

Introducción a la modelización matemática de epidemias.

Gonzalo Perera, Juan Piccini
Laboratorio de Probabilidad y Estadística
Universidad de la República, Uruguay

ABSTRACT

In this paper we present an introductory exposition of mathematical models for epidemic spread, from classical models based on deterministic differential equations to more recent stochastic evolution models.

RESUMEN.

En este trabajo presentamos, a nivel introductorio, algunos modelos matemáticos diseñados para describir la evolución de epidemias, desde modelos clásicos basados en ecuaciones diferenciales hasta modelos estocásticos de desarrollo reciente.

1 Introducción

Probablemente la mejor manera de comenzar un trabajo dirigido a presentar la modelización matemática de fenómenos epidémicos sea citar a *George Buchanan*, en su discurso "*Aids to epidemical knowledge* ", en la apertura de la sesión 1881-82 de la *Epidemiological Society of London*:

"...we want, too, help from mathematics, from chemistry and physics, from meteorology, botany and zoology..... In propose in meeting you at the commencement of our new session to speak of one or two ways in which we as epidemiologists are called upon to make application of this wider knowledge...The first idea that must

occur to anyone who hears me is the place which among all such subjects we shall gratefully assign to mathematical science " (ver Buchanan (1881), Dietz (1995)).

La aplicación de modelos matemáticos al estudio de la dinámica de enfermedades transmisibles tiene una larga historia y se remonta al menos a *Daniel Bernoulli*" (ver Bernoulli (1760)). La evaluación de la eficiencia de las estrategias de vacunación como posible agente de control de la expansión epidémica, por ejemplo, ha sido un muy fuerte estímulo para el desarrollo de tales modelos: un buen modelo matemático que sea capaz de predecir con razonable precisión la respuesta de la población afectada a una campaña de vacunación, nos brinda una herramienta muy valiosa para decidir si vacunar es la respuesta más indicada frente a la propagación de la epidemia o si otras posibles medidas de control son más apropiadas. Pero una explicación particularmente clara de los objetivos de la Modelización Matemática en Epidemiología (MME, de aquí en adelante) ha sido dada por *Denis Mollison* :

"the aim of epidemic modeling is to understand and if possible control the spread of disease . To do this, it tries to relate disease dynamics at the population level to basic properties of the host and pathogen populations and of the infection process."(ver Mollison(1995))

Debe destacarse entonces el doble propósito de la MME: proveer técnicas cuantitativas, analíticas, que colaboren a predecir y controlar la evolución de la enfermedad y, por otra parte, ayudar a entender mejor el mecanismo básico de transmisión, a comprender "cómo funciona la epidemia ", desde los procesos bioquímicos más básicos que dan lugar a la infección, a la dinámica global de la población en la que estamos estudiando el desarrollo epidémico (la que llamaremos de aquí en adelante "población objetivo", del inglés "*target population*").

Afortunadamente, más de dos siglos después de trabajos pioneros como el de Daniel Bernoulli, disponemos de muchas excelentes referencias para aproximarnos a este fascinante campo de aplicación de la Matemática. Libros cuya clasificación por disciplina de especialización va desde la Biología Molecular hasta la más pura Matemática, presentan a diversos niveles y desde distintas ópticas, modelos matemáticos para ayudar a describir y entender epidemias. Los ingredientes matemáticos que hacen aparición en tan variado menú son

suficientes para satisfacer al más goloso de los matemáticos: estabilidad de sistemas dinámicos, algoritmos numéricos, modelos probabilísticos basados en procesos puntuales o en ecuaciones diferenciales estocásticas, análisis estadístico de series temporales y de datos espaciales, ecuaciones diferenciales en derivadas parciales y muchas otras técnicas analíticas que pueden ser empleadas para describir la evolución temporal, la formación de determinados patrones en la distribución espacial de la epidemia u otros atractivos y profundos problemas que es necesario comprender y resolver.

Demos algunos números básicos para saber lo extendida está la "epidemia" de interesarse por la modelización matemática en epidemiología.

Veamos los números que arroja una búsqueda en *MathSciNet*, la base de datos de la *American Mathematical Society* para la búsqueda de libros o artículos de investigación matemática. Allí pueden encontrarse numerosas referencias a literatura en MME, bajo diversas entradas, como por ejemplo

- 704 trabajos bajo la entrada "epidemic "
- 343 trabajos bajo la entrada "diseases "
- 74 trabajos bajo la entrada "epidemiology"
- 86 trabajos bajo la entrada "HIV " (el SIDA es actualmente la epidemia de mayor volumen de trabajo a nivel de modelización)
- 54 trabajos por la entrada "epidemiological "
- 538 trabajos con código MSC de clasificación primaria o secundaria 92D30 (el criterio MSC permite clasificar los temas sobre los que trata un trabajo y 92D30 es el código correspondiente a "Epidemiología Matemática ")

Estos números son harto elocuentes y dicen a las claras que es absolutamente imposible pretender ser exhaustivo al presentar tan inmenso campo, por lo que optamos por presentar solamente un muy pequeño sector del mismo. Por otra parte, dada la naturaleza introductoria de esta exposición, no hemos supuesto en el lector un conocimiento matemático previo superior al que pueden aportar cursos introductorios de Cálculo, Ecuaciones Diferenciales o Teoría de Probabilidades. Lo que exponemos aquí, es, fundamentalmente, algunos de los modelos más clásicos y difundidos y por otro lado, de manera muy breve, algunos de los modelos más recientes en los que los autores de este texto y otros colaboradores trabajan. Agregamos a estos dos focos de nuestra presentación lo que quizás sea el mejor aporte que podemos brindar a quien

deseo sumergirse en el atrapante mundo de la MME: una detallada selección bibliográfica, que cubre una amplia gama de enfoques y etapas históricas de esta área del conocimiento.

