

Modelación matemática de la epidemia

G. Cruz-Pacheco¹, L. Esteva², A.A. Minzoni¹, P. Panayotaros¹, N.F. Smyth³

¹ IIMAS, FENOMECC. Universidad Nacional Autónoma de México

² Facultad de Ciencias, FENOMECC. Universidad Nacional Autónoma de México

³ School of mathematics and Maxwell Institute, University of Edinburgh

Introducción

El propósito de este capítulo es describir con suficiente detalle, para que el lector interesado pueda usar estas ideas, los modelos que se usaron y que se están usando en la UNAM para entender y predecir la evolución de la epidemia y sus rebotes. Se hace énfasis en las hipótesis de biología y epidemiología en las que se basan los modelos. Se discute en detalle su ajuste a datos irregulares al principio de la fase de crecimiento exponencial de la incidencia, con el propósito de predecir la duración del brote y su prevalencia. También, se examina el ajuste a posteriori del modelo para entender el efecto de las medidas de control sanitario.

Utilizando la experiencia en virus similares, se generan diferentes escenarios teóricos para los rebotes en términos de posibles pérdidas de inmunidad después de algunos meses del posible aumento en la duración de la infección que se prolonga en los meses fríos. Con las mismas ideas se examinan diferentes escenarios de inmunidad cruzada, excluyendo en base a la experiencia clínica con virus similares, el escenario de súper infección.

La segunda sección se dedica al estudio de los efectos espaciales en la zona del Distrito Federal. Uno de los modelos más simples que ha sido exitoso en otros contextos epidemiológicos, es el de suponer difusión pasiva de los individuos en el área en que se desarrolla la epidemia. Usando estimaciones observacionales basadas en la experiencia común (faltan estudios geográficos sistemáticos sobre estas situaciones) se obtienen cotas para el tiempo de homogenización de la epidemia y para las tasas de contagio efectivas al

aplicar medidas parciales de aislamiento. También se estima la proporción de susceptibles que es necesario vacunar y se examina la viabilidad de vacunar con una tasa diaria de susceptibles que transitan por lugares de gran concurrencia. En la tercera sección se presenta un modelo discreto para una población pequeña que no es modelable con modelos continuos de las secciones anteriores.

Queda como un problema abierto y muy importante el de entender cuantitativamente la homogeneización de los modelos discretos para poderlos aproximar por modelos continuos.

Modelos básicos sin dependencia espacial

El brote de Marzo-Junio

El entender matemáticamente la evolución de las epidemias ha ocupado a los estudiosos de las ecuaciones diferenciales desde el siglo XVIII. A este respecto, el primer resultado conocido en epidemiología matemática se debe a D. Bernoulli [1], y consiste en la defensa de la práctica de la inoculación en contra de la viruela. Sin embargo, los fundamentos del enfoque matemático a la epidemiología basado en modelos compartamentales se dieron hasta siglo XX, gracias a los trabajos de W.O. Kermack y A.G. McKendrick [2] y de Sir R. A. Ross [3]. Es particularmente interesante el trabajo de Ross en malaria, ya que obtuvo el Premio Nobel en medicina por el descubrimiento de que la malaria se transmite a través de la picadura de la hembra del mosquito Anopheles. Además, Ross formuló un modelo para demostrar que los brotes de malaria pueden ser evitados si la población de mosquitos se reduce por debajo de un nivel crítico. Estudios de campo comprobaron sus conclusiones, las cuales fueron usadas para el control de la malaria en varias regiones. Modelos matemáticos posteriores al de Ross se han utilizado exitosamente para explicar la evolución de varias epidemias, así como diseñar estrategias de control de una enfermedad.

El modelo de Kermack y McKendrick y sus variantes son los que hemos usado y estamos usando para entender la evolución de la epidemia del AH1N1 en la zona del Distrito Federal.

La primera suposición es que las poblaciones de infectados $I(t)$ y de susceptibles $S(t)$ varían en el tiempo de manera homogénea en toda el área de interés. Desde luego esto sucede

cuando la epidemia se ha homogenizado en la zona. En el brote de Marzo-Junio del 2009 en el D.F. no hubo evidencia de zonificación y por esto resultó adecuado usar un modelo sin dependencia geográfica. En la siguiente sección explicaremos por qué este efecto se da en el D.F. en base a un modelo más detallado que incluye movilidad especial de la población.

Para formular el modelo recordamos que de la biología básica se sabe que la infección dura un número de días que se determina en base a las observaciones clínicas y resultados experimentales para virus parecidos.

De aquí que la tasa de decaimiento α de una población infectada es el recíproco de la duración de la infección, que en el brote Marzo-Junio del 2009 fue de alrededor de 3 días, dando una estimación de $\alpha=0.333$. Por otra parte, dado que el mecanismo de transmisión de la enfermedad es por contagios de individuos infectados a susceptibles, lo que debe de determinarse experimental u observacionalmente es la tasa r a la que dichos contagios ocurren.

Bajo estas hipótesis la población de infectados crece proporcionalmente a la tasa r de contagio y decrece con la tasa de duración de la infección. Tenemos así que

$$\frac{dI(t)}{dt} = rSI - \alpha I$$

Por otra parte los susceptibles se infectan y entonces la población de susceptibles decrece como

$$\frac{dS}{dt} = -rSI$$

Los removidos $R(t)$ del sistema infeccioso susceptibles satisfacen

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I$$

de suerte tal que la población total $N=I(t)+S(t)+R(t)$ permanece constante. El hecho de que la población total permanezca constante en el tiempo es una buena aproximación para brotes epidémicos que duran sólo unos meses.

En los estudios retrospectivos [4], el modelo se ajusta de manera global a toda la curva observacional de prevalencia. En este proceso no solo se estima el parámetro r , sino que también el tiempo de inicio de la epidemia, así como la condición inicial que reproduce mejor la evolución.

Por otra parte, nuestro interés fue el de generar predicciones para la máxima prevalencia, y la duración de la epidemia usando los datos iniciales de la curva de incidencia que es la gráfica de $\frac{dI}{dt}$ con respecto al tiempo, la cual nos da el número de casos nuevos por día, que usualmente es el dato reportado por los sistemas de monitoreo epidemiológico.

En base a estos datos, al inicio de la epidemia estimamos el parámetro r observando que la cantidad de infectados satisface al comienzo de la epidemia la ecuación lineal

$$\frac{dI}{dt} = (rN - \alpha)I$$

con condiciones iniciales $I(t_0) = PN$ donde t_0 es el tiempo en el cual la epidemia inicia, P es la proporción de infectados al inicio de la epidemia y N es la población total.

La solución de la ecuación anterior es

$$I(t) = NP e^{(rN - \alpha)t}$$

Por otra parte los datos de la curva de incidencia solo se refieren a los casos que presentaron síntomas. Estos son sólo una proporción β de los infectados. De esta forma la curva de incidencia teórica está dada por

$$\beta I'(t) = \beta PN (rN - \alpha) e^{(rN - \alpha)t},$$

la cual se ajusta por mínimos cuadrados a los datos observacionales.

