

Perspectivas teóricas sobre la dinámica de la mixomatosis con aplicaciones en control biológico

JUAN P APARICIO^{1, ✉}, HERNÁN G SOLARI² & NEVER A BONINO³

1. Department of Science and Technology, Universidad Metropolitana, San Juan, Puerto Rico
2. Depto. de Física, Fac. de Ciencias Exactas y Naturales, Univ. de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
3. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, EEA Bariloche, Bariloche, Argentina

RESUMEN. La mixomatosis es una enfermedad altamente mortal del conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*) producida por el virus myxoma, transmitida por mosquitos y pulgas, y utilizada como control biológico en algunos países como Australia. Poblaciones exóticas de conejos constituyen plagas que generan gran perjuicio económico en diversas partes del mundo incluyendo la Argentina. En este trabajo presentamos modelos para la dinámica y la dispersión de la mixomatosis en poblaciones silvestres de *O. cuniculus*. Utilizando un modelo espacialmente explícito estudiamos la dispersión de la enfermedad. Las velocidades de dispersión obtenidas son del orden de magnitud de las observadas en el campo para el caso de Gran Bretaña, pero subestima las observaciones realizadas en Australia. Utilizando simulaciones estocásticas mostramos que la probabilidad de establecimiento de la mixomatosis depende de la virulencia de las cepas introducidas. Esto significa que la estrategia usual, consistente en la inoculación de cepas altamente virulentas en las poblaciones silvestres de conejos europeos, podría no ser la más adecuada.

[Palabras clave: coevolución, dispersión de infección, modelos espacialmente explícitos, modelos matemáticos, *Oryctolagus cuniculus*]

ABSTRACT. Theoretical perspectives on myxomatosis dynamics with applications to biological control: Myxomatosis is a lethal disease for the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) produced by the myxoma virus and transmitted by mosquitos and fleas. Myxomatosis has been used for the biological control of exotic populations of the European rabbit in some countries, for example in Australia. Exotic rabbit populations produce an important negative impact on the economy of diverse regions of the world, including Argentina. In this work we present mathematical models representing the local dynamics of myxomatosis as well as its dispersion on wild populations of *O. cuniculus*, the latter with the aid of an explicit spatial model. The dispersion speeds obtained are consistent with those obtained in field studies in Great Britain, but under-estimate observations made in Australia. Resorting to stochastic simulations we show that the likelihood for myxomatosis to be established depends on the viral strain used. The standard strategy, consisting in introducing highly virulent strains in wild rabbits populations, might not be the optimal according to our results.

[Keywords: coevolution, disease spread, mathematical models, *Oryctolagus cuniculus*]

✉ Department of Science and Technology,
Universidad Metropolitana. San Juan 00928-1150.
Puerto Rico.
juan.p.aparicio@gmail.com

Recibido: 12 de octubre de 2004; Fin de arbitraje: 24 de julio de 2005; Revisión recibida: 11 de agosto de 2005; Aceptado: 13 de marzo de 2006

INTRODUCCIÓN

El conejo silvestre europeo *Oryctolagus cuniculus* (Linnaeus 1758) es una especie nativa de la parte suroccidental de Europa y septentrional de África y ha sido introducida en diferentes regiones del mundo incluyendo Australia, Nueva Zelanda, Chile y Argentina (Flux & Fullagar 1983). En los países donde fuera introducido, el conejo ha ocasionado graves perjuicios económicos a distintos tipos de producción agropecuaria y existen ejemplos de su impacto sobre la flora y fauna autóctonas (Howard 1958, 1967; Fennessy 1966; Ferrière et al. 1983; Fuentes et al. 1983; Bonino & Amaya 1985; Leigh et al. 1987, 1989).

En Argentina el conejo europeo es considerado una especie plaga por la legislación nacional (Resolución 144/83). Sin embargo, nunca se implementaron planes de control tendientes a frenar la expansión geográfica de la especie y/o regular sus poblaciones (Bonino & Gader 1987; Bonino & Soriguer 2004).

Entre los métodos de control figura la mixomatosis, principal agente biológico utilizado en Australia (Williams et al. 1995). En algunas zonas de Argentina, también se utiliza la mixomatosis para controlar al conejo pero de forma subrepticia ya que su uso no se encuentra oficialmente permitido (Bonino & Amaya 1985).

La mixomatosis es una enfermedad causada por el virus Myxoma, originario de Centro y Sud América donde causa sólo una afección leve en su hospedador natural, el conejo de monte o tapetí (*Sylvilagus brasiliensis*). Habiéndose descubierto que producía una altísima mortalidad en *O. cuniculus*, la enfermedad fue introducida intencionalmente en Australia con fines de control en el año 1950 y en Europa en 1952 y monitoreada su evolución desde entonces (Ratcliffe et al. 1952; Fenner & Ratcliffe 1965; Fenner & Ross 1994; Roger et al. 1994). De esta forma, el sistema Myxoma - *O. cuniculus* se ha constituido en un raro caso en que pudo seguirse la coevolución de un huésped y su hospedador desde el comienzo de la interacción.

Los principales vectores de esta zoonosis son los mosquitos (*Anopheles annulipes*, *Culex annulirostris*) y la pulga (*Spilopsyllus cuniculi*).

Las cepas utilizadas en Australia para originar la enfermedad fueron de una alta virulencia. Después de un par de intentos infructuosos, la mixomatosis se estableció en el año 1950 y prácticamente la totalidad de los conejos infectados murieron. Sin embargo, aproximadamente 2 años después se observó que las cepas originales habían producido una gama de cepas de menor virulencia siendo las intermedias fuertemente predominantes (Hudson & Mansi 1955). Este hecho se debe a la particular forma de transmisión de la mixomatosis. Para que un vector pueda transmitir la enfermedad eficientemente deben producirse lesiones en la piel de los conejos y el virus alcanzar una alta concentración en la sangre (Fenner 1983). Las cepas más virulentas matan a los infectados pocos días después de que se alcanzan las condiciones de transmisibilidad, mientras que las cepas menos virulentas no llegan a producir lesiones con concentraciones virales adecuadas. Sólo cepas de virulencia intermedia producen lesiones con alta concentración de virus durante lapsos de tiempo grandes y, por lo tanto, son las que más eficientemente se transmiten (Mead-Briggs & Vaughan 1975). Las distintas cepas de myxoma se clasifican de acuerdo al valor del tiempo de supervivencia de conejos de laboratorio infectados que mueren. Dada la correlación existente entre este valor y la tasa de mortalidad, es que se habla de clases de virulencia. De acuerdo a la clasificación estándar existen seis tipos de cepas: I, II, IIIA, IIIB, IV y V, ordenadas por virulencia decreciente. La mortalidad moderada de las cepas intermedias, en el rango III, favoreció el desarrollo de resistencia genética en las poblaciones silvestres de conejo europeo que sufrieron brotes epizooticos continuos. A medida que la resistencia media de los conejos se fue incrementando, cepas de mayor virulencia fueron estableciéndose como dominantes (Ross & Sanders 1987; Parer et al. 1994). Este es uno de los ejemplos prototípicos de coevolución en donde el parásito no tiende a desarrollar una menor virulencia.

El propósito principal de este trabajo es estudiar aspectos generales de la dinámica de la mixomatosis que resulten relevantes en el desarrollo y potencial implementación de planes de control del conejo europeo.

En la próxima sección presentamos los modelos determinísticos y estocásticos que se utili-

zarán en las secciones siguientes para estudiar aspectos tanto de la dispersión como del establecimiento de la mixomatosis en poblaciones silvestres del conejo europeo. En particular mostramos que la estrategia usual, consistente en la introducción de cepas de alta virulencia, podría no ser la más adecuada.

