

Notas de Modelación Epidemiológica

Lucho Cervantes Jorge Luis

28 de mayo de 2024

1. Introducción

Epidemiología: Estudio de una población respecto a su estado de salud. Para esto se definen clases epidemiológicas. La unión de estas clases es resulta en la población.

Estado de salud: Según la OMS, estado de bienestar fisiológico, psicológico y social.

Se tiene un enfoque en enfermedades causadas por patógenos como virus, bacterias, hongos, priones, etc. **Herramientas matemáticas:**

1. Estadística

- Muestreo: cuando el tamaño de muestra es suficientemente grande para hacer buenas predicciones.
- Inferencias:
 - * bayesianas
 - * frecuentistas

2. **Azar:** si los datos no son suficientes se puede hacer una aproximación y/o ajuste de datos aleatorios o con una distribución que corresponda con las observaciones. Esto implica cierto grado de incertidumbre (Procesos estocásticos).

3. **Aproximaciones de campo medio:** a partir de estas se aplican las ecuaciones diferenciales de la forma:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha SI + f(S, I; \dots)$$

donde el término SI es no lineal y en general es el que mide cómo interaccionan los individuos de una clase epidemiológica con los de otra.

En este caso S es la población susceptible o (saludable) e I es la población infectada. En este tipo de modelos se hace la *hipótesis de la buena mezcla*, i.e. que todos los individuos de S tienen la misma probabilidad de infectarse al contactar un elemento de I . Esto no es necesariamente cierto.

4. **Redes:** se utilizan para tomar en cuenta las inhomogeneidades que pueden presentar las poblaciones mediante pesos de las conexiones de sus nodos.

5. **Herramientas computacionales:**

- Autómatas celulares: abarca la espacialidad y el comportamiento local de los individuos.
- Modelos multi agentes: abarca el comportamiento (Problema de la racionalidad acotada).

Enfermedades

1. Infecciosas (patógenos)

- comunicables: se transmiten de persona a persona por contacto directo
- Transmisibles: se transmiten de persona a persona, pero puede ser por vía aérea, por comida infectada, el agua. También enfermedades vectoriales (una persona infecta algún vector, como el mosquito en el dengue, y este a su vez infecta a otra persona) y enfermedades verticales (las que se heredan).

2. **Sistémicas:** Como la diabetes.

Términología que se utiliza respecto al **estado de la enfermedad**.

1. **Expuesto:** contacto efectivo con un infectado.
2. **Infectado:** Si el patógeno se establece en el cuerpo de alguien expuesto.
3. **Infeccioso:** infectado que puede contagiar.
4. **Latente:** infectado que no puede contagiar, al menos, por un tiempo (tiempo de latencia).
5. **Incubación:** Periodo entre la exposición y la infección.
6. **Prevalencia:** Número de infectados en un tiempo específico.
7. **Incidencia:** Número de infectados en un intervalo de tiempo.
8. **Fatalidad:** Número de muertos por la enfermedad respecto al número de infectados.
9. **Mortalidad:** Número de muertos por la enfermedad respecto a la población total.

2. Modelo de Kermack-McKendrick (SIR)

Considera enfermedades que se transmiten por contacto, periodo de incubación pequeño, tasa de mortalidad baja, tasa de contagio "alta", duración corta y que genera inmunidad.

Se considera la parte de la población susceptible, S , la parte infectada, I y la parte removida, R , (muertos y recuperados que adquieren inmunidad permanente). Modela, por ejemplo, la varicela y el sarampión de manera aproximada.

Hipótesis:

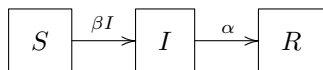
- No hay efectos demográficos debido a la escala de tiempo de la enfermedad (No se consideran los nacimientos ni las muertes naturales).
- Población cerrada (No hay efectos de migración).
- Población bien mezclada (Toda la población tiene la misma probabilidad de tener un contacto efectivo con un infectado y la misma probabilidad de infectarse).
- Inmunidad permanente (Los removidos no infectan).