2 Un primer- y clásico - modelo

2.1 Presentación del modelo.

Para una descripción cuantitativa de la evolución de una epidemia, comencemos por un modelo extremadamente simple. Supongamos que la población objetivo puede dividirse en tres clases : aquellos individuos sanos, pero que pueden contagiarse (los **susceptibles**), aquellos individuos ya enfermos (los **infectados**), y aquellos individuos que por diversas razones no pueden ser contagiados aunque fueran expuestos a la infección (los **inmunes**). Las letras X , Y , Z (acompañadas de diversos índices adicionales según la situación específica), serán empleadas para representar la cantidad de individuos susceptibles, infectados e inmunes en la población, respectivamente.

De este modo, llamaremos $X(a, t)$ al número de susceptibles de edad a en el tiempo t . Análogamente se definen $Y(a, t)$ y $Z(a, t)$. La cantidad total de individuos de edad a en el instante t , es $N(a, t) = X(a, t) + Y(a, t) + Z(a, t)$. Un conjunto básico de ecuaciones en derivadas parciales (EDP, de aquí en adelante), que pueden describir la dinámica es :

$$\frac{\partial X}{\partial t} + \frac{\partial X}{\partial a} = -(\lambda(t) + \mu(a)) X(a, t)$$

$$\frac{\partial Y}{\partial t} + \frac{\partial Y}{\partial a} = \lambda(t) X(a, t) - (\alpha(a) + \mu(a) + \nu(a)) Y(a, t)$$

$$\frac{\partial Z}{\partial t} + \frac{\partial Z}{\partial a} = \nu(a) Y(a, t) - \mu(a) Z(a, t)$$

Donde $\mu(a)$ es la tasa de mortalidad "natural", específica o propia de la edad a , per cápita ("natural" en el sentido de que no es debida a la enfermedad en cuestión), $\nu(a)$ es la tasa de recuperación per cápita ; $\alpha(a)$ es la tasa de mortalidad inducida por la enfermedad y $\lambda(t)$ es la "fuerza" de la infección en el tiempo t , esto es, la tasa de adquisición per cápita de la infección.

Una interpretación intuitiva de estas EDP es la siguiente :

- El número de susceptibles en un instante t dado, puede ser distinto en los distintos grupos etáreos, por lo que se toma en cuenta la tasa de variación respecto a la edad $(\frac{\partial X}{\partial a})$. Por otra parte el número de susceptibles de una edad dada puede cambiar en el tiempo según una tasa $(\frac{\partial X}{\partial t})$. El total de estas variaciones se debe a dos causas distintas: por muertes “naturales” (en el sentido antes explicitado), que afectan a una proporción μ de los susceptibles, o, por otra parte, por infección (lo que afecta a una proporción λ de los susceptibles). Obsérvese en particular que la variación total de los susceptibles es negativa.
- Los individuos infectados, por su parte, tienen como “ganancia” el aporte de aquellos susceptibles que fueron infectados (λX), y como “pérdida” aquellos que mueren (ya sea de muerte “natural”, con tasa μ , o por la infección, con tasa α), o aquellos que pasan a la clase de los inmunes, que lo hacen con una tasa ν .
- Por su parte, los inmunes pueden morir de muerte “natural”, con tasa μ o ser engrosados por aquellos infectados que se recuperaron, con tasa ν . Notemos que esto implica una hipótesis importante: El individuo que se recupera de la enfermedad permanece luego inmune.

Para completar la descripción del sistema, se necesitan condiciones de borde. Usualmente dichas condiciones se dan especificando $X(0, t), Y(0, t)$ y $Z(0, t) \forall t$, y $X(a, 0), Y(a, 0)$ y $Z(a, 0) \forall a$.

Por lo general se asume que todos los individuos nacen susceptibles, esto es, $Y(0, t) = Z(0, t) = 0 \forall t$, y $X(0, t) = B(t) =$ tasa de nacimiento de la población en el tiempo t . La segunda condición usualmente asumida es que en $t = 0$, se conocen las distribuciones etáreas de las distintas clases, es decir, $X(a, 0), Y(a, 0)$ y $Z(a, 0) \forall a$.

Veamos ahora algunas variaciones sobre este modelo básico que dan cuenta de algunas de las muchas complicaciones que pueden introducirse:

1. (a) **Períodos de latencia.**

Es muy común añadir un grupo correspondiente a aquellos individuos que si bien están infectados, todavía no son “infecciosos”, esto es, todavía no pueden contagiar a ningún susceptible. Si llamamos $H(a, t)$ al número de latentes, la ecuación

$$\frac{\partial Y}{\partial t} + \frac{\partial Y}{\partial a} = \lambda(t) X(a, t) - (\alpha(a) + \mu(a) + \nu(a)) Y(a, t)$$

es reemplazada por el par de ecuaciones :

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial t} + \frac{\partial H}{\partial a} &= \lambda X - (\sigma + \mu(a)) H(a, t) \\ \frac{\partial Y}{\partial t} + \frac{\partial Y}{\partial a} &= \sigma H - (\alpha + \mu + \nu) Y(a, t), \end{aligned}$$

donde σ es la tasa de traspaso de los individuos de la clase de los latentes hacia la de los infectados y la duración promedio del período de latencia es $\frac{1}{\sigma}$ (Las ecuaciones restantes no cambian).

