar la ocurrencia de brotes epidémicos recurrentes de amplitud sostenida. Para abordar

¹Si despreciamos la mortalidad que ocurre en la clase susceptible, el lapso que un individuo permanece susceptible puede aproximarse como el inverso de la fuerza de infección, a saber $\frac{1}{\beta I^*}$, lo que nos da la expresión para A cuando sustituimos la fracción de infecciosos que se tiene en el equilibrio.

esta pregunta, consideramos primeramente qué puede llevar al modelo a presentar este tipo de comportamiento. Dos mecanismos son bien conocidos:

- **Resonancia estocástica** - Una componente aleatoria en un modelo cuyas soluciones presentan oscilaciones amortiguadas en torno a un punto de equilibrio puede mantener esta dinámica transitoria, generando oscilaciones sostenidas con un periodo cercano a la frecuencia natural de oscilación del sistema. Por tanto, la estocasticidad puede dar lugar a la ocurrencia de brotes epidémicos cíclicos que ocurren con un periodo parecido al que es natural al sistema [1].
- **Forzamiento determinista** - El cambio cíclico en la tasa de transmisión promueve la ocurrencia de brotes con la misma periodicidad del forzamiento (*resonancia armónica*), o puede dar lugar a resonancia subarmónica, con lo que ocurren oscilaciones con periodos que son múltiplos del que tiene el ciclo de forzamiento [2].

Si ahora consideramos mecanismos epidemiológicos que se correspondan con este tipo de fenómenos, veremos que, por un lado, en el proceso de transmisión hay diversas fuentes de azar, desde el contacto entre un individuo susceptible y otro infeccioso, hasta el nacimiento o muerte natural de integrantes de la población. Eso quiere decir que es posible que la estocasticidad contribuya al sostenimiento de oscilaciones en el número de casos nuevos de una infección.

Por otro lado, están documentadas variaciones cíclicas en la tasa de transmisión de diversos agentes infecciosos [17, 5, 10, 6]. Gracias a su alta infecciosidad y a la buena calidad de la respuesta inmune a la que dan lugar, infecciones como la rubeola, el sarampión y la tos ferina eran propias de la infancia antes de que hubiera vacunas contra ellas. Consecuentemente, el ciclo escolar, por medio de las variaciones que genera en la tasa de contacto entre niños en edad escolar, es un estímulo que puede sostener la amplitud y periodicidad de brotes epidémicos de estas enfermedades. Adicionalmente, se han documentado otros estímulos cíclicos que influyen en la transmisión de infecciones como la malaria y el cólera [12, 9, 13].

Ahora bien, cuando consideramos una tasa de transmisión cíclica ($\beta(t)$), con un patrón y amplitud particulares, encontramos que la tasa promedio de transmisión define los atractores del sistema, lo mismo que sus cuencas de atracción². En el año 2000, David Earn y sus colaboradores notaron que un sencillo cambio de variable hace posible identificar cambios en la tasa de natalidad con alteraciones de la tasa promedio

²Los atractores pueden ser puntos de equilibrio, curvas, variedades o estructuras conocidas como *atractores extraños*. La cuenca de atracción de un atractor es el conjunto de condiciones iniciales por las que pasan soluciones particulares que tienden al atractor en el largo plazo.

de transmisión [3]. Por tanto, la tasa de ingreso a la clase susceptible puede interactuar con el cambio cíclico en la tasa de contagio en la definición del periodo de oscilación epidémica.

Un rasgo notable del trabajo de Earn *et al.* fue su ilustración de la forma en que las altas tasas de natalidad del llamado «baby boom», a finales de la década de 1940, coincidía con brotes anuales de sarampión en distintas poblaciones del Reino Unido y de los Estados Unidos, mientras que el posterior descenso en la tasa de natalidad iba asociado a ciclos bianuales de incidencia de esta enfermedad.

El vínculo entre la tasa de natalidad del hospedero y la periodicidad con que ocurren brotes epidémicos de algunas infecciones nos recuerda vivamente que los registros de incidencia son un retrato de una interacción entre una población hospedera y la del agente infeccioso. A la luz de esto, cabe preguntarse si son las únicas poblaciones que necesitamos considerar para comprender la dinámica de cualquier infección.