Este ajuste da un valor $rN = 0.57$ y un valor de 25 para $\beta PN (rN - \alpha)$. Como los valores de rN y α son conocidos debemos de usar un estimado para PN que es la proporción de infectados al inicio de la epidemia. El ajuste a posteriori de este modelo para otras influencias muestra que el modelo ajusta el comienzo de la epidemia cuando uno de cada 10^4 individuos de la población está infectado. En este caso suponemos que esto sucede y nos da un valor de $\beta = 1,2 \cdot 10^3$ que nos dice que el modelo y los datos son consistentes si uno de cada 730 individuos infectados es confirmado. La validez de estas suposiciones iniciales se comprueban a lo largo de la evolución del brote al verificar que se mantiene el mismo escalamiento supuesto inicialmente.

Las ecuaciones se resuelven numéricamente y los resultados de las simulaciones usando diferentes tasas de contacto se ilustran en la Figura 1. Así, la curva (a) muestra la evolución de la de prevalencia (proporción infectada como función del tiempo) cuando no se aplica

ningún control sanitario. Para estudiar el efecto de las medidas de control, observamos que el único parámetro que puede modificarse por las medidas sanitarias es la tasa de contacto r . A la fecha no existe una forma de calcular, a partir de primeros principios, el cambio de r por efecto del aislamiento. A pesar de esto es posible generar varios escenarios de evolución que dependen del número r que resulta de la aplicación de las medidas de control. Una primera idea de este efecto se reporta en [5]. En la curva (b) se observa la evolución de la epidemia al reducirse la tasa de contacto el 23 de Abril de 0.57 a 0.44 como consecuencia de las medidas sanitarias. Observamos que la evolución de la epidemia cambia de manera notable disminuyendo la máxima prevalencia y alargando su duración sustancialmente. Por último, la curva (c) muestra la evolución cuando se relajan las medidas de aislamiento el 6 de mayo. Esto da una primera idea del efecto de las medidas sobre el tiempo al que ocurre la máxima prevalencia. Es necesario estimar a partir de los datos las escalas de tiempo y los tamaños de esta evolución. Esto se hace a posteriori con el modelo suponiendo una dependencia lineal del parámetro r en el tiempo como resultado de las medidas y de su relajamiento.

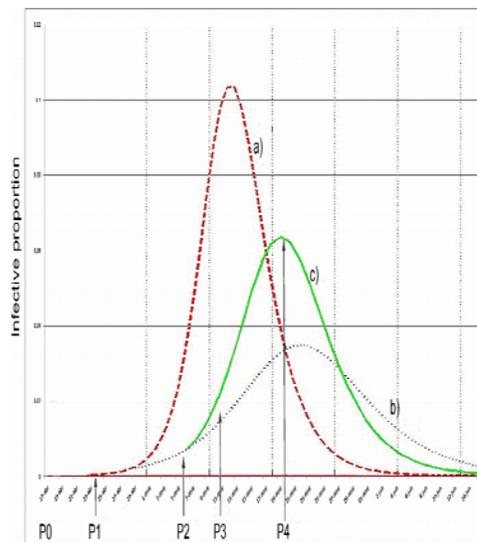


Figura 1:

En la figura 2 se muestra un ajuste del modelo a los datos de incidencias del Distrito Federal. Se encontró que la tasa de contacto disminuye de 0.57 a 0.42 entre el 27 y el 30 de Abril al aplicarse las medidas. Sin embargo no se cuentan con datos que relacionan el área cubierta por las medidas con la disminución de esta tasa. Las medidas se relajan el 6 de

Mayo de manera parcial y después del 10 completamente. En la gráfica se muestran dos posibles escenarios de recuperación de la tasa de contagio en la curva de incidencia. Los datos disponibles favorecen la hipótesis de que el tiempo de recuperación es más lento que el tiempo de reducción; dado que se ajusta a ellos la curva más baja que corresponde a una tasa final de contagio de 0.46.

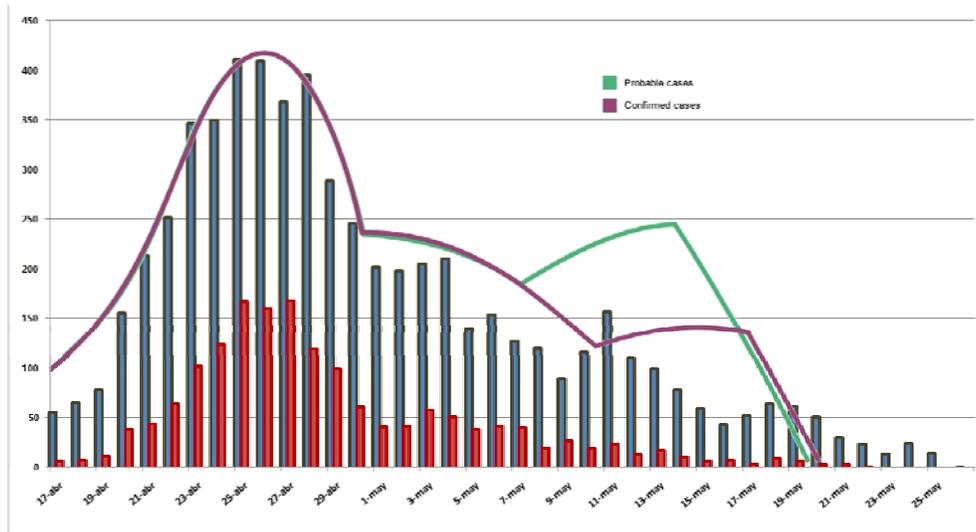


Figura 2:

El segundo brote

Es un hecho bien establecido de la biología [4] el que después de un tiempo los recuperados de la infección pierden su inmunidad y vuelven a ser susceptibles con una tasa λ . Este periodo depende de la naturaleza del virus. Por otra parte también se tiene evidencia clínica y experimental que durante el invierno (que es más húmedo y frío) el período de infección por el virus es más largo. En el caso AH1N1 no se conocen con precisión estos periodos pero es posible generar varios escenarios posibles usando parámetros apropiados para virus similares. Las ecuaciones que incluyen la posibilidad de reinfección son para la proporción $i=I/N, s=S/N, r=R/N$

$$\frac{di}{dt} = \beta N s i - \alpha i$$

$$\frac{ds}{dt} = -\beta N s i + \lambda r$$

$$\frac{dr}{dt} = \alpha i - \lambda r$$

donde la tasa λ se debe de determinar en base a la experiencia con otros virus. En las figura 3a, 3b, 3c, vemos la aparición de picos secundarios para tiempos $\lambda^{-1}=2$ meses $\lambda^{-1}=3$ meses $\lambda^{-1}=4$ meses. Nótese que esta hipótesis da un segundo pico más pequeño que el primero y predice que el virus eventualmente se hace endémico con una población de infectados permanentes dado por