(b) **Mortalidad natural.**

Buena parte de la literatura tradicional en epidemiología matemática, toma la tasa de mortalidad "natural", $\mu(a)$, como una constante μ , independiente de la edad. Esto es, se asume que cada individuo recién nacido tiene una probabilidad de sobrevivir hasta la edad a que decae exponencialmente con dicha a , y que no depende de la edad que el individuo tiene en ese momento, sólo de la edad a a la cual quiere llegar. Esta hipótesis de **supervivencia tipo II** (en la jerga de los ecologistas), puede ser aplicable a grandes rasgos en algunas poblaciones animales (y ya no tanto en animales gregarios que cuidan a los viejos y a las crías, como los elefantes y los simios, por ejemplo); pero es claramente inadecuada para el caso de poblaciones humanas, especialmente para aquellas más "desarrolladas".

Una aproximación bien distinta la da el, por ejemplo, suponer que todos sobreviven hasta una cierta edad L , y luego mueren (**supervivencia tipo I**). Así pues, para el tipo I, $\mu(a) = 0$ si $a < L$, y $\mu(a) = \infty$ si $a > L$.

Para el tipo II, $\mu(a) = \mu(\text{constante}) = \frac{1}{L}$.

(c) **Transmisión.**

La "fuerza" de la infección λ , es la tasa de adquisición per cápita de la infección, esto es, $\lambda(t) \Delta t$ representa la probabilidad de que un individuo susceptible dado pueda adquirir la infección en el in-

tervalo (pequeño) Δt . A veces λ puede deducirse a partir de datos epidemiológicos, y si no, pueden buscarse relaciones entre λ y el número de infectados. Lo más usual es suponer λ proporcional al número total de infectados, o sea, $\lambda = \beta \int_0^\infty Y(a, t) da$, donde β es el parámetro de transmisión, en el cual se combinan una multitud de factores ambientales, epidemiológicos, sociales, etc., que afectan la tasa de transmisión. β es una constante que caracteriza a la infección, y no cambiará porque haya programas de vacunación, etc. (aunque sí puede ser alterado por cambios en los hábitos de higiene, etc.). Los programas de vacunación, por ejemplo, al cambiar Y , cambiarán λ , pero no a β . Así pues, aunque λ es más fácil de medir directamente, no es intrínseco de la enfermedad como lo es β . La ecuación $\lambda = \beta \int_0^\infty Y(a, t) da$ presupone que λ no cambia con la edad, lo cual no siempre es creíble (en muchos casos, λ es mayor entre los niños y los viejos que entre el resto de las edades). Un abordaje más fino de este punto estaría dado por $\lambda(a, t) = \int_0^\infty \beta(a, a') Y(a', t) da'$, donde $\beta(a, a')$ es la probabilidad de que un infectado de edad a' contagie a un susceptible de edad a .

2.2 Estática, dinámica temporal y evolución espacial.

En un modelo como el antes expuesto puede estudiarse la **estática** y la **dinámica temporal** de la epidemia, pero no su **evolución espacial**.

Esto es, podemos conocer por ejemplo, para cada instante fijo, cómo es la distribución etárea de las distintas clases de la población. Este punto será analizado en detalle en la próxima sección.

Podríamos también averiguar qué ocurre con las distintas clases en la medida que el tiempo transcurre, averiguando en particular si a largo plazo alguna clase desaparece o si coexisten siempre todas. Esto corresponde a estudiar la dinámica temporal de la epidemia, trabajo que para este modelo no es muy complejo, pero que no presentaremos aquí en detalle por brevedad. El lector interesado puede encontrar en detalle tal tipo de análisis, por ejemplo, en los libros de Anderson and May (1982, 1991), Capasso (1993) o Isham and Medley (1996).

Finalmente un análisis más fino de la información requerirá considerar también la ubicación geográfica de los distintos individuos de la población objetivo e intentar analizar en qué direcciones la epidemia se propaga, qué lugares son los más seguros para intentar aislarse de la evolución epidémica, etc. Los aspectos espaciales, geográficos, no están en absoluto contemplados en el modelo anterior. Sin embargo, variaciones de este modelo permiten abordar

el punto sin excesivas complicaciones técnicas. En la última sección de este trabajo veremos modelos mucho más generales y especialmente adaptados a la descripción espacial de la evolución epidémica.

Pasaremos ahora a analizar en mayor detalle la estática del modelo básico antes visto.

3 Estática del modelo básico.

La idea aquí es comenzar a analizar qué sucede cuando fijamos t , y observamos cómo se comportan las tres clases en función de la edad a . Fijado t , entonces X, Y, Z solamente dependerán de a , y para simplificar escribiremos $X(a), Y(a), Z(a)$.

Suelen realizarse además habitualmente otras dos suposiciones (las cuales rara vez son explicitadas) :

- La primera es que los nacimientos y las muertes están exactamente balanceados, de modo que la población total permanece constante en un cierto valor N .
- La segunda, es que despreciamos la mortalidad asociada a la infección, esto es, asumiremos que $\alpha(a) = 0 \forall a$.

Así pues, la primera suposición, suponiendo una tasa de natalidad B , nos lleva a

$$B = \int \mu(a) N(a) da,$$

esto es, para cada edad a , $\mu(a) N(a)$ nos da la tasa de mortalidad "natural", y si "sumamos" (integramos) sobre todas las edades, nos dará la tasa total de mortalidad, que es igual a la de natalidad, por la suposición de balance entre nacimientos y muertes. Puede mostrarse que, tanto para μ del tipo I como del tipo II, tenemos que $B = \frac{N}{L}$, siendo L la esperanza o expectativa de vida.