4. Interacciones entre patógenos

Hemos visto que en la determinación de los patrones de abundancia de un patógeno pueden ser relevantes no solo el valor de los parámetros de su historia natural en el hospedero (como ejemplifica el periodo natural de oscilación hacia el equilibrio endémico) sino también particularidades del comportamiento y la demografía del hospedero. Sin embargo, hay circunstancias que vuelven relevante el contexto más amplio de la interacción hospedero-patógeno, como la presencia de otros organismos patógenos.

Una posibilidad es que distintos patógenos compitan por el recurso que representan los miembros de la población hospedera. Un tipo de competencia es de corte ecológico: cuando la infección por un patógeno provoca síntomas que obligan al hospedero a guardar reposo, este deja de estar en contacto con otros individuos, en particular aquéllos que portan otras infecciones. Esta interacción es más fuerte entre patógenos que atacan a un mismo grupo poblacional. Así por ejemplo, infecciones como el sarampión y la tos ferina, que eran características de la infancia antes de que hubiera vacunas contra ellas, pueden interferir la transmisión de la otra sin que medie la respuesta inmune [15]. En particular, esta interferencia es permanente y tiene una rúbrica más evidente si el paciente muere tras contraer la otra infección [16].

Alternativamente, la competencia puede darse por vía del sistema inmune del hospedero, cuando similitudes antigénicas³ hacen que el

³Los antígenos son moléculas (típicamente proteínas o polisacáridos) que el sistema inmune utiliza para distinguir si una célula pertenece al organismo o viene de fuera, y que ocasionan que se desencadene, o no, una respuesta inmune.

hospedero tenga una respuesta inmune más rápida y eficaz al ataque de cualquiera de los patógenos en competencia si ha sufrido una infección previa del otro. Este tipo de competencia está, por tanto, basada en la llamada inmunidad cruzada y es la base de algunas vacunas, como la que hoy día se utiliza contra la tuberculosis (BCG), que está hecha con bacilos de *Mycobacterium bovis* pero busca prevenir la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis*. Algunas especies patógenas, como el virus de influenza o el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tienen alta variabilidad antigénica y por ello no se ha podido crear vacunas contra ellas o se han creado vacunas de eficacia temporal, eficaces solo mientras la cepa de mayor circulación es cercana a la que se usó para hacer la vacuna.

Tanto la competencia ecológica como aquella mediada por la respuesta inmune pueden reflejarse en los modelos, y en algunos casos son indispensables para nuestra comprensión de la dinámica epidémica que observamos. A continuación expondré un modelo epidemiológico de la tuberculosis que he usado para estudiar la diversidad de la eficacia de la vacunación antituberculosa que se ha observado a distintas latitudes.

4.1 Interacción mediada por el sistema inmune

La tuberculosis es causada por un bacilo del género *Mycobacterium*. Fue uno de los primeros microorganismos observados al microscopio y el que utilizó Koch para ilustrar sus postulados para la identificación del agente etiológico de una enfermedad.

M. tuberculosis se transmite por vía aérea, en los aerosoles que se emiten al hablar, toser, estornudar, o escupir. Sin embargo, no todas las personas que se infectan con el bacilo de la tuberculosis desarrollan síntomas: la mayor parte de ellas logra contener el crecimiento de la población del bacilo, que puede permanecer inactivo por el resto de su vida o manifestarse clínicamente (*reactivarse*) con posterioridad, ocasionando así un caso *activo* de tuberculosis. La reactivación del bacilo ocurre con mayor facilidad cuando se deprime el sistema inmune, de forma que la pandemia de VIH se ha visto acompañada de un resurgimiento de la tuberculosis a nivel mundial. Cabe señalar, por otro lado, que es posible infectarse de tuberculosis en más de una ocasión.

Si bien la mayor parte de los casos de tuberculosis afecta los pulmones, esta puede atacar otros órganos, manifestándose de manera extrapulmonar. La forma diseminada o *miliar* de tuberculosis es particularmente grave y ocurre con frecuencia en niños y personas inmunodeprimidas.

El tratamiento contra la tuberculosis se basa en una combinación de antibióticos que deben tomarse por un tiempo largo (más de medio

año). Otro medio de control es la vacuna, que fue desarrollada con base en bacilos de la especie *M. bovis*, atenuados por Albert Calmette y Camille Guerin durante la década de 1910, por lo que lleva el nombre de bacilo Calmette-Guerin o BCG. Su principio de funcionamiento es la inmunidad cruzada que existe entre especies del género *Mycobacterium*.