MODELOS

En esta sección repasamos brevemente los modelos que se utilizaron en este trabajo. La mayoría de estos modelos fueron introducidos en Aparicio et al. (2004). Primero se modela la dinámica de una población relativamente pequeña, para la cual la aproximación de mezcla homogénea resulta razonable. Este modelo para la dinámica local se utiliza en la construcción de un modelo espacialmente explícito (pero sin variables espaciales). Finalmente presentamos un modelo estocástico para la dinámica local.

Modelo Determinístico Básico

Consideremos una población hospedadora, homogénea, de tamaño N a la que dividimos en las categorías de susceptibles, infectados y recuperados con densidades S , I , y R , respectivamente. La unidad de área se fija de tal forma que, en ausencia de mixomatosis, puede sostener alrededor de 80 conejos. La unidad de área es, por lo tanto, de alrededor de 1 o 2 hectáreas (Fenner & Ross 1994), aunque este número puede tener variaciones dependiendo de las características del territorio, o del clima, entre otros factores. Para estos valores poblacionales la hipótesis de mezcla homogénea es una buena aproximación. En este trabajo consideramos que la regulación poblacional es consecuencia de la disminución de la tasa de natalidad con la densidad (Myers 1960; Rödel et al. 2004). Por lo tanto consideramos que la tasa de natalidad es de la forma $a(1-N/K)$, donde a es la tasa de natalidad a bajas densidades y K es un parámetro fenomenológico que permite modelar la disminución de la tasa de natalidad con la densidad. La tasa de mortalidad por causas ajenas a la mixomatosis se consideró independiente de la densidad.

La tasa de mortalidad debida a infección con la cepa i (d_i , donde $i = I, II, IIIA, IIIB, IV, V$), es la inversa del tiempo de vida medio de los conejos infectados que no se recuperan, y al igual que la tasa de recuperación (c_i), depende del grado de resistencia de la población de conejos. Estos valores se conocen para algunas cepas de virus y de conejos (Ross & Sanders 1977, 1984; Parer et al. 1994). Para la mixomatosis la inmunidad cruzada es total, por lo tanto, un conejo recuperado de una infección con alguna cepa es inmune a infección con cualquier otra. El coeficiente de transmisión para la cepa i (β_i) está fuertemente correlacionado con la mortalidad debida a la mixomatosis d_i (Mead-Briggs & Vaughan 1975; Massad 1987) y en nuestro caso es un parámetro de ajuste. Nosotros utilizamos la forma funcional $\beta(d) = a_1 \operatorname{sech}^2(a_2 d + a_3)$ con $a_2 = 42.788$ y $a_3 = -1.875$ (Massad 1987). El coeficiente a_1 permite ajustar el valor máximo de β que se obtiene para $d = 16$ y que se tomó de forma tal que en el equilibrio endémico la población de hospedadores sea un 20% de la población en el caso libre de mixomatosis (Lloyd 1981; Ross & Tittensor 1986a; ver también el apéndice). Si el valor así obtenido para la unidad de área es β , entonces el valor correspondiente para una superficie de n unidades de área es β/n .

En este trabajo hemos considerado poblaciones con resistencia a la mixomatosis igual a la de conejos de laboratorio y poblaciones 20% más resistentes. Los valores de los parámetros por unidad de área utilizados en cada caso se presentan en las tablas 1 y 2, mientras que una estimación de los mismos se encuentra en el apéndice.

En base a las suposiciones anteriores el modelo determinístico resulta (Aparicio et al. 2004):

$$\frac{dS}{dt} = aN \left(1 - \frac{N}{K}\right) - bS - S \sum_i^n \beta_i I_i, \quad (1)$$

$$\frac{dI_j}{dt} = S \beta_j I_j - (b + c_j + d_j) I_j, \quad 1 \leq j \leq n \quad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \sum_i^n c_i I_i - bR. \quad (3)$$

Tabla 1. Parámetros para conejos con resistencia a la mixomatosis como la de conejos domésticos. El porcentaje de conejos infectados que sobrevive es k , mientras que la vida media de los infectados que mueren es T . La mortalidad por mixomatosis es $d = 1/T$. Para el coeficiente de transmisión, se utilizó la forma funcional (Massad 1987) $\beta = a_1 \operatorname{sech}^2(a_2 d + a_3)$ con $a_1 = 1.97978/\text{año}$, $a_2 = 42.788$ y $a_3 = -1.875$. También se incluyen los valores del número reproductivo básico (R_0) y los valores de la población total en equilibrio sobre la capacidad de carga (N_{eq} / C) para los casos $C = 50$ y $C = 80$. Todas las tasas están en inversa de año.

Table 1. Parameter values used for a population of rabbits with resistance to myxomatosis similar to that of domestic rabbits. Survival rate is k (in percent). Mean survival period of infected host who die is T . For the transmission parameter, we used the functional form (Massad 1987) $\beta = a_1 \operatorname{sech}^2(a_2 d + a_3)$ with $a_1 = 1.97978/\text{yr}$, $a_2 = 42.788$ and $a_3 = -1.875$. All of the rates are in yr^{-1} . Values of the basic reproductive number (R_0) and total population at equilibrium over carrying capacity (N_{eq} / C) for $C = 50$ y $C = 80$ are also included.

	Cepa I	Cepa II	Cepa IIIA	Cepa IIIB	Cepa IV	Cepa V
k (%)	0.5	3	7.5	20	40	77.5
T (días)	11	15	20	26	40	118
d	33.2	24.3	18.25	14.04	9.12	3.09
c	0.1352	0.8615	1.8436	1.8805	1.0988	0.3505
β	0.17	0.75	1.48	3.5	6.08	10.65
R_0	0.31	2.57	6.85	7.78	5.17	1.80
$N_{eq}/C=50$	1	0.64	0.26	0.25	0.45	0.97
$N_{eq}/C=80$	1	0.41	0.16	0.16	0.32	0.87

Este modelo no provee coexistencia de cepas. Dependiendo de los valores de los parámetros (los que a su vez dependen del grado de resistencia de los conejos), la cepa dominante es la que produce la menor cantidad de susceptibles en el equilibrio endémico, o sea la cepa para la cual

$$S_i = \frac{(b + c_i + d_i)}{\beta_i}$$

es mínimo, o lo que es lo mismo, la cepa para la cual se maximiza el número reproductivo básico,

$$R_0^{(i)} = \frac{C\beta_i}{(b + c_i + d_i)} \quad (4)$$

donde $C=(1-b/a)K$ es la capacidad de carga del sistema (ver apéndice). Para los valores de los parámetros considerados en el caso de poblaciones con resistencia como la de conejos de laboratorio, no hay equilibrio endémico para la cepa I ($R_0^{(i)} < 1$), mientras que para

poblaciones 20% más resistentes el equilibrio endémico existe pero con la población infecciosa cerca de cero ($R_0^{(i)} \sim 1$). Dado que estos valores se conocen solo de forma aproximada, este resultado no significa que sea imposible el mantenimiento de esta cepa en poblaciones reales. Las soluciones del sistema (1-3) presentan oscilaciones amortiguadas hacia el equilibrio endémico (ver Fig.1). El amortiguamiento aumenta a medida que aumenta la tasa de recuperación. Por lo tanto cepas de alta virulencia, como la II, presentan un tiempo de relajación mayor que el de las cepas de virulencia intermedia (en el rango III). Para cepas de virulencia cercana a la de la cepa dominante, es una buena aproximación considerar $K \rightarrow \infty$ (con $K\beta$ constante) ya que la enfermedad mantiene a la población suficientemente lejos de su capacidad de carga.