Teniendo todo esto en cuenta, el modelo original de nuestras tres EDP, queda :

$$\begin{aligned} \frac{dX}{da} &= -(\lambda + \mu(a)) X(a) \\ \frac{dY}{da} &= \lambda X - (\nu + \mu(a)) Y(a) \\ \frac{dZ}{da} &= \nu Y - \mu(a) Z(a) \end{aligned}$$

Si sumamos las tres ecuaciones, tendremos

$$\frac{dN}{da} = -\mu(a)N(a).$$

Las condiciones de borde son

$$X(0) = N(0), Y(0) = Z(0) = 0,$$

donde $N(0) = B$ es la tasa neta de nacimientos, esto es, el número de individuos de edad 0.

Como es sabido, si llamamos

$$\exp\left(-\int_0^a \mu(u)du\right) = l(a),$$

tendremos que

$$N(a) = N(0)l(a)$$

y que

$$l(a) = \frac{N(a)}{N(0)}.$$

Esto último permite asignar un significado a $l(a)$: $l(a)$ representa la probabilidad de sobrevivir hasta la edad a , y recibe el nombre de **función de supervivencia**.

Por otra parte, de la ecuación $\frac{dX}{da} = -(\lambda + \mu(a))X(a)$ con un poco de cálculo se deduce que

$$X(a) = X(0)\exp\left(-\int_0^a \mu(u)du\right)\exp(-\lambda a),$$

y como $X(0) = N(0)$, tenemos que

$$\begin{aligned} X(a) &= N(0)\exp\left(-\int_0^a \mu(u)du\right)\exp(-\lambda a) = N(0)l(a)\exp(-\lambda a) \\ &= N(a)\exp(-\lambda a). \end{aligned}$$

Obsérvese que el cociente $\frac{X(a)}{N(a)} = \exp(-\lambda a) = z(a)$, es la proporción de la población de edad a que es susceptible.

Partiendo ahora de la ecuación $\frac{dY}{da} = \lambda X - (\nu + \mu(a))Y(a)$, con un poco más de cálculo, llegamos a que

$$Y(a) = \frac{\lambda N(0)l(a) (\exp(-\nu a) - \exp(-\lambda a))}{\lambda - \nu}.$$

De modo similar, de la ecuación $\frac{dZ}{da} = \nu Y - \mu(a)Z(a)$, obtenemos

$$Z(a) = N(0)l(a) \left[\frac{1 - (\lambda \exp(-\nu a) - \nu \exp(-\lambda a))}{\lambda - \nu} \right].$$

De esta forma, hemos visto que, una vez postulado un modelo de evolución epidémica (en términos de un sistema de EDP, en nuestro caso), podemos, mediante la resolución de varias ecuaciones diferenciales ordinarias, obtener una descripción bastante precisa de la distribución etárea de las distintas clases. Esto incluso se produce en contextos más generales, donde se recurre a modelos más sofisticados, aunque puedan ser bastante más trabajosos los cálculos a realizar. El punto crucial desde el punto de vista de las aplicaciones es si estas distribuciones etáreas previstas por el modelo se condicionan razonablemente con las observadas empíricamente en la población. El análisis de información epidemiológica empírica a los efectos de validar o refutar un determinado modelo es un tema típico de la **Estadística Epidemiológica**, campo tan desafiante e interesante como el del modelado mismo y sobre el que no abundaremos aquí, remitiendo al lector a, por ejemplo, Becker (1989).

3.1 La tasa básica reproductiva (R_0).

Pensemos ahora un caso particularmente interesante de epidemias, las **parasitosis**, enfermedades que se contagian por la vía de un parásito que se instala en un cierto huésped (pasando eventualmente por huéspedes intermedios, como ocurre en la *Hidatidosis*, que en sus diversas etapas de evolución afecta a ovejas, perros y humanos). En una parasitosis, la tasa básica reproductiva, R_0 , es, en términos informales e intuitivos el número promedio de descendientes "exitosos" (capaces de sobrevivir en su huésped y continuar propagando la parasitosis) que el parásito es intrínsecamente capaz de producir. Claramente, para que la especie del parásito no se extinga, debe ser $R_0 > 1$, de manera de ser capaz de establecerse él mismo y luego invadir, una población de huéspedes.

Más precisamente, para un microparásito, R_0 se define como el número promedio de infecciones secundarias que se producen cuando un individuo infectado es introducido en una población de huéspedes susceptibles. Cuando un microparásito tal es introducido en una población de susceptibles, la proporción de susceptibles en la población decrece. Eventualmente se alcanza un estado de equilibrio, en donde la tasa a la cual los susceptibles son infectados,

resulta balanceada por la tasa a la cual aparecen nuevos susceptibles sanos (usualmente por nacimientos, inmigración o también, en algunos casos, por pérdida de inmunidad). En dicho estado de equilibrio, cada infección, promedialmente producirá una sola infección secundaria. Esto es, en el estado de equilibrio, la tasa reproductiva efectiva, R (igual a la tasa básica, R_0 , multiplicada por el factor x^* , donde x^* es la fracción susceptible de la población total) debe ser igual a uno. Así pues, (para microparásitos) la condición de equilibrio $R = 1$, vincula a R_0 con x^* , la fracción de la población total que es susceptible en dicho estado de equilibrio por la expresión