La BCG empezó a utilizarse en 1921, y se convirtió eventualmente en la vacuna de uso más extendido en el mundo, pero también en la más controversial [4]. El origen de esta polémica está en la enorme variabilidad de la protección (de cero a 80%) que, según diversos estudios, confiere contra la tuberculosis pulmonar. No se ha llegado a un consenso respecto de la causa de esta variabilidad, que según algunos se explica por el uso de cepas de vacuna distintas, mientras que otros la atribuyen a diferencias genéticas de la población hospedera, y otros más a la exposición diferencial a micobacterias ambientales (entre otras hipótesis).

La explicación basada en las micobacterias ambientales ganó popularidad con el estudio de Paul Fine que muestra cómo decae la eficacia de la vacuna con la latitud [4], ya que la diversidad y abundancia de las micobacterias ambientales se incrementa con la proximidad al Ecuador. Así, las poblaciones que habitan a latitudes más bajas estarían expuestas con mayor frecuencia e intensidad a una creciente gama de micobacterias.

Sin embargo, tampoco hay un consenso en cuanto al mecanismo inmunológico que, por vía de las micobacterias ambientales, reduce la eficacia de la vacuna. Se propone, por un lado, que la exposición previa a micobacterias no protege plenamente contra la tuberculosis y sí *bloquea* el efecto de la vacuna, dejando más desprotegidos a quienes viven cerca del Ecuador de lo que están quienes desarrollaron una mejor respuesta inmune por la vacuna en países templados. Por otra parte, se piensa que la respuesta que generan las micobacterias ambientales sí tiene cierta eficacia contra la tuberculosis y *enmascara* o esconde el efecto de la BCG. Hasta ahora, no hay un estudio epidemiológico que muestre de manera concluyente cuál de estos mecanismos está en juego.

Con base en modelos matemáticos que incluyen un término para la reinfección, Gomes y colaboradores propusieron en 2004 que la importancia particular de infecciones repetidas en distintas poblaciones, que depende de la tasa de contagio, podía explicar la eficacia variable de la BCG [7]. En 2009 se incorporó la reinfección a la base de un modelo,

formado por tres ecuaciones:

$$\begin{aligned}\frac{dU}{dt} &= \mu - (\beta I + \mu)U \\ \frac{dL}{dt} &= (1 - \phi)\beta IU + \tau I - (\omega + \phi\beta\sigma I + \mu)L \\ \frac{dI}{dt} &= \phi\beta I(U + \sigma L) + \omega L - (\tau + \mu)I\end{aligned}\quad (3)$$

en las que U representa a la clase libre de tuberculosis, L es la clase que tiene el bacilo sin estar enferma, e I tiene a los individuos con tuberculosis activa. A las tasas constantes de transmisión, β , y de natalidad y mortalidad, μ , se añade la fracción ϕ de individuos infectados que sí desarrolla síntomas. Por su parte, ω es la tasa de reactivación, τ la tasa de tratamiento y recuperación, y σ la reducción en el riesgo de contagio que confiere una infección previa con tuberculosis.

Puede mostrarse que este sistema tiene un punto de equilibrio libre de infección $(1, 0, 0)$ y un equilibrio endémico (U^*, L^*, I^*) . Este último es estable cuando

$$R_0 := \frac{\beta(\omega + \phi\mu)}{\mu(\omega + \tau + \mu)} > 1$$

es decir, si

$$\beta > \beta_c := \frac{\mu(\omega + \tau + \mu)}{(\omega + \phi\mu)}$$

y puede mostrarse que hay un segundo valor crítico, el *umbral de reinfección* $\beta_\sigma := \frac{\tau + \mu}{\sigma\phi}$, que distingue fracciones cualitativamente distintas de individuos infectados.

Este umbral separa poblaciones en las que la reinfección es el mecanismo que da lugar a la mayoría de los casos activos de tuberculosis de aquéllas en que esta mayoría es causada por infecciones primarias. Una vacuna como la BCG tiene posibilidades de reducir la fracción infecciosa del equilibrio endémico solo cuando la tasa de transmisión β está por debajo del umbral de reinfección, y conforme la importancia de este mecanismo supera a la que tiene la infección primaria se observa una reducción de la eficacia de la vacuna (ver figura 1).

El sistema (3) se amplió entonces con el fin de estudiar las consecuencias respectivas del enmascaramiento y el bloqueo sobre la vacunación, y ver si tienen una rúbrica distintiva. Para ello, se añadieron tres clases: quienes desarrollaron una respuesta inmune por exposición a micobacterias ambientales antes de ser vacunados entran en M , de donde pueden progresar a P si son vacunados; aquéllos que recibieron la vacuna antes de estar expuestos a otras micobacterias van a V [11].