La población total, N , al tiempo, t , es tal que:

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t), \quad (1)$$

donde cN es el contacto efectivo por unidad de tiempo y S/N es la probabilidad de contacto. Entonces, $cN \cdot S/N = cS$ es el contacto efectivo. Definiendo P como la probabilidad de transmisión y $\beta = Pc$ se tiene que la probabilidad de que una persona se infecte es $cS \cdot P = \beta S$. En consecuencia, la tasa de infectados infecciosos es cSI .

El modelo se representa con el diagrama:



Donde se expresa que I depende de βS y R de la tasa de remoción α . El modelo es:

Modelo de Kermack-McKendrick (SIR)	
\dot{S}	$= -\beta SI$
\dot{I}	$= \beta SI - \alpha I$
\dot{R}	$= \alpha I$

(2)

con las condiciones iniciales $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ Y $R(0) = 0$ ($\Rightarrow N_0 = R_0 + S_0$). En particular

$$\dot{N} = \dot{S} + \dot{I} + \dot{R} \equiv 0; \quad N \equiv 0. \quad (3)$$

Considerando:

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} S &= S_\infty, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} I &= I_\infty, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} R &= R_\infty \end{aligned}$$

también se tiene que:

$$N = S_\infty + R_\infty. \quad (4)$$

Cuando $I > S$ se dice que hay una epidemia. Para que la población infectada aumente se tiene que:

$$\begin{aligned} \dot{I}(t) &> 0 \quad \forall t \\ \Leftrightarrow \dot{I}(t=0) &= (\beta S_0 - \alpha) I_0 > 0 \\ \Leftrightarrow \frac{\beta}{\alpha} S_0 &> 1 \end{aligned}$$

A $R_0 \equiv \beta S_0 / \alpha$ se le conoce como número de reproducción básico y puede pensarse como el número de casos secundarios que produce un único infeccioso en la población susceptible. Si $R_0 > 1$ hay brote epidémico. Si $R_0 \leq 1$ no hay brote epidémico.

Por otro lado, la tercera ecuación de (2) es redundante pues $\dot{R} = \alpha I$ aparece en la segunda ecuación. Así, el sistema puede resolverse considerando solo las primeras dos ecuaciones y que

$$R(t) = \underbrace{N}_{\text{cte.}} - S(t) - I(t). \quad (5)$$

Comparando S con R :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dR} &= \frac{\frac{dS}{dt}}{\frac{dR}{dt}} = \frac{\dot{S}}{\dot{R}} = -\frac{\beta SI}{\alpha I} = -\frac{\beta S}{\alpha} \\ \Rightarrow S(t) &= S_0 e^{\frac{\beta}{\alpha} R}. \end{aligned}$$

Comparando S con I :

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dI} &= -\frac{\beta SI}{\beta SI - \alpha I} = -\frac{\beta S}{\beta S - \alpha} \\ \Leftrightarrow \int \frac{\alpha - \beta S}{\beta S} dS &= \int dI = I \\ \Leftrightarrow \int \frac{\alpha - \beta S}{\beta S} dS &= \int dI = I \\ \Leftrightarrow I &= \frac{\alpha}{\beta} \int \frac{dS}{S} - \int dS = \frac{\alpha}{\beta} \ln S - S \\ \Leftrightarrow I + S - \frac{\alpha}{\beta} \ln S &= \text{cte.} \quad \forall t \end{aligned}$$

Para $t = 0$

$$\Leftrightarrow \underbrace{S_0 + I_0}_{=N} - \frac{\alpha}{\beta} \ln S_0 = \text{cte.}$$

Para $t \rightarrow \infty$

$$\Leftrightarrow S_\infty + \underbrace{I_\infty}_{=0} - \frac{\alpha}{\beta} \ln S_\infty = \text{cte.}$$

Entonces:

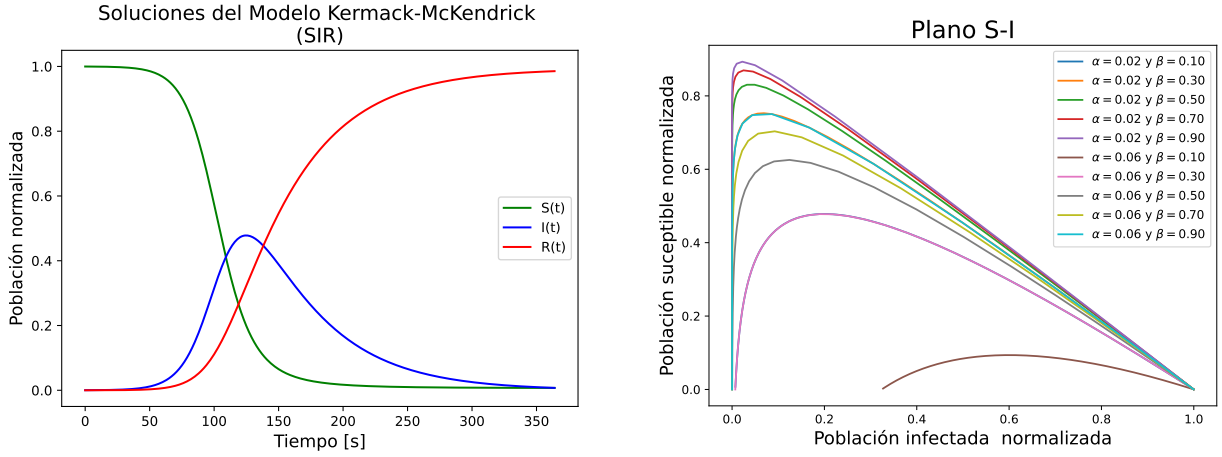


Figura 1: Soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales (izquierda). Curvas del plano S-I, variando α y β (derecha).

$$N - S_{\infty} = \frac{\alpha}{\beta} (\ln S_0 - \ln S_{\infty}) = \frac{\alpha}{\beta} \ln \frac{S_0}{S_{\infty}}$$

$$\Rightarrow \frac{\beta}{\alpha} = \frac{\ln \frac{S_0}{S_{\infty}}}{N - S_{\infty}}$$

La figura 1 Muestran el comportamiento de las soluciones.

2.1. estimación del tiempo de recuperación

Si ya no hay nuevos infecciosos ($\beta SI = 0$) entonces

$$\dot{I} = -\alpha I$$

$$\Rightarrow I(t) = I_0 e^{-\alpha t}$$

$$\Leftrightarrow \ln \left(\frac{I(t)}{I_0} \right) = -\alpha t$$

$$\Leftrightarrow \frac{\ln I_0 - \ln I(t)}{t} = \alpha$$

En este caso la probabilidad de ser infeccioso al tiempo t es:

$$F(t) = 1 - \frac{I(t)}{I_0} = 1 - e^{-\alpha t} \quad (6)$$

Entonces la función de densidad de probabilidad es:

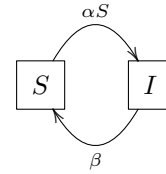
$$f(t) = F(t) = \alpha e^{-\alpha t} \quad (7)$$

y la esperanza, que en este caso puede pensarse como el tiempo medio de infección es:

$$E[X] = \int_{-\infty}^{\infty} t f(t) dt = \int_{-\infty}^{\infty} t \alpha e^{-\alpha t} dt = \frac{1}{\alpha} \quad (8)$$

2.2. Caso sin remoción

Suponiendo que los infectados no mueren, pero al curarse son susceptibles de volver a enfermarse (Como una gripe común) se tiene entonces algo del estilo:



En este caso el sistema de ecuaciones es

Modelo SI	
\dot{S}	$= \beta I - \alpha SI$
\dot{I}	$= \alpha SI - \beta I$

(9)