Modelos Determinísticos Espacialmente Explícitos

Las poblaciones silvestres de *O. cuniculus* poseen una marcada estructura social (Cowan 1987; Gibb 1993). Los conejos forman grupos

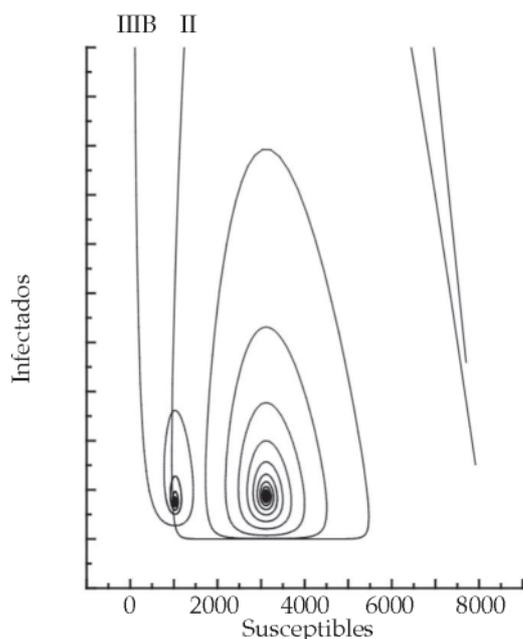


Figura 1. Soluciones del sistema (1-3) para epizootias con cepas II y IIIB en el plano $S - I$. Inicialmente, la población de 8000 hospedadores es totalmente susceptible. Para la cepa II, las trayectorias son menos amortiguadas que para la cepa IIIB y se acercan mucho más al plano $I = 0$.

Figure 1. Phase portraits of the solutions of the system (1-3) for epizootics with strains II y IIIB. Initially, the fully susceptible host population is 8000. For strain II epidemics, the damping of solutions are less noticeable than for strain IIIB epidemics and get closer to the plane $I = 0$.

reproductivos que comparten un conjunto de madrigueras y que defienden un territorio (Parer 1977; Fullagar 1981). Dentro del grupo, o sobre un conjunto de grupos cercanos, la hipótesis de mezcla homogénea es una buena aproximación. En estos casos hablaremos de colonias de conejos. En este trabajo consideramos arreglos espaciales unidimensionales, donde cada colonia está en contacto solo con sus dos vecinos, y arreglos bidimensionales donde cada colonia está en contacto con sus ocho vecinos más próximos.

Una situación frecuente es que las colonias se distribuyan a lo largo de cursos de agua formando arreglos lineales como sucede en las regiones áridas de Australia (Myers & Parer 1975), Nueva Zelanda (Gibb & Morgan Williams 1994) y la Patagonia Argentina (Bonino & Gader 1987; Bonino & Soriguer 2004).

Nosotros simulamos esta situación por medio de arreglos lineales con cada colonia en contacto sólo con sus dos vecinos más cercanos. Para cada colonia la dinámica local está gobernada por el sistema (1-3). La interacción con las colonias vecinas está modelada por términos de la forma $\sigma\beta_i I_{jk} S_{j'k'}$ donde j y k etiquetan la posición de cada colonia y donde $j' = j \pm 1$ y $k' = k$, o $j' = j$ y $k' = k \pm 1$. Para simplificar la notación consideramos solo una cepa. El sub-

Tabla 2. Parámetros para conejos más resistentes que los domésticos. En este caso R_0 es mayor que uno para todas las cepas, por lo cual, en principio, cualquiera de ellas puede establecerse endémicamente. La cepa dominante es la IIIA. Para una explicación más detallada ver la tabla 1.

Table 2. Parameters values used for a population of rabbits with resistance greater than the resistance of domestic rabbits. In this case $R_0 > 1$ for all strains therefore, any strain could persist in the host population. The dominant strain is IIIA. For a more detailed explanation see table 1.

	Cepa I	Cepa II	Cepa IIIA	Cepa IIIB	Cepa IV	Cepa V
k (%)	0.6	3.6	9	24	48	93
T (días)	13.2	18	24	31.2	48	141.6
d	27.27	20	15	11.54	7.5	2.54
β	0.4549	1.5550	1.9630	1.5515	0.8521	0.3133
c	6.98	5.77	5.26	6.49	8.12	11.58
R_0	1.01	4.51	7.11	6.26	3.91	1.57
Neq/C=50	1	0.42	0.29	0.37	0.62	1
Neq/C=80	0.99	0.27	0.19	0.25	0.48	0.91

índice j indica pertenencia a la colonia j . El modelo resultante es (Aparicio et al. 2004):

$$\frac{dS}{dt} = aN_j \left(1 - \frac{N_j}{K}\right) - bS_j - \beta S_j (I_j + \sigma (I_{j-1} + I_{j+1})), \quad (5)$$

$$\frac{dI_j}{dt} = \beta S_j (I_j + \sigma (I_{j-1} + I_{j+1})) - (b + c + d)I_j \quad (6)$$

$$\frac{dR_j}{dt} = cI_j - bR_j \quad (7)$$

Donde $1 \leq j \leq n$, n es el número de colonias en el arreglo y el parámetro de acoplamiento σ (menor que uno) mide la probabilidad relativa de que un infectado de una colonia infecte a un susceptible de una colonia vecina con respecto a la infección intra-colonia.

Para simular dispersión bidimensional se consideró un arreglo cuadrado donde cada colonia esta en contacto con otras ocho. La dinámica se modeló con el sistema (5-7) donde el término de interacción entre colonias adyacentes, $\sigma(I_{j-1} + I_{j+1})$, se modificó como $\sigma \sum I_{\text{vecinos}}$, donde $\sum I_{\text{vecinos}}$ representa la población infecciosa de las ocho colonias vecinas más cercanas a la colonia.

Modelo estocástico

La transmisión de la mixomatosis es un proceso estocástico y, por lo tanto, una mejor descripción de su dinámica se logra utilizando modelos estocásticos. Una diferencia crucial es que en estos modelos las poblaciones, así como sus cambios, son números enteros y por lo tanto las poblaciones simuladas pueden extinguirse. El modelo estocástico utilizado en este trabajo se define por los eventos considerados y las correspondientes probabilidades por unidad de tiempo de ocurrencia de los mismos, conocidas como tasas de transición. En una situación como la descrita por el modelo básico (1-3), los eventos son: nacimiento de susceptibles, muerte en cada una de las clases, infección y recuperación. Los distintos eventos, así como el efecto de cada uno de ellos, se describen en la Tabla 3.

Debido a la dificultad de obtener soluciones analíticas, estos modelos suelen estudiarse por medio de simulaciones estocásticas de tipo Monte Carlo. Una simulación estocástica consiste en una sucesión de eventos conjuntamente con una sucesión de instantes en los que cada uno de ellos tuvo lugar. El tiempo entre dos eventos cualesquiera consecutivos tiene distribución exponencial y por lo tanto se obtiene como $\Delta t = -(\ln y)/T$, donde y es un número aleatorio con distribución uniforme en el intervalo cero-uno y

$$T = aN \left(1 - \frac{N}{K}\right) + bN + (d + c)I + \beta SI$$

es la suma de las tasas de transición (e.g., Renshaw 1991). La ocurrencia de eventos se determina con probabilidad directamente proporcional a la tasa de transición correspondiente. Las simulaciones se obtienen con estas dos reglas más un generador de números aleatorios con distribución uniforme.

Tabla 3. Diferentes eventos y tasas de transición correspondientes utilizadas en las simulaciones estocásticas. El intervalo entre dos eventos consecutivos es una variable aleatoria con distribución exponencial de parámetro igual a la suma de todas las tasas de transición. Los eventos ocurren con probabilidad proporcional a la tasa de transición correspondiente.