El flujo entre estas clases está descrito por el sistema:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= v_0\mu + v_1U - (\sigma_V\Lambda + \mu)V \\
 \frac{dU}{dt} &= (1 - v_0)\mu - (\Lambda + \mu + \varepsilon + v_1)U \\
 \frac{dM}{dt} &= \varepsilon U - (v_1 + \sigma_M\Lambda + \mu)M \\
 \frac{dP}{dt} &= v_1M - (\sigma_P\Lambda + \mu)P \\
 \frac{dL}{dt} &= (1 - \phi)\Lambda(U + \sigma_M M + \sigma_P P + \sigma_V V) + \tau I - (\omega + \sigma\phi\Lambda + \mu)L \\
 \frac{dI}{dt} &= \phi\Lambda(U + \sigma_M M + \sigma_P P + \sigma_V V + \sigma L) + \omega L - (\tau + \mu)I
 \end{aligned} \tag{4}$$

donde $\Lambda = \beta I$ es un factor en todos los términos de transmisión. La fracción vacunada al nacer, y la de aquellos vacunados con posterioridad son, respectivamente, v_0 y v_1 . La tasa de exposición anual per cápita a micobacterias ambientales es ε , mientras que σ , σ_V , σ_M , σ_P representan la reducción en el riesgo de infección que se debe, respectivamente, a una infección previa, a la vacunación, a la exposición a micobacterias ambientales y a la vacunación tras la exposición a micobacterias ambientales. Por simplicidad, supondremos que $\sigma_V = \sigma$ en todos los modelos.

El análisis de los puntos de equilibrio muestra que, en ausencia de individuos infectados, las demás clases tienden a los valores de equilibrio que determinan las tasas de vacunación y de exposición a micobacterias ambientales:

$$\begin{aligned}
 V^* &= \frac{v_0(\mu + \varepsilon) + v_1}{\mu + \varepsilon + v_1} \\
 U^* &= \frac{(1 - v_0)\mu}{\mu + \varepsilon + v_1} \\
 M^* &= \frac{\varepsilon(1 - v_0)\mu}{(v_1 + \mu)(\mu + \varepsilon + v_1)} \\
 P^* &= \frac{v_1\varepsilon(1 - v_0)}{(v_1 + \mu)(\mu + \varepsilon + v_1)} \\
 L^* &= 0 \\
 I^* &= 0
 \end{aligned} \tag{5}$$

Dado que modifican la fracción de individuos completamente susceptibles a la tuberculosis (U), tanto las tasas de vacunación como la de exposición a micobacterias ambientales tienen el efecto de alterar la

tasa de transmisión necesaria para la ocurrencia de un brote infeccioso en una población hospedera:

$$\beta_c(\varepsilon, v_0, v_1) = \frac{\mu(v_1 + \mu)(\mu + v_1 + \varepsilon)(\mu + \tau + \omega)}{(\phi\mu + \omega) \left\{ (1 - v_0)[\mu(v_1 + \mu) + \varepsilon(\sigma_M\mu + \sigma_P v_1)] + \sigma_V(v_1 + \mu)[v_0(\varepsilon + \mu) + v_1] \right\}} \quad (6)$$

Tasas superiores a $\beta_c(\varepsilon, v_0, v_1)$ garantizarán la estabilidad del equilibrio endémico (y la inestabilidad del equilibrio libre de infección), según se muestra en [11].

Para fines de nuestro estudio, denotaremos como I_0 a la fracción de equilibrio de infectados en una población en la que no se vacuna a nadie. Luego, distinguiremos por el subíndice a la fracción de equilibrio de infectados bajo tres esquemas de vacunación: (1) se vacuna, solo al nacer, a una fracción v_0 de los bebés; (2) se vacuna con posterioridad al nacimiento, a una tasa v_1 ; (3) una fracción v_0 de los recién nacidos recibe la vacuna, mientras que el resto la recibe con posterioridad a una tasa v_1 . Así, I_2 denota a la fracción de equilibrio de infectados en una población que sigue el esquema (2) de inmunización.