$$i = \frac{1 - \frac{\alpha}{\beta N}}{1 + \frac{\alpha}{\lambda}}$$

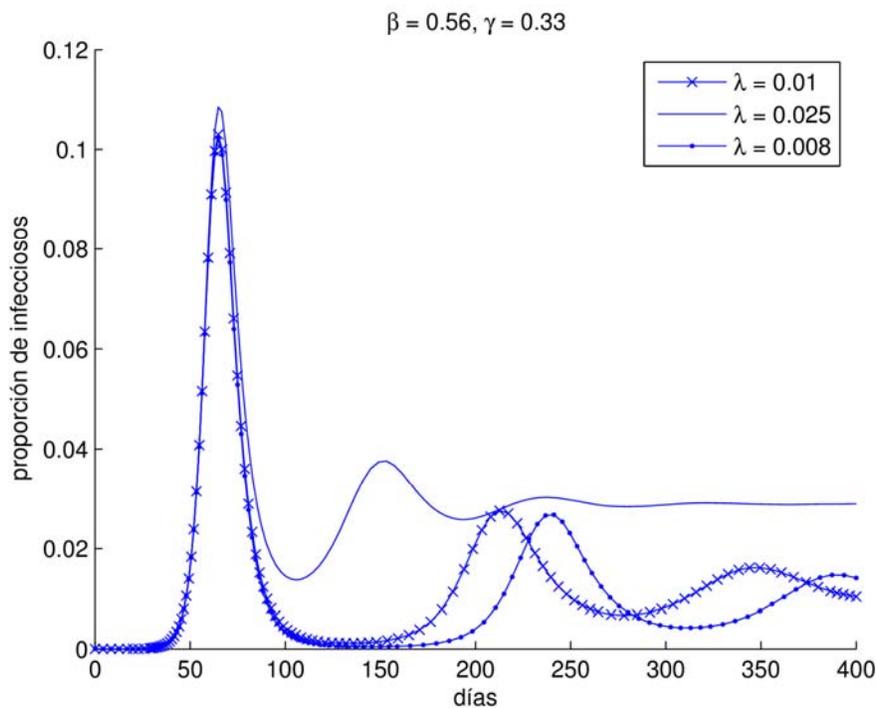


Figura 3:

Otra posible causa del rebrote es que al ser más larga la duración de la infección α decrece. En el primer brote se calculó un periodo infeccioso, α^{-1} , igual a tres días. Si suponemos que el periodo infeccioso se incrementa a 5 días a principios de noviembre, que es cuando habitualmente se dan fuertes gradientes de temperatura entre el día y la noche en el D.F,

vemos un rebrote sustancial dado que el número de infecciones secundarias crece al crecer el periodo infeccioso. En la figura 4a se exhibe la evolución de la epidemia cuando $\alpha^{-1}=5$ días a partir de noviembre y tomando $\bar{\lambda}^{-1}=3$ meses.

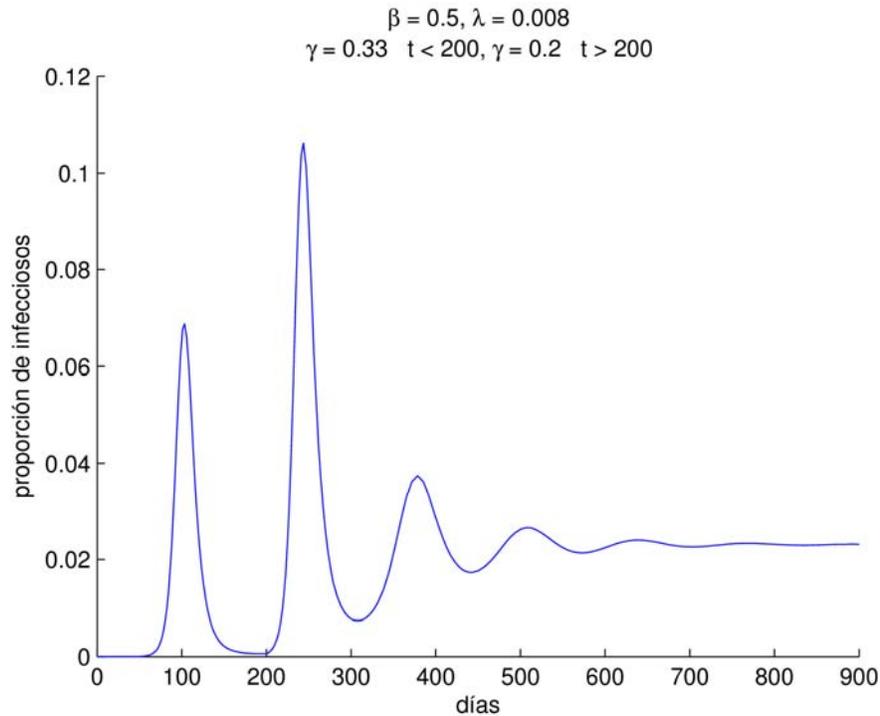


Figura 4:

Finalmente examinamos la interacción de la influenza estacional con la AH1N1. Al no haber suficientes datos de campo (en el hemisferio sur acaban de coexistir las dos modalidades) o experimentales, de nuevo presentaremos varios escenarios basados en hipótesis simples sobre esta interacción.

La experiencia clínica apunta en el sentido de que estos dos virus tienen una muy baja posibilidad de coexistir en humanos. Esto elimina la posibilidad de la superinfección; pero deja la posibilidad de efectos de inmunidad cruzada en los dos sentidos, ya sea volviendo al infectado más o menos susceptible de una segunda infección por el otro virus. Estas son las posibilidades que ahora examinamos. Para esto, las proporciones de poblaciones se denotan como: $s(t)$ para los susceptibles, $i_E(t)$ los infectados por la influenza estacional, $i_A(t)$ los infectados por AH1N1. Las variables i_{AE} y i_{EA} denotan a los infecciosos por influenza AH1N1 que se han recuperado de una infección previa por influenza estacional, y

viceversa. Finalmente r_A y r_E denotan los individuos que son removidos del sistema. En este caso el modelo es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta_A(i_A+i_{AE})s-\beta_E(i_E+i_{EA})s \\ \frac{di_A}{dt} &= \beta_A s i_A - \gamma_A i_A \\ \frac{di_E}{dt} &= \beta_E s i_E - \gamma_E i_E \\ \frac{dr_A}{dt} &= \gamma_A i_A - \sigma_A \beta_E r_A i_E \\ \frac{dr_E}{dt} &= \gamma_E i_E - \sigma_E \beta_A r_E i_A \\ \frac{di_{EA}}{dt} &= \sigma_A \beta_E r_A i_E - \lambda i_{EA} \\ \frac{di_{AE}}{dt} &= \sigma_E \beta_A r_E i_A - \lambda i_{AE}\end{aligned}$$