$$R_0 x^* = 1.$$

Esta ecuación es muy importante por sus aplicaciones: R_0 es una cantidad difícil de medir directamente, mientras que x^* en cambio, puede medirse experimentalmente a partir de datos provenientes de análisis de sangre, etc., permitiendo estimar pues R_0 . Por desgracia, la ecuación $R_0 x^* = 1$, presupone la hipótesis llamada de **mixing homogéneo débil**, en la cual se asume que la tasa a la cual aparecen nuevos casos, es directamente proporcional al número total de susceptibles en el instante t , o sea, proporcional a $X_{tot}(t) = \int_0^\infty X(a, t) da$. En contraste, la hipótesis de **mixing homogéneo fuerte**, requiere que la tasa de infección dependa tanto del número total de susceptibles, como del número total de infectados, esto es, proporcional a $\beta X_{tot} Y_{tot}$, siendo $Y_{tot} = \int_0^\infty Y(a, t) da$. Naturalmente, también son posibles otras hipótesis más complejas sobre cómo se produce el proceso de contacto en la población y por lo tanto, sobre qué tipo de expresión analítica relaciona a la tasa de infección con las características poblacionales básicas.

A los efectos de ejemplificar, asumamos aquí el marco de mixing homogéneo débil y veamos qué tipo de estimaciones de R_0 podemos obtener. Nuevamente, consideraremos la situación para un tiempo fijo t y por lo tanto omitiremos el argumento t en todas las fórmulas siguientes.

Recordemos que $x^* = \left(\frac{X_{tot}}{N_{tot}} \right)_{eq}$ donde $N_{tot} = \int_0^\infty N(a) da$.

Es interesante deducir la relación analítica entre R_0 (que caracteriza a la infección de un modo fundamental, pero que usualmente no puede ser medido directamente), y λ (que es una cantidad derivada, dependiente del número de infectados, pero que puede medirse directamente), según sean las suposiciones que hagamos sobre la tasa de mortalidad "natural", $\mu(a)$.

Para supervivencia de tipo I, como $l(a) = \exp(-\int_0^a \mu(s) ds)$, tenemos que

$l(a) = 1$ si $a < L$, y $l(a) = 0$ si $a > L$; entonces, de $N(a) = N(0)l(a)$, tenemos que $N(a) = N(0)$ hasta $a = L$ y $N(a) = 0$ de L en adelante, entonces $N_{tot} = N(0) \cdot L$. Sustituyendo $X(a) = N(0)l(a) \exp(-\lambda a)$ en $X_{tot} = \int_0^{\infty} X(a) da$, tendremos $X_{tot} = \frac{N(0)(1 - \exp(-\lambda L))}{\lambda}$, entonces, para supervivencia del tipo I,

$$R_0 = \frac{N_{tot}}{X_{tot}} = \frac{\lambda L}{1 - \exp(-\lambda L)}.$$

Usualmente $\lambda L \gg 1$ (al menos en ausencia de inmunización), con lo cual

$$R_0 \cong \lambda L$$

es una buena aproximación.

Para supervivencia del tipo II, $l(a) = \exp(-\int_0^a \mu(s) ds)$, con μ constante, $\mu = \frac{1}{L}$; queda $l(a) = \exp(-\frac{a}{L})$, con lo cual $N(a) = N(0) \exp(-\frac{a}{L})$ y entonces $N_{tot} = \int_0^{\infty} N(0) \exp(-\frac{a}{L}) da = \frac{N(0)}{\mu}$, $X(a) = N(0) \exp(-\frac{a}{L}) \exp(-\lambda a)$ y por lo tanto $X_{tot} = \int_0^{\infty} N(0) \exp(-(\lambda + \mu)a) da = \frac{N(0)}{\lambda + \mu}$. En este caso entonces,

$$R_0 = \left(\frac{N_{tot}}{X_{tot}} \right)_{eq} = \frac{\lambda + \mu}{\mu} = 1 + \frac{\lambda}{\mu} = 1 + \lambda L.$$

Así, la estimación de R_0 basada en la hipótesis de supervivencia de tipo II, es típicamente mayor en una unidad que la estimación basada en la hipótesis de supervivencia de tipo I.

3.2 Edad promedio al infectarse.

Supongamos que, mediante estudios sanguíneos u otro tipo de estudios clínicos, podemos estimar empíricamente el número de susceptibles de edad a , $X(a)$. De esos susceptibles, la cantidad que adquirirá la infección entre la edad a y $a + da$ (esto es, "a la edad a "), es $\lambda X(a) da$. La edad promedio a la cual se adquiere la infección (o sea el promedio de la edad a la cual se pasa de la clase X a la clase Y), será pues

$$A = \frac{\int_0^{\infty} a \lambda X(a) da}{\int_0^{\infty} \lambda X(a) da}.$$

Si asumimos la hipótesis de supervivencia de tipo I, tenemos

$$A = \frac{1}{\lambda} \left(\frac{1 - (1 + \lambda L) \exp(-\lambda L)}{1 - \exp(-\lambda L)} \right),$$

y si $\lambda L \gg 1$, podremos aproximar

$$A \cong \frac{1}{\lambda}.$$

Si asumimos la hipótesis de supervivencia tipo II, se obtiene que

$$A = \frac{1}{\lambda + \mu}.$$

En la medida que μ sea pequeño frente a λ , $A \cong \frac{1}{\lambda}$ sigue siendo una buena aproximación.