Llamaremos *efectividad* de la vacuna a la diferencia en la fracción de individuos infectados en una población donde no se vacuna a nadie y la fracción de infectados en otra población, donde hay algún esquema de inmunización $* \in \{1, 2, 3\}$, relativa a la fracción infectada en la población que no vacuna. Esto es, mediremos la efectividad, F_* , como

$$F_* = \frac{I_0 - I_*}{I_0}$$

donde $* \in \{1, 2, 3\}$ indica el esquema de vacunación evaluado. Ahora bien, buscamos comparar la reducción en la incidencia que se observa en poblaciones que tienen, de partida, una misma fracción de infectados \hat{I} . Cabe señalar que la dependencia que tiene la tasa umbral de invasión β_c de la tasa de exposición a MA (ecuación 6), se tiene que poblaciones que, para distintas ε tienen un mismo \hat{I} , tendrán tasas de transmisión subyacentes también distintas. Denotamos a estas β_ε .

Puesto que queremos entender el efecto de las MA en la efectividad de la vacuna bajo distintos supuestos inmunológicos (bloqueo y enmascaramiento), es importante conocer la manera en que cambia la efectividad con la presencia de MA, por lo que pensaremos a F_* como función de \hat{I} y ε , los que a su vez definen las β_ε de cada ε específica. Así,

$$F_*(\hat{I}, \varepsilon) = 1 - \frac{I_*(\beta_\varepsilon, \varepsilon)}{I_0(\beta_\varepsilon, \varepsilon)}.$$

4.2 Enmascaramiento y bloqueo

Un primer paso en nuestro estudio es traducir las hipótesis inmunológicas contendientes en los términos del modelo. Dado que la hipótesis de enmascaramiento postula que la infección por micobacterias ambientales (MA) protege casi tanto como la vacunación, tomaremos $\sigma_M \sim \sigma_V$. Es entonces razonable suponer, en este contexto, que la vacunación no altera significativamente el estatus inmunológico de quienes antes estuvieron expuestos a MA, de forma que también se tiene $\sigma_P \sim \sigma_M$ y los cuatro factores de protección son similares. De hecho, los tomaremos iguales para ilustrar cómo cambia la efectividad de la vacuna con la tasa de exposición a MA bajo el influjo del enmascaramiento.

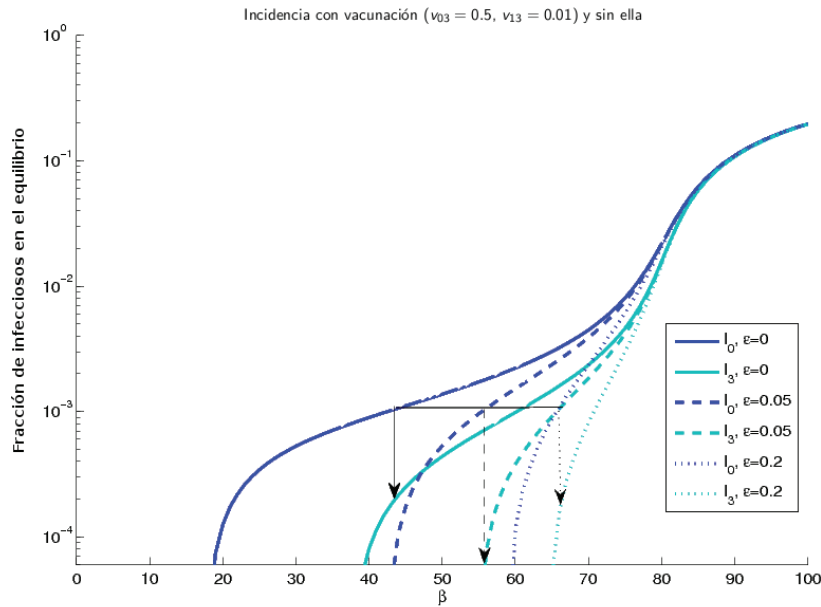


Figura 1. Eficacia de la vacuna en poblaciones que se distinguen por sus tasas de exposición a micobacterias ambientales bajo la hipótesis de enmascaramiento (todas las σ_* iguales a $\sigma = 0,25$). Las líneas azules muestran la fracción de infectados en el equilibrio en relación con β para tres valores de ε , que se reconocen por el tipo de línea. En verde y con el tipo de línea correspondiente, el nuevo equilibrio tras la vacunación del 50% de los recién nacidos ($v_0 = 0,5$) en cada una de estas poblaciones. Las flechas indican la magnitud de la reducción en incidencia que se aprecia en cada población, y es notorio que la reducción más grande se observa para la población que tiene una tasa de exposición intermedia ($\varepsilon = 0,1$).