Los procesos de inmunidad cruzada están en los términos r_A, r_E, i_{EA}, i_{AE} , los parámetros σ_A, σ_E no son conocidos ya que no se tiene experiencia cuantitativa en esta dirección. Por esto presentaremos cinco posibles escenarios:

- i) No hay reacción cruzada ($\sigma_A = \sigma_E$).
- ii) Ambos virus confieren inmunidad cruzada ($\sigma_A < 1, \sigma_E < 1$).
- iii) El AH1N1 aumenta la susceptibilidad al virus de la influenza estacional, y este confiere inmunidad cruzada al AH1N1 ($\sigma_A > 1, \sigma_E < 1$).
- iv) La influenza estacional aumenta la susceptibilidad al AH1N1, y este confiere inmunidad cruzada al AH1N1 ($\sigma_A < 1, \sigma_E < 1$).
- v) Tanto el AH1N1 como el virus de la influenza estacional aumentan la susceptibilidad a la infección producida por el virus heterólogo ($\sigma_A > 1, \sigma_E > 1$).

En los tres primeros escenarios la influenza estacional domina y la AH1N1 no es sustancial. En la Figura 5a, se muestra el efecto más notable de interacción de las influencias, esto es,

cuando se asume que la influenza estacional aumenta la susceptibilidad al AH1N1. Por otra parte, la Figura 5b, muestra los efectos de aumento simultaneo de susceptibilidad.

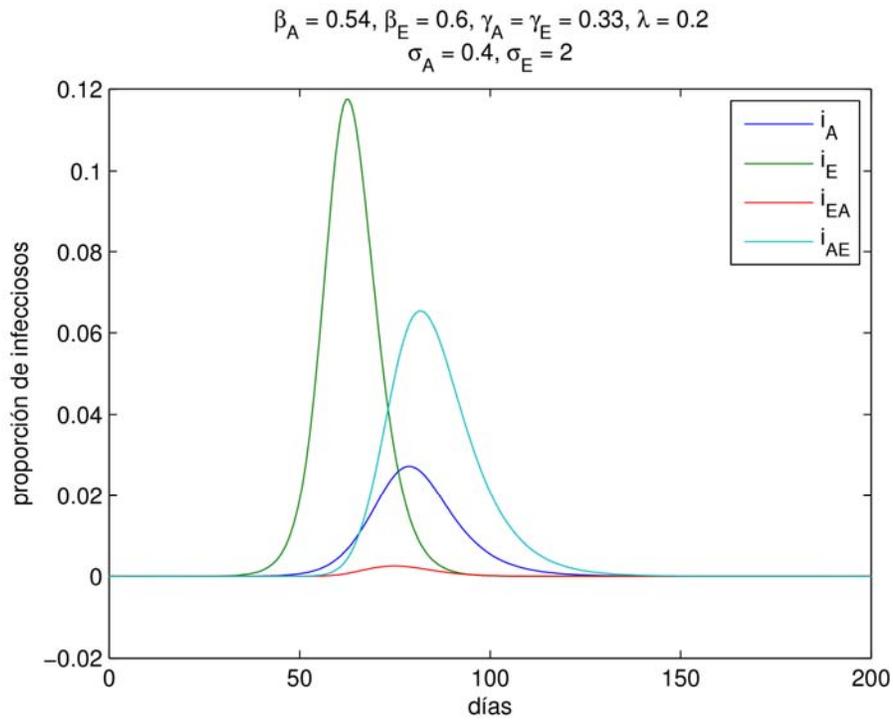


Figura 5:

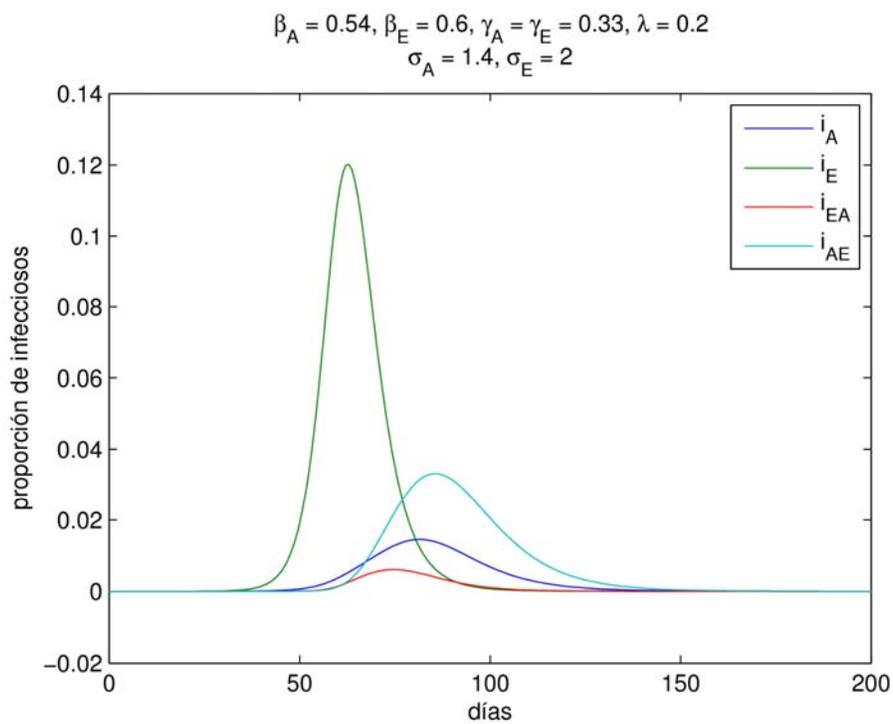


Figura 6:

Estos escenarios se calcularon suponiendo el inicio simultáneo de ambas epidemias, lo cual podría ocurrir por ejemplo a principios del invierno. Es claro que al disponerse de los datos del nuevo brote se podrá calcular un escenario más preciso.

Efectos espaciales

Desde luego las epidemias se propagan de diferente manera dependiendo de las características espaciales de la región en la que brotan. En las secciones anteriores estudiamos el caso en que las epidemias se distribuyen en forma homogénea (densidad constante de individuos infectados) comportándose la región bajo estudio como un todo. Sin embargo hay dos situaciones en las que los efectos espaciales deben de tomarse en cuenta. La primera es cuando la epidemia se propaga de una ciudad a otra. Aquí intervienen dos mecanismos, uno de transporte como son carreteras, líneas aéreas, etc. El otro mecanismo es de difusión debido a la movilidad de los individuos en su entorno inmediato. Cuando el tiempo de difusión es largo comparado con el tiempo que dura el virus se genera una onda que viaja. Esta onda tiene un frente de infección [4] que avanza con una velocidad que es proporcional a la rapidez de la difusión y a la tasa de contagio. Las vías de comunicación actúan como una guía muy efectiva para estas ondas.