Table 3. Different events and their corresponding transition rates used in the stochastic simulations. Time between successive events is exponentially distributed with parameter equal to the sum of the transition rates. Occurrence of a given event is proportional to the respective transition rate.

Evento	Efecto	Tasa de transición
Nacimiento	$S \rightarrow S+1$	$aN(1-N/K)$
Muerte S	$S \rightarrow S-1$	bS
Muerte I	$I \rightarrow I-1$	$(b+d)I$
Muerte R	$R \rightarrow R-1$	bR
Recuperación	$I \rightarrow I-1; R \rightarrow R+1$	cI
Contagio	$S \rightarrow S-1; I \rightarrow I+1$	βSI

DISPERSIÓN ESPACIAL DE LA MIXOMATOSIS

Velocidad de Dispersión

Para estimar la velocidad de la dispersión de la mixomatosis utilizamos el modelo espacialmente explícito (5-7) con condiciones de borde absorbentes: las colonias en los extremos del arreglo lineal sólo pueden transmitir la enfermedad en una dirección. Para obtener la velocidad se inició una epidemia introduciendo infectados en uno de los extremos. La población total de cada colonia se fijó en la capacidad de carga con la misma proporción de recuperados en cada una. Se computaron los tiempos en los que el pico de la onda de infección pasa por una colonia dada y por otra 100 colonias separadas de la primera. La velocidad se computó como el número de distancias entre colonias recorridas (100 en este caso) dividido por el tiempo simulado empleado en recorrerlas. Estas velocidades se obtuvieron para distintos valores del parámetro de acople σ , para distintos valores iniciales de la proporción de inmunes en la población y para distintos valores de la capacidad de carga (ver Fig. 2). En todos los casos, la resistencia se consideró igual a la de conejos de laboratorio (Tabla 1).

Como se puede apreciar, la velocidad de dispersión depende linealmente del porcentaje de inmunes en la población pero no linealmente del coeficiente de interacción σ . Como es de esperar, la velocidad aumenta proporcionalmente a la densidad de susceptibles en las colonias (la cual en este caso está determinada por la capacidad de carga). Esta es una consecuencia de la utilización de la *pseudo ley de acción de masas*. A mayor densidad de susceptibles, mayores resultan las epizootias locales y, por lo tanto, mayor resulta la propagación de la enfermedad. Puesto que la capacidad de carga se tomó en el rango 50 - 80, cada colonia ocupa una superficie del orden de 1 hectárea. Por lo tanto, un arreglo lineal de 101 colonias representa una extensión de aproximadamente 10 km. Las velocidades obtenidas están en el rango 3-40 distancias entre colonias/mes, o sea, aproximadamente en el rango 300-4000 metros/mes.

Estos valores son del orden de los observados en Gran Bretaña (~500 metros/mes) (Ross & Tittensor 1986b) y Australia (en el rango 111-534 metros/mes) (Merchant et al. 2003), pero mucho menores que los observadas en los primeros brotes en Australia (5km/día) (Le Brereton 1953). La diferencia fundamental es que en los primeros dos casos el principal vector fue la pulga, mientras que en el último fue el mosquito cuya movilidad es mucho mayor (Fenner & Ross 1994), y por lo tanto, la interacción entre colonias no adyacentes podría haber resultado importante.

Dispersión Bidimensional

En este trabajo no estudiamos la dispersión de la mixomatosis en grandes áreas. En cambio, nuestro interés es mostrar que el cambio de escala $\beta \rightarrow \beta/n$ permite modelar la dispersión de la mixomatosis en superficies de tamaño n unidades de área utilizando el modelo de mezcla homogénea (1-3). Para este fin consideramos un arreglo cuadrado bidimensional de 10×10 colonias con cada una en contacto con sus ocho colonias más próximas. Los brotes epizooticos se iniciaron desde una de las esquinas y se consideraron dos condiciones de borde: absorbentes y periódicas. En las primeras, la infección no puede escapar de los límites del arreglo, mientras que con las segundas se obtiene una geometría toroidal: colonias en un borde están en contacto con las colonias del borde opuesto. El coeficiente de transmisión para cada una de las cien colonias es β . En la Figura 3 se comparan las soluciones obtenidas con el modelo espacialmente explícito (5-7), adaptado para un arreglo bidimensional, con las obtenidas con el modelo de mezcla homogénea (1-3) con coeficiente de transmisión $\beta/100$. Como puede observarse, aún para acoplamiento entre colonias adyacentes σ tan pequeño como un centésimo, las soluciones son muy similares. En particular, si los infectados se distribuyen homogéneamente en todas las colonias, ambas soluciones coinciden. Para los valores considerados, un arreglo de 100 colonias representa, aproximadamente, una extensión de entre 100 y 200 hectáreas, y una población de alrededor de 8000 conejos cuando no hay control por mixomatosis.

ESTABLECIMIENTO DE CEPAS Y CONTROL

De acuerdo al modelo (1-3) la cepa de mayor virulencia (I) no es capaz de establecerse endémicamente en una población de conejos con resistencia a la mixomatosis como la existente antes de la introducción de esta enfermedad ($R_0 < 1$ en Tabla 1). La cepa dominante es la IIIB (pues posee el mayor valor de R_0 entre las

cepas consideradas). En una población 20% más resistente, la cepa dominante pasa a ser la IIIA, mientras que R_0 resulta ligeramente mayor a uno para la cepa I (ver Tabla 2). Dada la incertidumbre en los valores de los parámetros, estos resultados deben tomarse sólo como indicativos. En particular, la forma funcional utilizada para modelar la dependencia de β con la virulencia d subestima notablemente la transmisibilidad de las cepas marginales, en particular la de la cepa I. Por otro lado, la cepa