Con

$$N = S(t) + I(t). \quad (10)$$

Tomando $r = \alpha N - \beta$ y $k = r/\alpha$ se tiene que

$$\begin{aligned} \dot{I} &= \alpha SI - \beta I = \alpha(N - I)I - \beta I = \dots \\ \dots &= (\alpha N - \beta)I - \alpha I^2 = (\alpha N - \beta)I \left(1 - \frac{\alpha}{\alpha N - \beta} I \right) = \dots \\ \dots &= rI \left(1 - \frac{\alpha}{r} I \right) = rI \left(1 - \frac{I}{k} \right) \end{aligned}$$

i.e. se tiene la ecuación logística

$$\dot{I} = rI \left(1 - \frac{I}{k} \right). \quad (11)$$

Si $r > 0$ entonces $\dot{I} \leq rI(t) \quad \forall t$ por lo que la enfermedad gradualmente desaparece. Si $r < 0$ entonces se tiene una epidemia. Considerando que $r = \alpha N - \beta$, estas condiciones se traducen, en términos del número reproductivo básico, en que

$R_0 = \alpha N / \beta > 1$ y $R_0 = \alpha N / \beta < 1$ respectivamente.

Para resolver, de la ecuación (11) se tiene que:

$$\begin{aligned}
 \frac{\frac{dI}{dt}}{I(1 - \frac{I}{k})} &= r \\
 \Leftrightarrow \int \frac{dI}{I(1 - \frac{I}{k})} &= \int r dt = rt + \zeta_1 \\
 \Leftrightarrow rt + \zeta_1 &= \int \frac{dI}{I} + \int \frac{dI}{k - I} = \dots \\
 \dots &= \ln I - \ln(k - I) + \zeta_2 = \ln\left(\frac{I}{k - I}\right) + \zeta_2 \\
 \Leftrightarrow \frac{I}{k - I} &= e^{rt + \zeta_1 - \zeta_2} = \underbrace{e^{\zeta_1 - \zeta_2}}_{\zeta} e^{rt} \\
 \Leftrightarrow I &= (k - I)\zeta e^{rt} = k\zeta e^{rt} - I\zeta e^{rt} \\
 \Leftrightarrow I(t) &= \frac{k\zeta e^{rt}}{(1 + \zeta e^{rt})}.
 \end{aligned}$$

En particular:

$$I_0 = I(t=0) = \frac{k\zeta}{1 + \zeta} \quad \Leftrightarrow \quad \zeta = \frac{I_0}{k - I_0}$$

2.2.1. Caso sin remoción pero con tratamiento de recuperación

Inicialmente β era la recuperación. Considerando una recuperación de la forma $\bar{\beta} = \beta/(1 + I)$, se tiene entonces el sistema:

Modelo SI	
\dot{S}	$= \frac{\beta I}{1+I}I - \alpha SI$
\dot{I}	$= \alpha SI - \frac{\beta I}{1+I}$

(12)

donde, por la ecuación (10) se tiene que

$$\dot{I} = \alpha I(N - I) - \frac{\beta I}{1 + I} \quad (13)$$

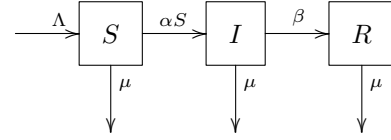
cuyas soluciones estacionaras ($\dot{I} \equiv 0$) se obtienen de

$$\alpha I(N - I) = \frac{\beta I}{1 + I} \quad \Leftrightarrow \quad (N - I)(1 + I) = \frac{\beta I}{\alpha I} = \frac{\beta}{\alpha}$$

que es una parábola.