La otra situación es cuando el tiempo de difusión es más corto y comparable al tiempo de duración del virus. Esta situación es relevante para el estudio del efecto de medidas de aislamiento y tratamiento locales en un área determinada.

Este tipo de modelo requiere del estudio de la evolución de las densidades I, S (número de individuos por unidad de área) de los infectados y de los susceptibles. La hipótesis central es que los individuos pueden difundirse, es decir moverse de mayor a menor concentración y ser transportados.

El balance de las densidades respectivas da las siguientes ecuaciones

$$\frac{\partial I}{\partial t}(\mathbf{x}, t) = r(\mathbf{x})S(\mathbf{x}, t)I(\mathbf{x}, t) - \alpha I(\mathbf{x}, t) + D \left(\frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \right) \quad (1)$$

$$\frac{\partial S}{\partial t}(\mathbf{x}, t) = -r(\mathbf{x})S(\mathbf{x}, t)I(\mathbf{x}, t) + D \left(\frac{\partial^2 S}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 S}{\partial y^2} \right).$$

Estas se satisfacen en la región por estudiarse que denotaremos por Ω . Supondremos que el flujo a través de la frontera de la región en estudio es cero o pequeño comparado con los flujos internos.

Las condiciones iniciales son la densidad de individuos $I_0(x,0)$ infectados al tiempo inicial mientras que se supone que toda la población es susceptible, $S(x,0)=A^{-1}$ donde A es el área de la región Ω .

Nótese que el parámetro r que se supuso constante para el modelo homogéneo ahora depende de la posición y es $r(\mathbf{x})$. Esto nos permitirá estudiar el efecto de su posible reducción diferenciada en las distintas áreas.

El coeficiente D mide la capacidad de la población para difundirse. Mientras más grande es más rápido se difunden los individuos.

Cuando la población es homogénea espacialmente podemos integrar la ecuación en las variables espaciales obteniendo

$$\int_{\Omega} I(x,t)dx = ANi(t) \quad , \quad \int_{\Omega} S(x,t)dx = ANs(t)$$

donde $i(t)$ y $s(t)$ son las proporciones de infectados y susceptible estudiados en la primera sección A es el área de la región Ω que se considera, y N la población total.

$$\frac{d}{dt}i(t) = \frac{N}{A} \int_{\Omega} r(x)dx i(t)s(t) - \alpha i(t) \tag{2}$$

$$\frac{d}{dt}s(t) = -\frac{N}{A} \int_{\Omega} r(x)dx i(t)s(t)$$

De la sección anterior vemos que la tasa de reproducción Nr es un promedio de las tasas de reproducción locales

$$Nr^- = N \frac{1}{A} \int_{\Omega} r(x)dx.$$

Estas ecuaciones suponen que el tiempo de homogeneización a una población constante es corto comparado con el tiempo de crecimiento de la epidemia. Veremos ahora que este es el caso.

La tasa de crecimiento Nr^- se estima en 0.46 mientras que $\alpha = 0.33$ esto nos da una escala de tiempo de $(Nr^- - \alpha)^{-1} = 10$ días para el desarrollo de la epidemia. Por otra parte podemos estimar la escala de tiempo de la difusión de la siguiente forma. Consideramos un proceso de movimiento aleatorio de los individuos que se describe por la ecuación de difusión sin términos de contagio y pérdida. La solución para la concentración si comenzamos con una condición de un solo individuo centrado en el origen de coordenadas está dada por

$$I(r,t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi Dt}} e^{-\frac{r^2}{2Dt}}$$

De aquí se sigue que la varianza del desplazamiento puede estimarse entre 4 y 10 Km. por día, así D se estima entre 16 y 100 $\text{km}^2 / \text{día}$.

Para estimar el tiempo de homogeneización nuevamente consideramos la ecuación con solo difusión. La escala de tiempo de homogeneización es el recíproco de lo que se conoce como el primer valor propio λ para el Laplaciano que simula la difusión de la epidemia de la ciudad de México. Es decir se debe resolver la ecuación

$$D(\nabla_{xx} + \nabla_{yy})v = \lambda v \quad \text{en } \Omega$$

con condición de cero flujo en la frontera para encontrar λ . La geometría de Ω que corresponde a la forma del D.F. es complicada. Sin embargo se puede encontrar una cota para este valor propio aproximado a la ciudad por un rectángulo. Si tomamos como dimensión Norte-Sur 50 km y 30 km Este-Oeste podemos estimar el primer valor propio como

$$\lambda = D\pi^2 \left(\frac{1}{(50\text{km})^2} + \frac{1}{(30\text{km})^2} \right),$$

y usando la estimación para D obtenemos que el tiempo homogeneización, λ^{-1} , toma un valor entre tres y diez días. Este resultado nos dice que la epidemia se homogeneiza espacialmente durante las etapas iniciales de su desarrollo. Por este motivo es suficiente estudiar las ecuaciones promediadas (2) suponiendo que $s(t) = s_0$ que es la proporción de susceptibles al final del brote Marzo-Junio. Para el rebrote de la epidemia estimamos $\alpha = 0.2$ como supusimos en la sección anterior. Para controlar el brote será necesario reducir la tasa de contacto $r(x)$ de tal manera que

$$s_0 \frac{N}{A} \int_{\Omega} r(x) dx \leq \alpha.$$

De esta ecuación se ve de inmediato que en caso de no reducirse la tasa de contagio, se necesita para controlar la epidemia que

$$0.46s_0 \leq 0.2,$$

para la cual se necesita que $s_0 \leq 0.43$. La única forma de reducir s_0 es vacunando. La ecuación anterior nos dice que al menos 0.57 de la población debe de vacunarse. Notemos que esta estimación es similar a la mostrada en [6] por un método similar. Ahora bien, si s_0 no puede reducirse para lograr el mismo efecto, se debe reducir entonces $r(x)$ a cero en dos terceras partes de la ciudad. Pueden usarse estrategias mixtas, vacunación parcial y aislamiento parcial para reducir con menor aislamiento el número reproductivo para el rebrote a 1.3 tal como se hizo en Abril-Mayo. Para reducir el número de contacto en una tercera parte de la ciudad se necesitaría vacunar al 40% de la población. Esto muestra que la política a seguirse depende del número reproductivo que se considere manejable y que los resultados de las políticas de aislamiento y vacunación están en una proporción inversa simple.