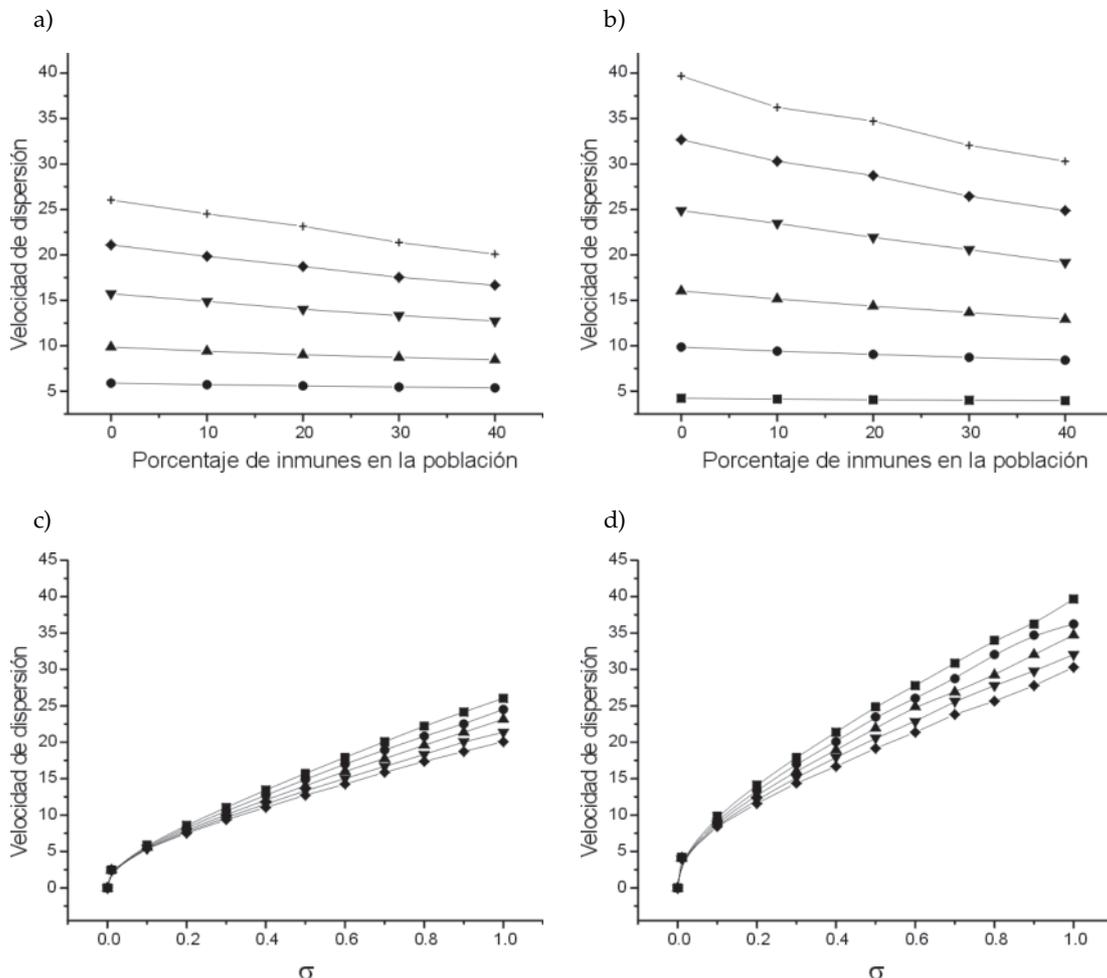


Figura 2. Velocidad de propagación de la enfermedad en distancia entre colonias por mes. Dependencia con el porcentaje de inmunes en la población para $\sigma = 0.01, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75$ y 1.0 , para dos capacidades de carga distintas $C = 50$ (panel a) y $C = 80$ (panel b). Dependencia con el parámetro de acoplamiento σ para 0, 10, 20, 30 y 40 % de inmunes en la población. $C = 50$ (panel c) y $C = 80$ (panel d).

Figure 2. Speed of disease spread (in distance between neighboring colonies per month). Dependence on host immune proportion for $\sigma = 0.01, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75$ y 1.0 . Carrying capacity $C = 50$ (panel a) and $C = 80$ (panel b). Dependence on the coupling parameter σ for immune host proportions of 0, 10, 20, 30 and 40 %. Carrying capacity $C = 50$ (panel c) and $C = 80$ (panel d).

II, de alta virulencia también, sí puede establecerse en cualquiera de los dos casos. Si bien esta cepa posee una alta tasa de mortalidad, mantiene a la población de conejos en un nivel superior al obtenido con el establecimiento de la cepa dominante (IIIB o IIIA en cada caso) que es la que produce el menor valor de N en el equilibrio. Por lo tanto, las cepas de alta virulencia, pueden producir una gran mortalidad inicial pero finalmente controlan menos la población de conejos que las cepas de virulencia intermedia. Dado que la experiencia indica que la aparición de estas cepas, luego de la introducción de cepas de alta virulencia, es casi inmediata (Hudson & Mansi 1955), podría pensarse que es indistinto utilizar uno u otro tipo de cepa para iniciar el control en una población de conejos inicialmente libre de la enfermedad. Sin embargo, esto no es así. Las soluciones determinísticas muestran que cuando se inicia la mixomatosis con una cepa de alta virulencia, la población de infectados llega

prácticamente a cero después de cada uno de los primeros brotes epizooticos. Este resultado sugiere que la probabilidad de extinción de estas cepas es mucho más alta que la de las cepas intermedias. Dado que, en general, los resultados deterministas y estocásticos pueden ser esencialmente distintos (Nåsell 1995), un tratamiento estocástico es necesario para corroborarlo. En las simulaciones numéricas consideramos mezcla homogénea sobre una población inicial de 8000 conejos con resistencia a la mixomatosis como la de conejos de laboratorio, similar a la existente antes de la introducción de la mixomatosis en las poblaciones silvestres. Este tamaño representa a una población extendida sobre un área de 100 o 200 hectáreas. La capacidad de carga por unidad de área se fija en 80. Las epizootias se simulaban con el modelo estocástico definido en la Tabla 3. Se consideraron poblaciones con resistencia a la mixomatosis como la de conejos de laboratorio y poblaciones 20% más

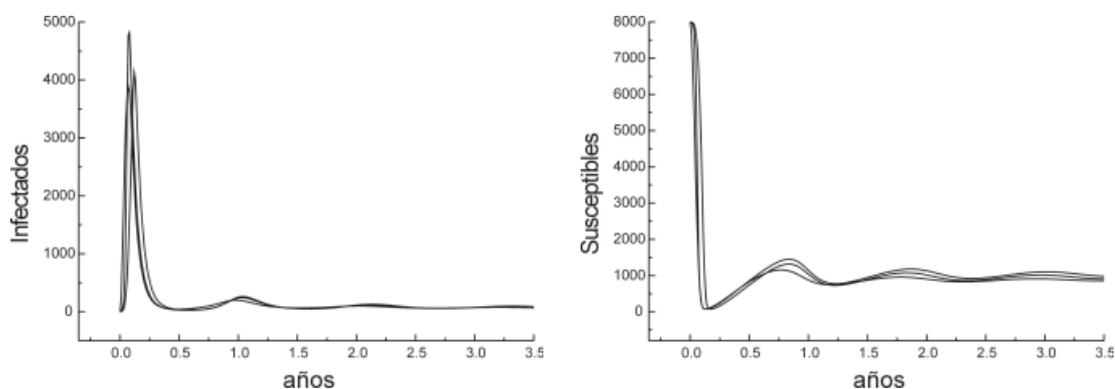


Figura 3. Comparación entre soluciones del modelo (1-3) para una población inicial de 8000 hospedadores susceptibles en las cuales se introduce un infectado ($K_{100} = 20000$ y $\beta_{100} = 0.018805$ año $^{-1}$), y las obtenidas con un arreglo bidimensional de 10×10 colonias en las que se introduce un infectado en una de ellas. La dinámica de cada colonia está gobernada por un sistema como (1-3) con $K = 200 = K_{100}/100$ y $\beta = 1.8805$ año $^{-1} = 100\beta_{100}$. Infectados de una colonia infectan a susceptibles de las ocho colonias vecinas a tasa $\sigma\beta$ (por infectado). En estas figuras se consideró $\sigma = 0.01$ y condiciones de contorno periódicas en un caso y absorbentes en otro.