Ahora bien, muchas veces lo que la información disponible brinda, son las proporciones de susceptibles para cada edad, $x(a)$. Promediando la incidencia de la infección sobre las fracciones de susceptibles para cada edad, podemos definir

$$\hat{A} = \frac{\int_0^{\infty} a \lambda x(a) da}{\int_0^{\infty} \lambda x(a) da}.$$

Para supervivencia tipo I, A y \hat{A} coinciden, puesto que todos los individuos sobreviven hasta la edad L . Para supervivencia del tipo II, como $x(a) = \frac{X(a)}{N(a)} = \exp(-\lambda a)$, sustituyendo en la ecuación $A = \frac{\int_0^{\infty} a \lambda X(a) da}{\int_0^{\infty} \lambda X(a) da}$, tendremos

$$\hat{A} = \frac{1}{\lambda}$$

(nótese que lo que se acaba de obtener es una igualdad y no una aproximación) y tendremos entonces que si μ es pequeño frente a λ aunque A y \hat{A} no coincidan exactamente, son valores muy próximos entre sí.

Ahora bien, ¿qué sucede cuando λ es en realidad $\lambda(a)$, depende de la edad? (lo cual es lo más frecuente). Podemos seguir integrando la ecuación $\frac{dX}{da} = -(\lambda + \mu(a))X(a)$, con lo cual la ecuación $x(a) = \frac{X(a)}{N(a)} = \exp(-\lambda a)$ cambiará por $x(a) = \exp(-\int_0^a \lambda(s) ds)$. Si sustituimos esto en el numerador de $\hat{A} = \frac{\int_0^{\infty} a \lambda x(a) da}{\int_0^{\infty} \lambda x(a) da}$, quedará

$$\hat{A} = \frac{\int_0^{\infty} a \lambda(a) \exp(-\int_0^a \lambda(s) ds) da}{\int_0^{\infty} \lambda(a) x(a) da},$$

e integrando por partes el numerador ($a = v$, $\lambda(a) \exp(-\int_0^a \lambda(s) ds) = u'$), éste queda igual a

$$-\lim_{a \rightarrow \infty} \frac{a}{\exp(\int_0^a \lambda(s) ds)} + \int_0^{\infty} \exp\left(-\int_0^a \lambda(s) ds\right) = \int_0^{\infty} \exp\left(-\int_0^a \lambda(s) ds\right)$$

(que el límite que aquí interviene sea cero, puede justificarse intuitivamente pensando que λ crece con la edad, con lo cual la integral será divergente, y el denominador crecerá más rápido que el numerador.)

De lo anterior, tendremos

$$\hat{A} \cong \frac{\int_0^{\infty} x(a) da}{\int_0^{\infty} \lambda(a)x(a) da} = \frac{1}{\langle \lambda \rangle}$$

donde $\langle \lambda \rangle$ es el valor medio de $\lambda(a)$, promediado en función de $x(a)$.

3.3 Parámetro de transmisión (β).

Más formalmente, la fuerza de la infección, λ , está relacionada con el parámetro subyacente β , el cual "captura" la etiología o comportamiento del proceso de infección. Dicha relación viene dada, en el caso más simple (esto es para el caso en que se supone λ linealmente proporcional al número total de individuos infectados), por la ecuación $\lambda = \beta \int_0^{\infty} Y(a, t) da$, la cual (para t fijo, nuevamente), queda

$$\lambda = \beta \int_0^{\infty} Y(a) da = \beta Y_{tot}.$$

A partir de la expresión explícita para $Y(a)$,

$$Y(a) = \frac{\lambda N(0) l(a) (\exp(-\nu a) - \exp(-\lambda a))}{\lambda - \nu},$$

podremos calcular el número total de infectados, Y_{tot} , una vez que se especifique la función de supervivencia $l(a)$.

Para supervivencia del tipo II, $l(a) = \exp(-\mu a)$, y la integración de $Y(a) = \frac{\lambda N(0) l(a) (\exp(-\nu a) - \exp(-\lambda a))}{\lambda - \nu}$ sobre todas las edades, nos da

$$Y_{tot} = \frac{\mu \lambda N_{tot}}{(\nu + \mu)(\lambda + \mu)}$$

(hemos utilizado aquí la ecuación $N_{tot} = \frac{N(0)}{\mu}$, para sustituir $N(0)$ por μN_{tot}). Como $\lambda = \beta Y_{tot}$ tendremos que

$$\lambda = \mu \left(\frac{\beta \cdot N_{tot}}{(\nu + \mu)} - 1 \right).$$

Si comparamos con la ecuación $R_0 = 1 + \frac{\lambda}{\mu}$ (para supervivencia tipo II), tendremos una relación explícita entre R_0 y β :

$$R_0 = \frac{\beta N_{tot}}{(\nu + \mu)},$$

como de esto surge que $\lambda = \mu(R_0 - 1)$, podemos concluir que como para que la infección se mantenga presente en la población debe ser $\lambda > 0$, la condición para que la infección persista debería ser

$$R_0 > 1.$$

Para supervivencia del tipo I, la integración de $Y(a)$ nos da

$$Y_{tot} = \left(\frac{N_{tot}}{\nu L} \right) \left[1 - \frac{\nu \exp(-\lambda L) - \lambda \exp(-\nu L)}{\nu - \lambda} \right].$$