Pasemos ahora a considerar el efecto que puede tener el remover individuos infectados que presentan síntomas a lo largo de la epidemia. Una posibilidad es remover para tratar a individuos infectados que presenten síntomas al pasar por lugares públicos muy transitados. Las ecuaciones a resolverse son (1). Ahora las condiciones de frontera son sobre el flujo de los infectados I hacia subregiones Ω_i que están fijadas de antemano. En particular supondremos que el flujo de infectados que son removidos para el tratamiento es una proporción de la población que está en un área aledaña A_i a la zona Ω_i . En detalle tenemos que en la frontera de cada subregión Ω_i se satisface

$$D \frac{\partial I}{\partial n} = -\lambda_i \int_{A_i} I dx$$

donde n es la normal a la frontera de Ω_i . Integrando las ecuaciones obtenemos de nuevo las ecuaciones (2) pero con los términos de flujo

$$\frac{di}{dt} = \frac{N}{A} \int r(x) dx i(t) s(t) - \alpha i(t) - \sum_{j=1}^N \lambda_j \frac{A_j}{A} i(t)$$

$$\frac{ds}{dt} = - \frac{N}{A} \int r(x) dx i(t) s(t)$$

Vemos que el término de flujo nuevamente disminuye la velocidad de crecimiento. Para la presente epidemia λ_j es del orden de 10^3 ya que solo uno de cada 730 infectados presenta síntomas. Por esto el efecto directo de esta decisión sobre la epidemia no es considerable. Por otra parte si la misma idea se aplica a los susceptibles con la idea de vacunar una proporción de ellos en zonas de gran circulación las ecuaciones se modifican con un procedimiento análogo y toman la siguiente forma al inicio de la epidemia:

$$\frac{di}{dt} = \frac{N}{A} \int r(x) dx i(t) s(t) - \alpha i(t)$$

$$\frac{ds}{dt} = - \sum_{i=1}^N \lambda_i \frac{A_i}{A} s(t)$$

De aquí uno observa que la cantidad de susceptibles decae exponencialmente con una tasa

$$\sum_{i=1}^n \lambda_i \frac{A_i}{A}$$

que deberá de maximizarse en el proceso de selección de las zonas de vacunación.

Dada la rapidez del proceso de difusión una vacunación inicial por zonas no es suficiente ya que los susceptibles no vacunados se difunden muy rápidamente en las áreas vacunadas; observamos que una combinación de esta estrategia de vacunación con aislamientos parciales reduce el número reproductivo.

Finalmente estudiamos la propagación de una onda de de epidemia a través de una zona de baja difusión; por ejemplo una región desértica. Las ecuaciones son las mismas pero ahora D es pequeño lo que da un tiempo de difusión largo comparado con la escala de tiempo de 10 días que tiene la evolución de la epidemia.

Si consideramos el frente de invasión de infectados en una población de susceptibles homogénea $s=1$ la ecuación para el frente, que se analiza en [4], es

$$i_t = (Nr^- - \alpha)i + D \frac{\partial^2 i}{\partial x^2}$$

La velocidad del frente de infectados es $v = \sqrt{2D(Nr^- - \alpha)}$.

En el clima caluroso en el desierto α es grande $\alpha \sim Nr^-$, $v \sim 0$ y la onda no se propaga. Al bajar la temperatura α decrece y la onda se propaga. De esta forma un desierto que es una barrera en verano dejaría de serlo en invierno.

Los datos espaciales que se obtengan durante el rebrote, si este es monitoreado geográficamente permitirán decidir la importancia de este mecanismo en la propagación de la epidemia AH1N1.

Modelos de agentes

En la sección anterior discutimos aspectos de homogenización de una población de infectados que crece de manera coherente con una tasa determinada. Este escenario no puede usarse para las etapas iniciales cuando son muy pocos los infectados y el proceso es discreto. Una primera aproximación a este problema se enfoca en la transmisión del virus de persona a persona. La ley de evolución temporal de la epidemia consiste en reglas que determinan dependiendo de las “interacciones sociales” como el virus pasa de los ya infectados a nuevas personas.

El ingrediente más importante de esos modelos es una descripción matemática de las “interacciones sociales” que son relevantes para la propagación del virus. Por ejemplo se puede pensar que las personas se mueven dentro de una región espacial y que la probabilidad de transmisión del virus de un individuo infectado i a un individuo no infectado j el día n es proporcional al tiempo que estos individuos hayan estado “cerca” ese día (donde “cerca”, significa dentro de una distancia determinada).

Esta manera de ver la propagación de la epidemia refleja el dato biológico de que el virus se propaga por contactos físicos y otros modos que presuponen cercanía física, y es lo suficientemente general para incluir también la transmisión entre de vectores a personas.

Para modelar el grado de contacto entre personas se asignan a cada par de personas i y j un número no negativo que representa nuestra comprensión del proceso de contacto. Esta información define un *matriz de conectividad* M . La matriz M es $p \times p$, donde p es el número de las personas consideradas, y simétrica, además puede depender del tiempo. La simetría de la matriz M significa que el grado de contacto es recíproco. M puede construirse usando algunas suposiciones acerca de los contactos sociales o determinarla por procesos más detallados como el de la movilidad espacial. La dependencia de M en la variable temporal n puede usarse para modelar por ejemplo el movimiento espacial de una región a otra de algunas personas ya que una persona que viaja cambia sus contactos. La matriz M define una gráfica con p nodos, en donde dos nodos i y j son conectados si $M_{ij} > 0$. La correspondencia entre M y la gráfica nos permite ver la propagación de la infección de una manera más geométrica, i.e. como la expansión de la infección a nuevos nodos de la gráfica.

Para formular el modelo describimos el estado de cada agente $j=1, \dots, p$, el día n por el vector de variables $[\tau(j,n), z(j,n), I(j,n)]$ con valores en los vectores $[0,0,0]$, $[1,0,0]$, y $[1,1,m]$, con m un entero positivo. .

Los tres valores posibles $[0,0]$, $[1,0]$, $[1,1]$ para el par $[\tau(j,n), z(j,n)]$ representan respectivamente los estados noinfectado, infectado-noinfeccioso, e infectado-infeccioso del agente j el día n . La variable $I(j,n)$ representa es el numero de días que j ha estado infeccioso el día n . Nótese que no se puede tener $[\tau, z]=[0,1]$, eso correspondería a un estado noinfectado-infeccioso; tampoco es posible tener $I > 0$ con $z \neq 1$.

Dado el estado $[\tau(j,n), z(j,n), I(j,n)] j=1 \dots p$ de todos los agentes el día n , el modelo para la evolución temporal de la epidemia que proponemos consiste en una regla que nos da el estado de todos los agentes al día $n+1$, es decir $[\tau(j,n+1), z(j,n+1), I(j,n+1)]$.