Figure 3. Comparison between the solutions of model (1-3) and the solutions of an arrangement of 10×10 colonies. In the first case, one infected individual was introduced in a fully susceptible population of size 8000 ($K_{100} = 20000$ and $\beta_{100} = 0.018805$ yr $^{-1}$). In the second case, one infected individual was introduced in one colony. The dynamics in each colony is given by model (1-3) but infected individuals of a given colony infect susceptible individuals in the eight neighboring colonies at the rate $\sigma\beta$ (per infected individual). For each colony, we set $K = 200 = K_{100}/100$ and $\beta = 1.8805$ yr $^{-1} = 100\beta_{100}$. In these figures we show the results for $\sigma = 0.01$ obtained with both periodic and absorbent boundary conditions.

resistentes (Tablas 1 y 2). Simulaciones típicas para un brote iniciado con las cepas II y IIIB en una población de conejos de laboratorio se muestran en la Fig. 4. Obsérvese en particular que a diferencia de las soluciones determinísticas, las realizaciones estocásticas presentan oscilaciones sostenidas (para más detalles ver Aparicio & Solari 2001b). Para cada nivel de resistencia se consideraron tres casos correspondientes a la introducción de las cepas II, IIA ó IIIB. En todos los casos se consideró la introducción de 10 infectados en una población totalmente susceptible. Las simulaciones se terminaron inmediatamente luego de la extinción de la infección, o cuando el tiempo simulado alcanzaba el valor de 10 años. En cada caso se realizaron 1000 simulaciones y se obtuvieron las frecuencias de extinción, antes de 1 año de tiempo simulado $f(t < 1)$ y antes de 10 años $f(t < 10)$, como el número de simulaciones para las cuales se observó extinción antes de $t = 1$ (o de $t = 10$, según el caso, medidos a partir de la introducción de la infección) sobre el total de simulaciones. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4. Cuando la resistencia de la población es como la de conejos de laboratorio, cerca del 99% de las epizootias se extinguieron antes de 1 año, o sea luego del primer brote epizootico. Las frecuencias de extinción resultaron también muy altas para la cepa IIIA. Para la cepa IIIB (dominante en tal población) ninguna simulación se extinguió durante el primer año y menos del 0.2% se extinguieron antes de los 10 años siguientes a la introducción. Cuando la resistencia de la población se incrementa en 20%, la cepa dominante resulta IIIA. La frecuencia de extinción disminuye para la cepa II, con casi el 50% de las simulaciones superando los 10 años, pero aun así es mucho mayor a las obtenidas con las cepas intermedias IIIA y IIIB cuyas frecuencias de extinción antes de los 10 años es prácticamente cero. Por lo tanto la probabilidad de establecer exitosamente mixomatosis es muy superior si los brotes epizooticos se inician con cepas de virulencia intermedia. Este resultado podría explicar en parte las dificultades iniciales en el establecimiento de la mixomatosis en Australia. La forma usual de controlar poblaciones silvestres de conejo europeo consiste en la introducción de cepas de alta virulencia en algunos miembros de la población. Nuestros resultados sugieren que una estrategia más eficiente consiste en la

utilización de cepas silvestres de myxoma de virulencia intermedia. De esta forma, no solo se utiliza una cepa cercana a la que producirá el control óptimo, sino que además se maximiza la probabilidad de establecimiento.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos utilizado modelos determinísticos y estocásticos para estudiar aspectos de la dinámica y dispersión de la mixomatosis. De esta forma presentamos un panorama cualitativo del efecto de esta enfermedad en las poblaciones silvestres del conejo europeo. Para el caso de la mixomatosis un modelado mediante la *ley de pseudo acción de masas* parece adecuado ya que la enfermedad prácticamente no se transmite por contactos directos sino por vectores. El coeficiente de transmisión por unidad de área (β) es un parámetro de ajuste del modelo. Es importante remarcar que cuando se consideran n unidades de área este valor debe escalarse con la inversa del número de unidades de área consideradas. De esta forma, nuestra expresión para el número reproductivo básico (expresión 4) no depende de la población total pues la capacidad de carga C

Tabla 4. Frecuencias de extinción de la población infecciosa antes de 1 y 10 años de tiempo simulado ($f(t < 1)$ y $f(t < 10)$ respectivamente) para epizootias iniciadas con cepas II, IIIA y IIIB. a) Resistencia a la mixomatosis como la de conejos de laboratorio; b) Población hospedadora 20% más resistente.

Table 4. Frequencies of extinction of the infected population before 1 and 10 ten years of simulated time ($f(t < 1)$ y $f(t < 10)$ respectively). a) Host population as resistant to myxomatosis as laboratory rabbits; b) Host population 20% more resistant than laboratory rabbits. In all cases we started epidemics with strains II, IIIA, and IIIB.

Cepa	II	IIIA	IIIB
a)			
$f(t \leq 1)$	98.8%	86.3%	0%
$f(t \leq 10)$	100%	96.5%	0%
b)			
$f(t \leq 1)$	44.2%	0%	0%
$f(t \leq 10)$	51.9%	0.13%	0%

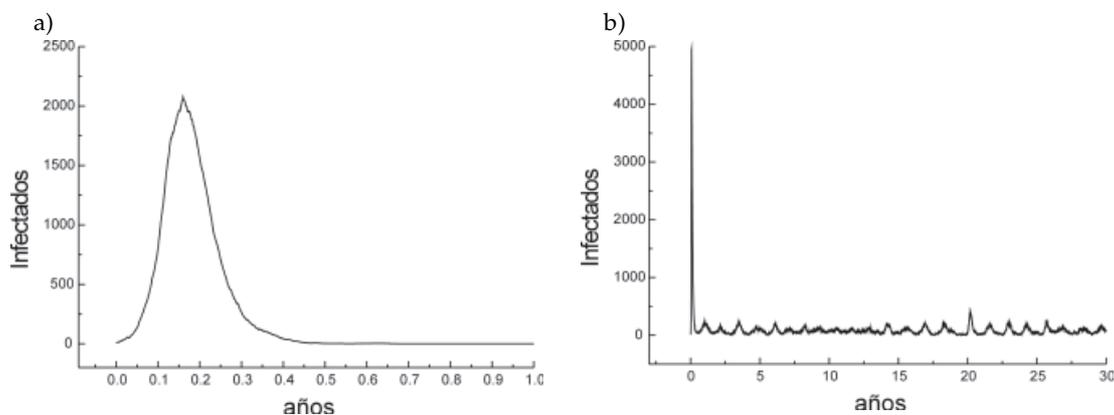


Figura 4. Simulaciones estocásticas típicas (definidas en la Tabla 3) de un modelo con mezcla homogénea y una población inicial de 8000 hospedadores todos susceptibles. a) Extinción de la población infectada con la cepa II luego del primer brote epizootico; b) Establecimiento y control por medio de una cepa de virulencia intermedia (IIIB).

Figure 4. Stochastic simulations (defined in Table 3) of an epizootic in an initially fully susceptible population of size 8000. a) Fast disease extinction when the epizootic is initiated with a strain of virulence II; b) Establishment and control when the epizootic is produced by a strain of intermediate virulence (IIIB).

varia proporcionalmente con el área, mientras que β lo hace en forma inversamente proporcional de tal forma que el producto βC permanece constante. Los valores de β utilizados en este trabajo se obtuvieron con la fórmula propuesta por Massad (1987), ya que captura adecuadamente las diferencias en transmisibilidad de las distintas cepas. Sin embargo es importante destacar que estos valores presentan una gran dispersión y que, en particular, la fórmula utilizada subestima los valores de transmisibilidad para las cepas marginales.

Las simulaciones de modelos espacialmente explícitos en un arreglo bidimensional muestran que la aproximación de mezcla homogénea puede extenderse sobre áreas suficientemente grandes como para considerar poblaciones del orden de 8000 hospedadores. Estos modelos son versiones discretas de los modelos usuales de reacción-difusión, pero que no consideran variables espaciales.