Por su parte, el bloqueo postula que la inmunidad que confieren las MA es muy inferior a la que confiere la vacuna, esto es, $\sigma_V \ll \sigma_M$. Por tanto, tomaremos $\sigma_M \approx 1$. Además propone que la vacunación no mejora significativamente la respuesta inmune de quienes ya han estado

expuestos a MA, de forma que $\sigma_P \sim \sigma_M$ también en este caso. Por simplicidad, supondremos que $\sigma_P = \sigma_M$ y, para reflejar las hipótesis de bloqueo, daremos a σ_M y σ_P valores mayores que los asignados a $\sigma_V (= \sigma)$.

La figura 1 ilustra la eficacia de la vacuna en poblaciones que se distinguen por tener distintas tasas de exposición a micobacterias ambientales, bajo la hipótesis de enmascaramiento estricto $\sigma_* = \sigma = 0,25$ para $* \in \{M, P, V\}$ cuando la fracción infectada de equilibrio antes de la introducción de la vacuna es relativamente baja ($\hat{I} = 0,004$). Las líneas azules muestran la fracción de infectados en el equilibrio en relación con β para tres valores de ε , que se reconocen por el tipo de línea. En verde y con el tipo de línea correspondiente, el nuevo equilibrio tras la vacunación del 50 % de los recién nacidos ($v_0 = 0,5$, esquema de vacunación 1) en cada una de estas poblaciones. Las flechas indican la magnitud de la reducción en incidencia que se aprecia en cada población, y es notorio que la reducción más grande se observa para la población que tiene una tasa de exposición intermedia ($\varepsilon = 0,1$). Esto quiere decir que, si el mecanismo inmunológico que opera es el enmascaramiento, se obtendrá una medida de mayor efectividad de la vacuna en poblaciones que tienen un grado medio de exposición a MA que en aquellas con muy alta tasa o en las que no hay MA.

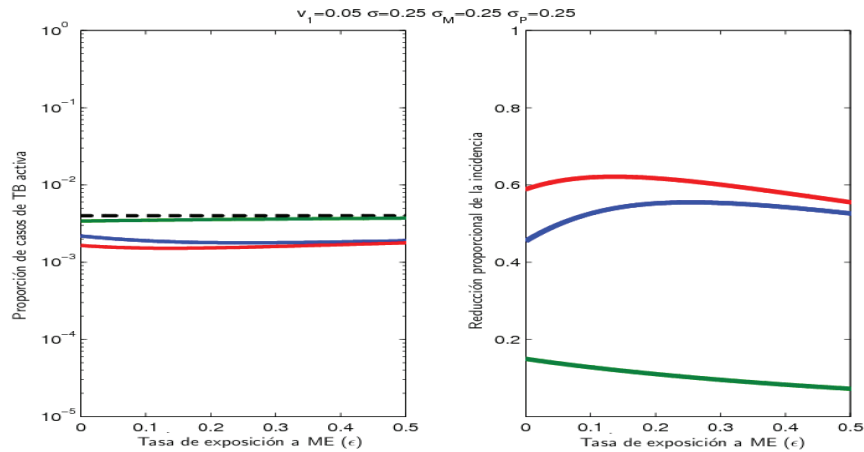


Figura 2. Fracción de infectados en el equilibrio bajo distintos esquemas de vacunación (gráfica de la izquierda) y eficacia de cada uno de estos esquemas en poblaciones que se distinguen por sus tasas de exposición a micobacterias ambientales (derecha). Se muestran los resultados que se obtienen bajo la hipótesis de enmascaramiento, con todas las $\sigma_* = \sigma = 0,25$ para $* \in \{M, V, P\}$.

Una visión más completa de la relación entre la efectividad de la vacuna y la tasa de exposición a MA se proporciona en la figura 2.