Para definir esta regla utilizaremos los parámetros auxiliares s , y $u(j)$, $j \in G$. El parámetro s representa el número de días en que se puede transmitir la infección, y es un entero positivo. Los parámetros $u(j)$ serán números positivos nos dan el numero mínimo de contactos con personas infecciosas que son necesarios para que el individuo j pase del estado noinfectado al estado infectado. La ecuación de evolución se define ahora como:

$$\tau(j,n+1) = 0, \quad \text{si } \tau(j,n)=0 \quad \text{y} \quad \sum_{i=1}^p M_{ij} z(i,n) < u(j),$$

$$z(j,n+1) = 1, \text{ si } \tau(j,n) = 1 \quad \text{y} \quad 1 \leq I(j,n) \in \leq s,$$

$$1, \quad \text{en todos los demas casos;}$$

$$0, \quad \text{en todos los demas casos;}$$

$$I(j,n+1) = 0, \quad \text{si } \tau(j,n) = 0.$$

En la ecuación para $\tau(j,n+1)$, la suma $\sum_{i=1}^p M_{ij}z(i,n)$ representa la cantidad de contactos de

la persona j con otras personas infecciosas, y $u(j)$ representa de “umbral de infectabilidad” para la persona j . En particular la ecuación para $\tau(j,n+1)$ dice que si $\tau(j,n)=0$, i.e. j no está

infectado el día n , y además $\sum_{i=1}^p M_{ij}z(i,n)$ está por debajo del umbral $u(j)$, entonces la

persona j no se infecta el día $n+1$. En los demás casos, es decir para $\tau(j,n)=0$ con

$\sum_{i=1}^p M_{ij}z(i,n) \geq u(j)$, i.e. con la cantidad de contactos por arriba del umbral, o para $\tau(j,n)=1$,

i.e. con la persona j ya está infectada el día n , entonces $\tau(j,n+1)=1$, i.e. la persona se encontrará infectada el próximo día $n+1$.

La ecuación para $z(j,n+1)$ dice que para estar infeccioso el día $n+1$ uno primero tiene que estar infectado el día n , i.e. que $\tau(j,n)=1$, y que además $I(j,n)$ esté entre 1 y s . Esto significa que uno puede infectar solo en los días 1 hasta s después de haber sido infectado.

Veamos ahora un ejemplo para ilustrar la construcción de M , en el caso de M constante en el tiempo usando parámetros consistentes con los datos de la epidemia.

La idea es construir M (de tamaño 100 x 100 por ejemplo) como una suma, con pesos, de matrices que describen diferentes tipos de relaciones sociales. Por ejemplo considerando como primer factor la matriz TF que representa contactos entre miembros del mismo hogar y tiene una estructura diagonal en bloques, en donde cada bloque es de tamaño $k \times k$ y representa los contactos entre los miembros de un hogar de k personas. Aquí hemos usado bloques de tamaño 5 x 5 hasta 1 x 1, además todos los elementos nodiagonales de cada bloque $k \times k$ con $k > 1$ son uno, i.e. se supone que cada miembro de un hogar está en contacto con todos los demás miembros del mismo hogar. Los elementos no cero de TF se muestran en el primer cuadro de la Figura 6, donde los puntos representan los elementos

que son uno, y los ceros quedan en blanco. Suponemos una matriz TE que representa los contactos entre personas que van a la misma escuela. La mayoría de los contactos son entre miembros de los hogares de mayor tamaño que corresponden a los primeros bloques de TE de la Figura 6. Finalmente TM representa otro tipo de contactos, e.g. en el trabajo, mercados, etc. Los elementos no cero de TE y TM se muestran en el segundo y tercer cuadro de la Figura 6. Nótese que TM es no cero donde TE lo es esto se debe a que adultos y niños tienen diferentes contactos. Nótese el traslape en las familias más chicas.

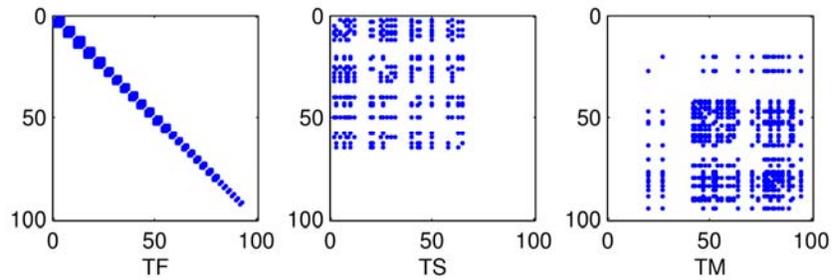


Figura 7:

La matriz M se construye como una suma pesada $M=\alpha TF+\beta TE+\gamma TM$. Esto permite estimar el efecto de cierre de escuelas tomando $\beta=0$, y mercados y trabajo haciendo $\gamma=0$. Si tomamos $\alpha=2, \beta=1.5, \gamma=1$ y el periodo infeccioso $s=3$ con un umbral $u=2$ para todos los individuos podemos estudiar la evolución de la infección en la red. La condición inicial al tiempo es $\tau(3.1)=1$ y todas las demás variables cero. El resultado se muestra en la Figura 7a

en donde indicamos el número total de infectados $Inf(n)=\sum_{j=1}^p z(j,n)$ como función del

tiempo n . Hacemos también la misma simulación cambiando el periodo infeccioso a $s=5$. El resultado se ve en la Figura 7b. Nótese que el comportamiento es análogo al del modelo homogéneo.

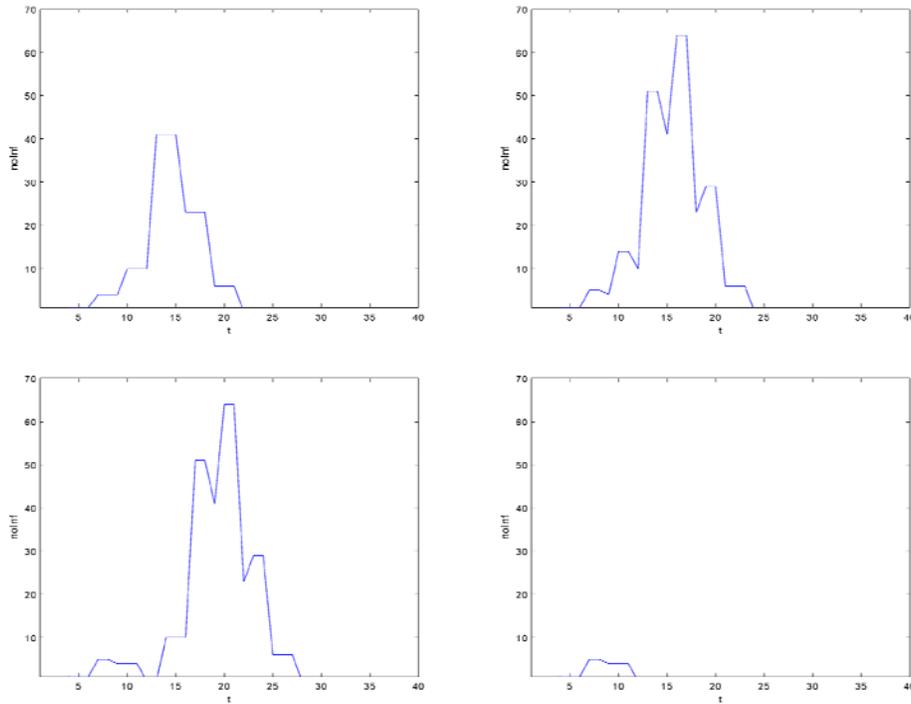


Figura 8:

Nótese que el número de infectados sigue el mismo comportamiento cualitativo que para poblaciones grandes. Sin embargo la escala de tiempo es de solo 20 días que es mucho más corta que la escala de tiempo de la epidemia desarrollada. El tiempo de duración es una función de la cantidad p de individuos y queda por entender cómo el modelo discreto empalma con el continuo cuando p es grande.