3. Modelo SIR con demografía.

En este caso, se considera que la enfermedad permanece en la población el suficiente tiempo para apreciar los efectos de las tasas naturales de natalidad, Λ , y de mortalidad, μ . I.e. se tiene un caso de la forma:



Con el sistema de ecuaciones diferenciales:

Modelo SIR con demografía	
\dot{S}	$= \Lambda - \alpha SI - \mu S$
\dot{I}	$= \alpha SI - \beta I - \mu I$
\dot{R}	$= \beta I - \mu R$

(14)

En este caso la ecuación (1) también es válida sin embargo, se tiene que

$$\dot{N} = \dot{I} + \dot{S} + \dot{R} = \Lambda - \underbrace{\mu(S + I + R)}_{=N} \quad (15)$$

Considerando la solución estacionaria ($\dot{N} \equiv 0$), se tiene que $N = \Lambda/\mu$. En particular, cuando $t \rightarrow \infty$ debe ocurrir que $N_\infty = \Lambda/\mu$

Como R se puede escribir en términos de N, I y S entonces es redundante (en términos de álgebra lineal, se puede ver como combinación lineal de las otras soluciones). De manera que podemos considerar solo las dos primeras ecuaciones del sistema. Más aún lo consideraremos adimensionalizado. Tomando $\tau = (\alpha + \mu)t$ se tiene que

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{d\tau} &= \frac{1}{\beta + \mu} \frac{dS}{dt} \\
 \frac{dI}{d\tau} &= \frac{1}{\beta + \mu} \frac{dI}{dt}
 \end{aligned}$$

y tomando $x = \frac{\mu}{\Lambda} S$, $y = \frac{\mu}{\Lambda} I$, $\rho = \frac{\mu}{\beta + \mu}$ y $R_0 = \frac{\Lambda\alpha}{\mu(\beta + \mu)}$ se tiene el sistema:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{d\tau} &= (1 - x) - R_0 xy \\
 \frac{dy}{d\tau} &= (R_0 x - 1)y
 \end{aligned} \quad (16)$$

Encontrando los puntos fijos:

$$\begin{aligned}
 \rho(1 - x) - R_0 xy &= 0 \\
 (R_0 x - 1)y &= 0
 \end{aligned}$$

En el caso en que no hay infectados ($y = 0$) necesariamente $x = 1$. Por lo que $E_0 = (1, 0)$ es el equilibrio libre de enfermedad. Si $y \neq 0$ entonces, de la primera ecuación:

$$\rho(1 - x) = R_0 xy \quad \Leftrightarrow \quad \frac{\rho(1 - x)}{R_0 x} = y$$

y de la segunda ecuación, $x = \frac{1}{R_0}$, con lo cual:

$$y = \frac{\rho \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)}{R_0 \frac{1}{R_0}} = \rho \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$$

Con lo que $E_1 = \left(\frac{1}{R_0}, \rho \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\right)$ es un punto de equilibrio. Si $R_0 < 1 \Rightarrow \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) < 0$ de manera que el punto no es factible o de interés biológico. Si $R_0 = 1$ entonces E se encuentra sobre el eje de los susceptibles, con lo cual no hay infecciosos, por lo que no es un caso interesante. Si $R_0 > 1$ entonces $E \in (\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+)$ y si es de interés biológico. En este caso se conoce como equilibrio endémico.

Considerando el cambio de la población infecciosa respecto al cambio de la población susceptible:

$$\frac{dy}{dx} = \frac{R_0 x - 1}{(1 - x) - R_0 x y} = \frac{f(x, y)}{g(x, y)}$$

Se tienen las cero-clinas $y = 0, y = \frac{\rho(1-x)}{R_0 x}$ y $x = \frac{1}{R_0}$.