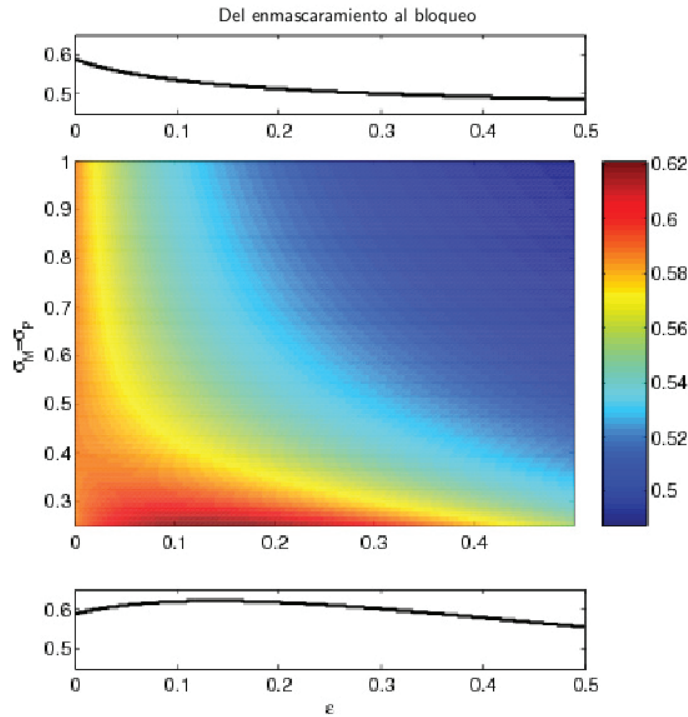


Figura 3. Relación entre efectividad de la vacuna y presencia de micobacterias ambientales bajo distintas hipótesis inmunológicas. Se evalúa la efectividad del esquema 3 de vacunación, con $v_0 = 0,5$ y $v_1 = 0,05$, para $\sigma_V = \sigma$ y $\sigma_M = \sigma_V$. En la gráfica inferior se retrata dicha relación cuando operan las hipótesis de enmascaramiento estricto ($\sigma_M = \sigma$), mientras que la superior refleja el resultado bajo bloqueo estricto ($\sigma_M = 1$). En el pánel de enmedio se aprecia la transición entre las dos hipótesis estrictas. El renglón inferior reproduce la relación de la gráfica de abajo, codificada de acuerdo con la escala de colores que aparece a mano izquierda –la relación de la gráfica superior se repite en el renglón superior del pánel de enmedio.

En ella se muestran, del lado izquierdo, las fracciones de equilibrio de infectados en relación con la tasa de exposición a MA que hay en cuatro situaciones: en ausencia de la vacuna (negro), y bajo los esquemas de vacunación descritos anteriormente: (1) $v_0 = 0,5$, $v_1 = 0$ en azul; (2) $v_0 = 0$, $v_1 = 0,05$ en verde y (3) $v_0 = 0,5$, $v_1 = 0,05$ en rojo. La reducción proporcional en incidencia que ocasiona cada esquema (su eficacia, F_*) se muestra en relación con la abundancia de MA en las gráficas del lado derecho de la misma figura, siguiendo la misma convención de colores.

Por su parte, la figura 3 muestra la relación entre la eficacia del tercer esquema de vacunación y la abundancia micobacteriana para una mayor gama de valores de $\sigma_M (= \sigma_P)$, de forma que la gráfica inferior, de (ε, F_3) bajo la hipótesis de enmascaramiento, es igual que la que aparece

en rojo en la figura 2 del lado derecho. Esta relación aparece también en el renglón de hasta abajo del panel de enmedio, codificada con la escala de color que se muestra a mano izquierda. En renglones subsecuentes se encuentran relaciones similares para valores de σ_M crecientes, de forma que se transita gradualmente de un escenario de enmascaramiento estricto ($\sigma_M = \sigma$) a otro de bloqueo estricto ($\sigma_M = 1$).

La diferencia más sobresaliente de las relaciones que se muestran es, para un amplio rango de valores de σ_M que pueden identificarse como característicos de bloqueo, que la eficacia decae monótonamente con la abundancia de micobacterias, mientras que para valores de σ_M característicos de enmascaramiento hay una eficacia máxima cuando la tasa de exposición a MA es intermedia.

Una exploración más amplia de las relaciones entre las distintas σ_* , así como cálculos más detallados del comportamiento del modelo pueden encontrarse en el artículo [11].

5. Conclusiones

El estudio de los cambios en abundancia de poblaciones de organismos patógenos por medio de registros de su incidencia en poblaciones humanas revela mecanismos centrales a su comprensión que son de interés tanto para epidemiólogos como para ecólogos. Esto mismo nos sugiere que cada una de estas áreas puede enriquecerse con la perspectiva de la otra. En este artículo se enfatizó la importancia de considerar interacciones entre patógenos, y más brevemente el papel de su distribución espacial en relación con su persistencia a nivel global.