Para examinar el efecto de medidas como el cierre de escuelas consideramos como ejemplo $M=\alpha TF+\beta TE+\gamma TM$ con $\alpha=2, \gamma=1$, pero con β variable en el tiempo. En particular usamos $\beta=1.5q(n)$, donde el coeficiente $q(n)$ depende de n y es cero si la escuela está cerrada el día n y uno si la escuela está abierta el día n . Suponemos que $q(n)=1$ para todos los días n de la simulación, excepto por los días que corresponden a la medida de cierre. Si las escuelas se cierran por un número de días consecutivos podemos variar el día del inicio del cierre y la duración del cierre. Suponemos que $s=5$.

Consideramos un cierre que empieza el día 6 y dura 4 días. El resultado se muestra en la Figura 7c. Vemos que al principio la epidemia se controla pero después del fin de la medida la epidemia resurge y su perfil es parecido al de la Figura 7b. Si el cierre empieza el día 7 y

dura 4 días, el resultado es muy parecido al de la Figura 7c, es decir, el efecto de la medida es mínimo. Cambiamos ahora la duración del cierre. Consideramos que el cierre empieza el día 6 y dura 6 días. El resultado se muestra en la Figura 7d. Se ve que el pico y la duración bajan sustancialmente. Cuando el cierre empieza el día 7 y dura 6 días se obtiene una gráfica muy parecida a la figura 7b. Por lo que se ve que el retraso en un sólo día da un efecto muy grande y que hay una especie de umbral para la contención de la epidemia.

Los resultados sugieren que el cierre puede ser efectivo si se da a tiempo y tiene una duración adecuada. Después del día 7 la epidemia aparentemente se ha propagado lo suficiente para que la medida no sea efectiva. El efecto de la duración de las medidas puede también ser marcado, y parece que la duración de las medidas tiene que ser proporcional a la duración de la infectabilidad de las personas, i.e. al número s . En el caso de la Figura 7b si cambiamos a $s=3$ vemos que la epidemia no resurge después de las medidas.

Una ventaja de este tipo de formulaciones es que permite modelar la interacción social en detalle para pocos individuos y entender así las cadenas de infección. La desventaja es que se vuelve incalculable cuando p se hace del tamaño de la población de una ciudad. No existe actualmente un modelo que sea calculable en forma eficiente y simultáneamente incorpore las cadenas infecciosas.

Discusión y Conclusiones

El uso de modelos simples con parámetros estimables a partir de la evolución inicial de una epidemia permite predecir de manera confiable la duración de la epidemia y estimar la máxima prevalencia.

Un ajuste a posteriori a los datos de incidencia permite modelar el efecto de medidas de aislamiento en términos de variaciones de la tasa de contacto y obtener una primera estimación de los tiempos de respuesta a las medidas sanitarias. El proceso de repunte del brote una vez relajadas las medidas está mucho menos entendido. El mismo modelo muestra cómo el aumento del período infeccioso por efectos de gradientes de temperatura provoca un rebrote con mayor prevalencia que el brote original.

Se muestra como estudiar la interacción del brote de influenza estacional con el AH1N1 bajo la hipótesis de que un individuo no puede infectarse de los dos virus simultáneamente pero si puede infectarse sucesivamente, se encontró que...

Se estudian los efectos espaciales en una zona urbana como el Distrito Federal. Encontramos que dada la alta difusividad de la población los individuos infectados se distribuyen de manera homogénea en la ciudad muy rápidamente. Esto permite entender el efecto de medidas locales de aislamiento y vacunación obteniéndose estimaciones para las aéreas que deben de abarcar las medidas sanitarias para disminuir el número reproductivo y mantener a la epidemia en niveles manejables. Finalmente vimos cómo barreras naturales dejan de serlo al aumentar el periodo de infección y como así la de infección puede propagarse

Este tipo de modelos no puede describir la epidemia cuando en las etapas microscópicas de la evolución de la epidemia no es posible definir densidades por no tener un número suficiente de individuos infectados.

Por este motivo presentamos algunos resultados que permiten estudiar en detalle la “interacción social” de pocos individuos y como se propaga el virus como una primera aproximación para cuantificar las “cadenas de infección”. Se muestra como el efecto del cierre de escuelas y mercados. El problema científico importante es el de entender como las cadenas de infección se pueden describir en forma cuantitativa en la etapa previa a la aproximación continua y su transición al desarrollo coherente modelado en este capítulo.

Finalmente dado que estos modelos simples son muy robustos al cambio de parámetros pueden usarse de manera confiable para predecir aspectos macroscópicos de una epidemia tales como tiempo de duración y máxima prevalencia aún cuando los datos no sean muy detallados. También pueden usarse para estimar de forma cuantitativa el efecto macroscópico diferentes acciones de control sanitario.

Agradecimientos

Agradecemos a los Doctores Malaquías López Cervantes y Luis Durán por sus valiosas aportaciones clínicas y de epidemiología médica al problema. Agradecemos el apoyo técnico y computacional de Ana Cecilia Pérez Arteaga y Ramiro Chávez.

Referencias

- [1] D. Bernoulli. Essai d' une nouvelle analyse de la mortalité causé par la petite Vérole, et des avantages de l' inoculation pour la prévenir. Mém de l'Académie Royale de Science 1760, 1-45.
- [2] W. O. Kermack y A. G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Royal Soc. London 115 (1927), 700-721.
- [3] R. A. Ross. The prevention of Malaria, 2nd. ed., Murray, Londres, 1911.
- [4] J. D. Murray. Mathematical Biology. Springer Verlag, Londres, 1989.
- [5] G Cruz-Pacheco, L Duran, L Esteva, A A Minzoni, M López-Cervantes, P Panayotaros, A Ahued Ortega, I Villaseñor Ruíz. Modelling of the influenza A(H1N1)v outbreak in Mexico City, April-May 2009, with control sanitary measures. Eurosurveillance, Volume 14, Issue 26, 02 July 2009
- [6] Yang Yang, Jonathan D. Sugimoto, M. Elizabeth Halloran, Nicole E. Basta, Dennis L. Chao, Laura Matrajt, Gail Potter, Eben Kenah, Ira M. Longini Jr. The Transmissibility and Control of Pandemic Influenza A (H1N1) Virus. Science Express, Publicado en línea Septiembre 10, 2009.