Notemos que, si pensáramos en epidemias a escala humana (identificando, como una aproximación muy grosera, L con la expectativa de vida al nacer), mientras L es del orden de varias décadas, $\frac{1}{\nu}$ (duración de la infección), usualmente está en el orden de algunos días, o semanas, por lo que el término $\exp(-\nu L)$ es muy pequeño y puede despreciarse (excepto para aquellas infecciones de período muy largo). Como aproximación adicional, podemos despreciar λ en comparación con ν (pues $\frac{1}{\lambda}$ es típicamente de unos pocos años, como mucho). Si sustituímos la ecuación $\lambda = \beta Y_{tot}$ en expresión recién obtenida para Y_{tot} , podremos expresar λ en términos de β , obteniendo:

$$\frac{\lambda L}{1 - \exp(-\lambda L)} \cong \frac{\beta N_{tot}}{\nu}.$$

Comparando con la ecuación $R_0 = \frac{\lambda L}{1 - \exp(-\lambda L)} = \frac{N_{tot}}{X_{tot}}$, para supervivencia del tipo I, tendremos

$$R_0 \cong \frac{\beta N_{tot}}{\nu}.$$

4 Algunos modelos estocásticos más recientes.

En esta sección intentaremos introducir al lector muy brevemente en lo que es el trabajo actual de investigación del grupo del cual los autores forman parte, trabajos condensados en la obra colectiva compilada por Perera (2001). Estos modelos son modelos estocásticos, es decir modelos en los que se introducen técnicas probabilísticas y estadísticas. Una excelente, breve y clásica referencia sobre tales tipos de modelos es el libro de Bartlett (1970).

Veamos aquí muy sucintamente y de manera simplificada cómo son los modelos que estudiamos.

Si A es una región del espacio o región geográfica E donde transcurre la epidemia, llamaremos $\mu_t(A)$ a la incidencia de la epidemia en la región A en el instante t , esto es, la proporción de habitantes de A que están infectados

en ese instante. Supondremos que $\mu_t(A)$ es una variable aleatoria y modelaremos probabilísticamente su dinámica. Los modelos más clásicos de evolución espacio-temporal describen epidemias que avanzan gradualmente, suavemente, al irse contagiando poco a poco los vecinos de los individuos infectados. Esta no es en absoluto la situación de algunas epidemias actuales como el SIDA, en que un turista que se infecta durante sus vacaciones puede luego transmitir la infección a su lugar de origen, por más lejano que éste sea. En los trabajos de nuestro grupo consideramos modelos donde tales contagios remotos se producen de manera aleatoria dando a lugar a modelos bastante complejos. La ecuación de base de nuestros modelos es

$$\mu_{t+1}(A) = \int_E \Pi_t(A; x) \mu_t(dx)$$

donde Π_t es un núcleo de transición de probabilidades (aleatorio, a diferencia de los modelos llamados markovianos) y cuya interpretación es que $\Pi_t(A; x)$ representa la probabilidad de que un individuo infectado ubicado en el instante t en el punto x contagie la epidemia a algún individuo de la región A en el instante $t + 1$.

Los tecnicismos seguramente no serán de interés del lector, por lo que nos concentraremos en exponer algunos problemas que sabemos resolver en este contexto actualmente, bajo distintas hipótesis técnicas que el lector hallará detalladas en el trabajo colectivo referido:

- Ajustar, a partir de información empírica, el núcleo Π que describe la evolución epidémica.
- Estimar el foco de la epidemia (donde se originó la misma)
- Determinar áreas de seguridad, es decir lugares donde es muy poco probable que la epidemia se presente en el futuro cercano.

Como siempre ocurre en la Ciencia, son muchísimos más los problemas que aún no sabemos resolver. Ojalá este texto haya servido como invitación para compartir con el lector la aventura de descubrir su solución.

Referencias

- [1] **Anderson, R.M. and May, R.M.(eds):** *Population Biology of Infectious Diseases: Dahlem Konferenzen*, Springer-Verlag. (1982)
- [2] **Anderson, R.M. and May, R.M.:** *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford University Press.(1991)
- [3] **Anonymous :** *WHO Symposium on Quantitative Epidemiology (Abstracts only)*, Adv. Appl. Prob. 3, 193-228.(1971)
- [4] **Bailey, N.T.J.:** *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications*, second edition, Griffin, London.(1975)
- [5] **Bartlett, M.S.:** *The critical community size of measles in the United States* , J.R. Statist. Soc. A 123, 37-44.(1960)
- [6] **Bartlett, M.S.:** *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, London.(1970)
- [7] **Becker, N.G.:** *The use of mathematical models in determining vaccination policies*, Bull. Int. Statist. Inst.46,478-490.(1975)
- [8] **Becker, N.G.:** *Analysis of Infectious Disease Data*, Chapman and Hall, London. (1989)
- [9] **Bernoulli, D.:***Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causé par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir*, Mém. Math., Phys. Acad. Roy. Sci., Paris, 1-45 (1760)
- [10] **Bharucha-Reid, A.T. :** *On the stochastic theory of epidemics*. In Proceedings of the Third Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. Volume IV : Biology and Problems of Health., J. Neyman (ed.) University of California Press, Berkeley, 111-119.(1956)
- [11] **Böckh, R.:** *Statistisches Jahrbuch der Stadt Berlin, Zwölfter Jahrgang. Statistik des Jahres 1884*, P. Stankiewicz, Berlin, 30-31 (1886).
- [12] **Buchanan, G.:** *Aids to epidemiological knowledge*. Trans. Epidemiol. Soc. Lond. (New Series) 1, 1-14.(1881-82)
- [13] **Busenberg, S. and Cooke, K.:** *Vertically transmitted diseases. Models and dynamics*. Springer. (1993)
- [14] **Capasso, V.:** *Mathematical structures of epidemic systems*, SLN Biomath. 97.(1993)
- [15] **Capasso, V. and Wilson, R. :** *Analysis of a reaction-diffusion system modeling man-environment-man epidemics*, SIAM J. Appl. Math. 57 , 327-346. (1997)