Los análisis aquí expuestos, en que se incorporan relaciones entre patógenos, revelan la existencia de rúbricas que pueden provenir de estas interacciones. En consecuencia, pueden buscarse datos epidemiológicos que permitan verificar o descartar la ocurrencia de estas interacciones. También es posible ahondar en la comprensión de las implicaciones que tienen estas interacciones en aspectos como la persistencia del patógeno, y si hay formas de utilizarlos en pro de su erradicación (o de su conservación, si se trata de especies que buscamos preservar). Más allá de eso, ilustran la importancia potencial de considerar interacciones a distintos niveles en el estudio de un fenómeno.

Naturalmente, cabe preguntarse qué aspectos de aquéllos que identificamos como relevantes en diversas infecciones pueden ser importantes también en la transmisión de otro tipo de información, qué tipos de paralelos pueden trazarse y también dónde terminan las similitudes. Una parte crítica de los desarrollos teóricos que se hagan en esa dirección será, necesariamente, su evaluación contra datos adecuados. Sin duda,

a los desarrollos ya existentes en este sentido se añadirán otros importantes próximamente, conforme se compile y disponibilice información de calidad.

Bibliografía

- [1] M. S. Bartlett, «Measles periodicity and community size», *Journal of the Royal Statistical Society*, vol. 120, 1957, 48–60.
- [2] K. Dietz, «The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations», en *Mathematical Models in Medicine*, eds. Jürgen Berger *et al.*, Lecture Notes in Biomathematics, vol. 11, Springer Berlin Heidelberg, 1976, 1–15.
- [3] D. J. Earn, P. Rohani, B. M. Bolker y B. T. Grenfell, «A simple model for complex dynamical transitions in epidemics», *Science*, vol. 287, 2000, 667–670.
- [4] P. E. M. Fine, «Variation in protection by bcg: Implications of and for heterologous immunity», *The Lancet*, vol. 346(8986), 1995, 1339–1345.
- [5] P. E. M. Fine y J. A. Clarkson, «Measles in england and wales -i: An analysis of factors underlying seasonal patterns», *International Journal of Epidemiology*, vol. 11(1), 1982, 5–13.
- [6] B. F. Finkenstadt y B. T. Grenfell, «Time series modelling of childhood diseases: A dynamical systems approach», *Journal of the Royal Statistical Society C (Applied Statistics)*, vol. 49(2), 2000, 187–205.
- [7] M. G. M. Gomes, A. O. Franco, M. C. Gomes y G. F. Medley, «The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy», *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, vol. 271(1539), 2004, 617–623.
- [8] M. J. Keeling y P. Rohani, *Modeling infectious diseases in humans and animals*, 1.^a ed., Princeton University Press, October 2007.
- [9] K. Koelle y M. Pascual, «Disentangling extrinsic from intrinsic factors in disease dynamics: A nonlinear time series approach with an application to cholera», *American Naturalist*, vol. 163(6), 2004, 901–913.
- [10] W. P. London y J. A. Yorke, «Recurrent outbreaks of measles, chickenpox and mumps. i. seasonal variation in contact rates», *American Journal of Epidemiology*, vol. 98(6), 1973, 453–468.
- [11] N. B. Mantilla-Beniers y G. G. Gomes, «Mycobacterial ecology as a modulator of tuberculosis vaccine success», *Theoretical Population Biology*, vol. 75, 2009, 142–152.
- [12] M. Pascual, B. Cazelles, M. J. Bouma, L. F. Chaves y K. K., «Shifting patterns: Malaria dynamics and rainfall variability in an african highland», *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences*, vol. 275 (1631), 2008, 123–132.
- [13] M. Pascual, X. Rodó, S. P. Ellner, R. Colwell y M. J. Bouma, «Cholera dynamics and el niño-southern oscillation», *Science*, vol. 289, 2000, 1766–1769.
- [14] L. Perko, *Differential equations and dynamical systems*, Texts in applied mathematics. Springer, New York, Berlin, Heidelberg, 2001.
- [15] P. Rohani, D. J. Earn, B. F. Finkenstadt y B. T. Grenfell, «Population dynamic interference among childhood diseases», *Proceedings of the Royal Society of London B*, vol. 265, 1998, 2033–2041.
- [16] P. Rohani, C. J. Green, N. B. Mantilla-Beniers y B. T. Grenfell, «Ecological interference between fatal diseases», *Nature*, vol. 422, 2003, 885–888.
- [17] H. E. Soper, «The interpretation of periodicity in disease prevalence», *Journal of the Royal Statistical Society A*, vol. 92, 1929, 34–61.