3.1. Linealización y un análisis local de los puntos de equilibrio.

Para la linealizar el sistema (16) se toman derivadas parciales respecto a x y y . I.e. la matriz jacobiana es tal que

$$J_{(X,Y)} = \begin{pmatrix} -\rho - R_0 y & -R_0 x \\ R_0 y & R_0 x - 1 \end{pmatrix}$$

De manera que en $E_0 = (1, 0)$:

$$J_{E_0} = \begin{pmatrix} -\rho & -R_0 \\ 0 & R_0 - 1 \end{pmatrix}$$

Así, el polinomio característico es tal que

$$p(\lambda) = \det(J_{E_0} - \lambda I) = \det \begin{pmatrix} -\rho - \lambda & -R_0 \\ 0 & R_0 - 1 - \lambda \end{pmatrix} = \dots$$

$$\dots = (-\rho - \lambda)(R_0 - 1 - \lambda)$$

con los valores propios $\lambda_1 = -\rho < 0$ y $\lambda_2 = R_0 - 1$. Si $R_0 < 1$ entonces E_0 es estable asintóticamente. Si $R_0 > 1$ entonces E_0 es punto silla.

En el caso del equilibrio endémico ($R_0 < 1$):

$$J_E = \begin{pmatrix} -\rho - R_0 y & -R_0 x \\ R_0 y & 0 \end{pmatrix}$$

con $\text{tra}(J_E) < 0$ y $\det(J_E) = R_0^2 x y > 0$. Esto implica que E es localmente asintóticamente estable. Haciendo un análisis similar al de E_0 se concluye que los valores propios del polinomio característico en este caso son:

$$\lambda_{1,2} = \rho R_0 \pm \frac{\sqrt{D}}{2} \quad D = (\rho R_0)^2 - 4\rho(R_0 - 1)$$

En este caso, $D > 0$ implica que E es un nodo y $D < 0$ que es una fuente.

3.2. Estabilidad Global

Teorema 1

Si $R_0 < 1$ entonces E_0 es globalmente asintóticamente estable.

Demostración: Como en $x(0) > 1 \Rightarrow \frac{dx(\tau)}{d\tau} < 0$ Entonces $x(\tau)$ es decreciente si $x > 1$. Suponiendo que $\exists \tau_0 > 0$ tal que $x(\tau_0) = 1$ entonces $\left.\frac{dx(\tau)}{d\tau}\right|_{\tau_0} < 1$ y $x(\tau) \leq 1 \quad \forall \tau \geq \tau_0$, Si $x(0) \leq 1$ se toma $\tau_0 = 0$ entonces $\frac{dy(\tau)}{d\tau} = (R_0 x - 1)y(\tau)$ es tal que para $\tau \geq \tau_0$ se tienen que $\frac{dy(\tau)}{d\tau} \leq (R_0 - 1)y(\tau)$. Integrando esto se tiene:

$$y(\tau) = y(\tau_0)e^{(R_0-1)(\tau-\tau_0)}.$$

Como $R_0 < 1$ entonces $\lim_{\tau \rightarrow \infty} y(\tau) = 0$.

Por otro lado, sabemos que $\lim_{\tau \rightarrow \infty}^{Sup} x \leq 1$. Haciendo un tratamiento análogo al de $y(\tau)$ se llega a que:

$$x(\tau) \leq e^{-\rho\tau} x(0) + \rho \int_0^\tau e^{-\rho(\tau-S)} dS. \quad (17)$$

Como $\lim_{\tau \rightarrow \infty} y(\tau) = 0$ entonces $\forall \varepsilon > 0 \quad \exists \tau_0 > 0$ t.q. $y \leq \varepsilon$ para $\tau > \tau_0$ Tomando esos valores de τ :

$$\frac{dx\tau}{d\tau} \geq \rho(1-x) - \varepsilon R_0 x(\tau)$$

que aunado a la desigualdad (17)

$$x(\tau) \geq e^{-(\rho+\varepsilon R_0)\tau} x(0) + \rho \int_0^\tau e^{-(\rho+\varepsilon R_0)(\tau-S)} dS$$

con lo cual $\lim_{\tau \rightarrow \infty}^{Inf} x \geq \frac{\rho}{\rho+\varepsilon R_0} \quad \forall \varepsilon > 0$, es decir $\lim_{\tau \rightarrow \infty}^{Inf} x \geq 1$. Por tanto $\lim_{\tau \rightarrow \infty} x = 1$. Con lo cual E_0 es un punto globalmente asintóticamente estable.