- [16] Diekmann, O., Dietz, K. and Heesterbeek, J.A.P.: *The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases, Part 1. Theoretical considerations*, Math. Biosci. 107, 325-339. (1991)
- [17] Dietz, K., Heesterbeek, J.A.P. and Tudor, D.W.: *The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases, Part 2. Effects of variable HIV infectivity*, Math. Biosci. 117, 35-47. (1993)
- [18] Dietz, K.: *The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases*, Statist. Meth. Med. Res. 2, 23-41. (1993)
- [19] Dietz, K.: *Some Problems in the Theory of Infectious Diseases Transmission and Control* (in *Epidemic Models: Their Structure and Relation to Data*, edited by Denis Mollison, Publications of the Newton Institute, Cambridge University Press, 3-16. (1995))
- [20] Dublin, L.I. and Lotka, A.J.: *On the true rate of natural increase as exemplified by the population of the United States, 1920*, J. Amer. Statist. Assoc. 20, 305-339. (1925)
- [21] Eichner, M. and Hadelers, K-P.: *Deterministic models for the eradication of poliomyelitis - vaccination with the inactivated and attenuated (OPV) polio virus vaccine*, Math. Biosci. 127, 149-166. (1995)
- [22] Frauenthal, J.: *Mathematical modeling in epidemiology*, Springer. (1980)
- [23] Gabriel, J-P., Lefèvre, C. and Picard, P. (eds.): *Stochastic Processes in Epidemic Theory*, Proceedings (Lecture Notes in Biomathematics) 86, Springer-Verlag. (1990)
- [24] Gabriel, J-P., Lefèvre, C. Picard, P. and Jacquez, J. (eds.): *Modelling for Infectious Diseases*, Math. Biosci. 117, 1-300. (1993)
- [25] Gao, L. and Hethcote, H.: *Disease transmission models with density-dependent demographics*, J. Math. Biol. 30, 717-731. (1992)
- [26] Gatton, M., Hogarth, Saul, A. and Dayananda, P. : *A model for predicting the transmission rate of malaria from serological data*. J. Math. Biol. 34, 878-888. (1996)
- [27] Grenfell, B., Kleczkowski, A., Ellner, S., Bolker, B. : *Measles as a case study in nonlinear forecasting and chaos*. Phil. Trans. Royal Soc. London A 348, 515-530. (1994)
- [28] Gupta, S., Anderson, R. and May, R.: *Mathematical models and the design of public health policy - HIV and antiviral therapy*, SIAM Rev. 35, 1-16. (1993)
- [29] Hadelers, K-P., Castillo-Chavez, C. : *A core group model for disease transmission*, Math. Biosci. 128, 41-55. (1995)
- [30] Hethcote, H., Yorke, J.: *Gonorrhea transmission dynamics and control*. SLN Biomath. 56. (1984)

- [31] **Isham, V., Medley, G. (ed.):** *Models for infectious human diseases*, Cambridge UP. (1996)
- [32] **Jewell, N, Dietz, K. and Farewell, VI. (ed.):** *AIDS epidemiology*, Birkhaeuser. (1992)
- [33] **Kurtz, T.G.:** *Approximation of Population Processes*, SIAM, Philadelphia. (1981)
- [34] **Macdonald, G.:** *The analysis of equilibrium in malaria*, Trop. Diseases Bull. 49, 813-829. (1952)
- [35] **May, R.:** *Necessity and change. Deterministic chaos in ecology and evolution*. Bull. AMS 32 , 291-308. (1995)
- [36] **May, R., Nowak, M.:** *Superinfection, metapopulation dynamics, and the evolution of diversity* J. Theor. Biol. 170 , 95-114.(1994)
- [37] **McLean, A., Nowak, M.:** *Models of interactions between HIV and other pathogens*. J. Theor. Biol. 155 (1992), 69-86 [4373].(1992)
- [38] **Mead, R.A.:** *A short discourse concerning pestilential contagion, and the methods to be used to prevent it*, second edition, George Grierson, Dublin.(1721)
- [39] **Mollison, D., Scalia-Tomba, G. and Jacquez, J. (eds.):** *Spread of Epidemics: Stochastic Modelling and Data Analysis*, Math. Biosci. 107, 149-562.(1991)
- [40] **Müller, J.:** *Optimal vaccination strategies -for whom?* Math. Biosci. 139, 133-154.(1997)
- [41] **Neyman, J. and Scott, E.L.:** *A Stochastic model of epidemics*, In Stochastic Models in Medicine and Biology, J. Gurland (ed.), University of Wisconsin Press, Madison, 45-83. (1964)
- [42] **Perera, G. (ed.):** *Spatial stochastic models and statistical inference for epidemic spread*. Publicaciones del Laboratorio de Probabilidad y Estadística, Serie A, 01/00.(2001)
- [43] **Tuckwell, H. C., Wan, F.Y.M.:** *First passage time to detection in stochastic population dynamical models for HIV-1*, Appl.Math.Lett. 13, N° 5, 79-83. (2000)
- [44] **Smith, C.E.G.:** *Factors in the transmission of virus infections from animals to man*, Scientific Basis of Medicine. Ann. Rev., 125-150. (1964)
- [45] **Van Herwaarden, O., Grasman, J.:** *Stochastic epidemics - major outbreaks and the duration of the endemic period*, J. Math. Biol. 33; 581-601.(1995)
- [46] **Westfall, R.S.:** *The Life of Isaac Newton*, Cambridge University Press, Cambridge. (1993)
- [47] **Winslow, C-E.A.:** *The Conquest of Epidemic Disease: a Chapter in the History of Ideas*, University of Wisconsin Press, Madison. (1980)