Pocos trabajos de modelado de la mixomatosis han sido publicados hasta la fecha, y

hasta donde sabemos, ninguno enfocado en la dispersión espacial y el establecimiento de cepas como el presente trabajo. En general, los trabajos previos consideran la mixomatosis como un ejemplo de coevolución en donde se selecciona una cepa de parásitos de virulencia intermedia. Anderson & May (1979) presentan un modelo como el (1-3). Aunque consideran tasas de natalidad constantes, las soluciones son cualitativamente similares a las nuestras. Posteriormente (May & Anderson 1983) muestran que para el caso de la mixomatosis una cepa de virulencia intermedia (IV) es la que posee mayor número reproductivo básico R_0 y por lo tanto es la que resulta seleccionada. Massad (1987) considera una tasa de transmisión variable para lograr que la cepa dominante sea de grado III, tal como observado en el campo. Dwyer et al. (1990) desarrollaron un modelo estructurado por edades para estudiar la competencia entre cepas de myxoma, mientras que Seymour (1992) utiliza un modelo que incluye explícitamente la población de vectores (pulgas en este caso) para estudiar la interacción entre virulencia y resistencia en el sistema

O. cuniculus-myxoma. A diferencia de nuestro modelo (1-3), el de Seymour presenta, para ciertos valores de los parámetros, oscilaciones sostenidas (en la forma de ciclos límite), consecuencia de la particular forma escogida para la dependencia con la densidad de la tasa de natalidad. Todos estos modelos son determinísticos y utilizan en forma directa o indirecta la pseudo ley de acción de masas para modelar la transmisión de la enfermedad, y todos ellos asumen mezcla homogénea, ignorando, por lo tanto, todo efecto espacial.

En general, la aproximación determinística es buena sólo bajo ciertas condiciones (Aparicio & Solari 2001a). Puesto que el interés fundamental en este trabajo fue el de obtener resultados cualitativos que nos ayuden a comprender mejor la dinámica de la mixomatosis, el uso de modelos determinísticos simples provee una herramienta exploratoria útil. Sin embargo, como vimos, la estocasticidad es fundamental para entender procesos como el de establecimiento de cepas. El carácter discreto de las poblaciones, así como la estocasticidad inherente de la dinámica de poblaciones, juega un rol fundamental cuando se quieren explicar resultados como la coexistencia de diferentes cepas de myxoma (Aparicio 1999), o fenómenos dinámicos (Aparicio & Solari 2001b).

Las simulaciones muestran que el establecimiento de la mixomatosis se ve notablemente influenciado por la virulencia de las cepas con las cuales se inician los brotes epizooticos. En nuestras simulaciones estocásticas las cepas de alta virulencia son de muy difícil establecimiento, mientras que las de virulencia intermedia lo hacen con alta probabilidad. Esta diferencia probablemente haya resultado magnificada por el hecho de que la formula propuesta por Massad (1987) subestima la transmisibilidad de las cepas marginales.

Nuestros resultados podrían explicar el fracaso observado en establecer endémicamente la mixomatosis en los primeros intentos australianos. Por lo tanto, una estrategia de control de poblaciones silvestres de conejos europeos, basada en la introducción de cepas de virulencia intermedia (a diferencia de la estrategia usual consistente en la inoculación de conejos con cepas de alta virulencia) debiera ser mucho más efectiva.

AGRADECIMIENTOS

A los revisores anónimos cuyos comentarios y sugerencias permitieron mejorar la versión original del manuscrito. Este trabajo fue parcialmente financiado con fondos de CONICET (NB, PIP 937/98). HGS y JPA agradecen el apoyo del CONICET.

BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON, RM & RM MAY. 1979. Population biology of infectious diseases. *Nature* **289**:361-367.
- APARICIO, JP. 1999. *Dinámica de Procesos Epidémicos*. Tesis doctoral, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- APARICIO, JP & HG SOLARI. 2001a. Population dynamics: a Poisson approximation and its relation to the Langevin process. *Physical Review Letters* **86**:4183-4186.
- APARICIO, JP & HG SOLARI. 2001b. Sustained oscillations in stochastic systems. *Mathematical Biosciences* **169**:15-25.
- APARICIO, JP; HG SOLARI & N BONINO. 2004. Competition and Coexistence in Host-Parasite Systems: The myxomatosis case. *Population Ecology* **46**:71-85.
- BONINO, N & J AMAYA. 1985. Distribución geográfica, perjuicios y control del conejo silvestre europeo *Oryctolagus cuniculus* en la República Argentina. *IDIA* **429-432**:25-50.
- BONINO, NA & R GADER. 1987. Expansión del conejo silvestre europeo (*Oryctolagus cuniculus*) en la República Argentina y perspectivas futuras. *Anales del Museo de Historia Natural* (Valparaíso, Chile) **18**:157-162.
- BONINO, N & R SORIGUER. 2004. Distribución actual y dispersión del conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*) en la provincia de Mendoza, Argentina. *Mastozoología Neotropical* **11**(2):237-241.
- LE BRERETON, JG. 1953. Initial spread of myxomatosis in Australia. *Nature* **172**:108-110.
- COWAN, DP. 1987. Aspects of the social organization of the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Ethology* **75**:197-210.
- DWYER, G; SA LEVIN & L BUTTEL. 1990. A simulation model of the population dynamics and evolution of myxomatosis. *Ecol. Monographs* **60**:423-447.
- FENNER, F. 1983. Biological control, as exemplified by smallpox eradication and myxomatosis. *Proceedings of the Royal Society* **218**:259-285.
- FENNER, F & FN RATCLIFFE. 1965. *Mixomatosis*. Cambridge University Press. London.

- FENNER, F & J ROSS. 1994. Myxomatosis. Pp. 205-240 in: HV Thompson & CM King (eds). *The European rabbit: the history and biology of a successful colonizer*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- FENNESSY, BV. 1966. The impact of wildlife species on sheep production in Australia. *Proceedings of the Australian Society of Animal Production* 6:148-156.
- FERRIÉRE, G; J CERDA & R ROACH. 1983. El conejo silvestre en Chile. *Corporación Nacional Forestal, Boletín Técnico (Chile)* 8:1-35.
- FLUX, JEC. 1965. Timing of the breeding season in the hare, *Lepus europaeus pallas* and rabbit, *Oryctolagus cuniculus*. *Mammalia* 29:557-562.
- FLUX, JEC & PJ FULLAGAR. 1983. World distribution of the rabbit *Oryctolagus cuniculus*. *Acta Zoologica Fennica* 174:75-77.
- FUENTES, ER; FM JAKSIC & JA SIMONETTI. 1983. European rabbits versus native rodents in central Chile: effects on shrub seedlings. *Oecologia* 58:411-414.
- FULLAGAR, PJ. 1981. Methods for studying the behavior of rabbits in a 33-ha enclosure at Canberra and under natural conditions at Calindary NSW. Pp. 24-254 in: K Myers & CD MacInnes (eds). *Proceedings of the World Lagomorph Conference*. Guelph, Ontario.
- GIBB, JA. 1993. Sociality, time and space in a sparse population of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Zoology* 229:581-607.
- GIBB, JA & J MORGAN WILLIAMS. 1994. The rabbit in New Zealand. Pp. 158-204 in: HV Thompson & CM King (eds). *The European rabbit: the history and biology of a successful colonizer*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- HOWARD, WE. 1958. The rabbit problem in New Zealand. *New Zealand Dept. Sci. Industrial Research Information Ser.* 16:1-47.
- HOWARD, WE. 1967. Ecological changes in New Zealand due to introduced mammals. *IUCN Publications New Series* 9:219-240.
- HUDSON, JR & N MANSI. 1955. Attenuated strains of myxomatosis virus in England. *Veterinary Record* 67:746-747.
- LEIGH, JH; DJ WIMBUSH; DH WOOD; MD HOLGATE; AV SLEE ET AL. 1987. Effects of rabbits grazing and fire in a subalpine environment. I: Herbaceous and shrubby vegetation. *Australian Journal of Botany* 35:433-464.
- LEIGH, JH; DH WOOD; MD HOLGATE; AV SLEE & MG STANGER. 1989. Effects of rabbits and kangaroo grazing on two semi-arid grassland communities in central-western New South Wales. *Australian Journal of Botany* 37:375-396.
- LINAEUS, C. 1758. *Systema naturae, regnum animale*. 10th ed. Upsala.
- LLOYD, HG. 1981. Biological observations on post-myxomatosis rabbit populations in Britain. Pp. 55-79 in: K Myers & CM McInnes (eds). *Proceedings of the World Lagomorph Conference*. Guelph, Ontario.
- MASSAD, E. 1987. Transmission rates and the evolution of pathogenicity. *Evolution* 41:1127-1130.
- MAY, RM & RM ANDERSON. 1983. Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts. *Proc. R. Soc. Lond. B* 219:281-313.
- MEAD-BRIGGS, AR & JA VAUGHAN. 1975. The differential transmissibility of myxoma virus strains of differing virulence grades by the rabbit flea *Spilopsyllus cuniculi*. *Journal of Hygiene* 75:237-247.
- MERCHANT, JC; PJ KERR; NG SIMMS; GM HOOD; RP PECH ET AL. 2003. Monitoring the spread of myxoma virus in rabbit *Oryctolagus cuniculus* populations on the southern tablelands of New South Wales, Australia. III. Release, persistence and rate of spread of an identifiable strain of myxoma virus. *Epidemiol. Infect.* 130:135-147.
- MYERS, K. 1960. *Rabbit Biology and Behavior and their Bearing on Control*. Rabbit Control Symposium. Sydney 1960, 26-33.
- MYERS, K & BS PARER. 1975. A study of the biology of the wild rabbit in climatically different regions in eastern Australia. VI. Changes in numbers and distribution related to climate and land systems in semiarid northwestern New South Wales. *Australian Wildlife Research* 2:11-32.
- NÄSELL, I. 1995. The threshold concept in deterministic and stochastic models. Pp 71-83 in: D Mollison (ed). *Epidemics Models: their structure and relation to data*. Cambridge University Press.
- PARER, I. 1977. The population ecology of the wild rabbit *Oryctolagus cuniculus* (L.) in a Mediterranean-type climate in New South Wales. *Australian Wildlife Research* 4:171-205.
- PARER, I; W SOBEY; D CONOLLY & R MORTON. 1994. Virulence of strains of myxoma virus and the resistance of wild rabbits from different locations in Australia. *Australian Journal of Zoology* 42:347-362.
- RATCLIFFE, FN; K MYERS; BV FENNESSY & JH CALABY. 1952. Myxomatosis in Australia. A step towards the biological control of the rabbit. *Nature* 170:7-11.
- RENSHAW, E. 1991. *Modelling Biological Populations in Space and Time*. Cambridge University Press, London.
- ROGER, PM; CP ARTHUR & RC SORIGUER. 1994. The rabbit in continental Europe. Pp. 22-63 in: HV Thompson & CM King (eds). *The European rabbit: the history and biology of a successful colonizer*. Oxford University Press, Oxford.
- RÖDEL, HG; A BORA; J KAISER; P KAETZKE; M KHASCHIE ET AL. 2004. Density-dependent reproduction in the European rabbit: a consequence of individual response and age-dependent reproductive

- performance. *Oikos* **104**:529-539
- ROSS, J & MF SANDERS. 1977. Innate resistance to myxomatosis in wild rabbits in England. *Journal of Hygiene* **79**:411-415.
- ROSS, J & MF SANDERS. 1984. The development of genetic resistance to myxomatosis in wild rabbits in Britain. *Journal of Hygiene* **92**:255-261.
- ROSS, J & MF SANDERS. 1987. Changes in the virulence of myxoma virus strains in Britain. *Epidemiology and Infection* **98**:113-117.
- ROSS, J & AM TITTENSOR. 1986a. Influence of myxomatosis in regulating rabbit numbers. *Mammal Review* **16**:163-168.
- ROSS, J & AM TITTENSOR. 1986b. The establishment and spread of myxomatosis and its effect on rabbit populations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **314**:599-606.
- SEYMOUR, RM. 1992. A study of the interaction of virulence, resistance, and resource limitation in a model of myxomatosis mediated by the european rabbit flea *Spilopsylus cuniculi* (Dale). *Ecol. Modelling* **60**:281-308.
- WHEELER, SH & DR KING. 1985. The European rabbit in south-western Australia. III. Survival. *Australian Wildlife Research* **12**:213-226.
- WILLIAMS, CK; I PARER; BJ COMAN; J BURLEY & ML BRAYSHER. 1995. *Managing vertebrate pests: Rabbits*. Bureau of Resource Sciences/CSIRO Division of Wildlife and Ecology, Australian Government Publishing Service, Canberra.

APÉNDICE

Estimación de los Parámetros.

La tasa de natalidad a bajas densidades se determinó de tal forma que el crecimiento exponencial obtenido con $K=\infty$ en ausencia de mixomatosis se ajustara al obtenido con un modelo estructurado por edades (Aparicio et al. 2004) cuya tasa de natalidad se estimó a partir de las observaciones de tasas de preñez (Flux 1965). El valor obtenido fue $a = 3 / \text{año}$.

Un límite inferior para la tasa diaria de mortalidad fue estimado en $0.004 / \text{día} = 1.5 / \text{año}$ (Wheeler & King 1985). Nosotros consideramos un valor ligeramente superior en este trabajo de $b = 1.8 / \text{año}$.

En ausencia de mixomatosis, la densidad poblacional (N) varía de acuerdo a

$$\frac{dN}{dt} = aN\left(1 - \frac{N}{K}\right) - bN$$

El valor de equilibrio, o capacidad de carga, resulta entonces $C = K(1-b/a)$. En este trabajo consideramos dos posibles valores de la capacidad de carga: $C = 50$ y $C = 80$, de donde se obtuvieron los correspondientes valores de K (125 y 200 respectivamente).

Conocidos los porcentajes de sobrevivencia de conejos infectados con la cepa j (k_j) las tasas de supervivencia se estiman como $c_j = k_j d_j / (100 - k_j)$ (Aparicio et al. 2004) donde la mortalidad d_j es la inversa del tiempo de sobrevivencia de los conejos infectados que mueren por causa de la infección. Estos valores, así como las tasas de supervivencia (k_j) se conocen para conejos de laboratorio y para todas las cepas de myxoma (ver por ej. Fenner 1983).

En este trabajo hemos considerado también poblaciones con resistencia 20% mayor que la de conejos de laboratorio. Consideraremos que una población es 20% más resistente si el tiempo de sobrevivencia se incrementa en 20% para todas las cepas. Esta es una hipótesis simplificada que hacemos a falta de datos más precisos pero que concuerda bien con las observaciones (ver Parer et al. 1994). Las correspondientes tasas de recuperación se obtuvieron asumiendo una disminución del 20% en los casos de mortalidad ($CM = 1 - k$, ver también Aparicio et al. 2004) y utilizando luego la relación $c_j = k_j d_j / (100 - k_j)$. Los valores de los parámetros correspondientes a conejos de laboratorio y conejos '20%' más resistentes se presentan en las tablas 1 y 2.

Para el coeficiente de transmisión se utilizó la forma funcional $\beta = a_1 \text{sech}^2(a_2 d + a_3)$ con $a_2 = 42.788 \text{ día}$ y $a_3 = -1.875$ (Massad 1987). El coeficiente a_1 permite ajustar el valor máximo de β que se obtiene para $d = (1/24.8) \text{ día}^{-1}$, y que se tomó de forma tal que en el equilibrio endémico la población de hospedadores (20% más resistentes que conejos de laboratorio) sea un 20% de la población del caso libre de mixomatosis. El valor de a_1 así obtenido depende de la densidad de hospedadores susceptibles (o sea depende de la capacidad de carga C). Nosotros consideramos el caso $C = 80$, resultando $a_1 = 1.97978 / \text{año}$.