

Dinámica de epidemias en metapoblaciones basada en redes complejas

Tesis de Maestría

Fabio Andrés Correa Durán
Aspirante

Dr. Rer. Nat. José Daniel Muñoz Castaño
Director ad-hoc

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Departamento de Física
Bogotá, 2010

Título en Español

Dinámica de epidemias en metapoblaciones basada en redes complejas

Título en Inglés

Epidemic Dynamics in Metapopulations Based on Complex Networks

Resumen en Español

En este trabajo presentamos un algoritmo para construir una red compleja que representa una metapoblación sencilla y hacemos un estudio de sus propiedades desde el punto de vista físico. Hemos modelado una enfermedad infecciosa que se disemina en esta metapoblación, y construido una teoría de campo medio que nos permite aproximarnos analíticamente al comportamiento de la infección a largo plazo; se estudió el régimen activo y el régimen de absorción en el sistema, que corresponden a estados de prevalencia y extinción de la enfermedad infecciosa; se calcularon las transiciones de fase posibles entre los dos regímenes y su dependencia en las propiedades estructurales de la metapoblación y las propiedades de la enfermedad; por último se verificaron estas propiedades desarrollando simulaciones numéricas en la metapoblación.

Resumen en Inglés

In this work we present an algorithm to construct a complex network representing a simple metapopulation and we make a study of its properties from the physical point of view. We have modelled an infectious disease spreading in this metapopulation, and we have constructed a mean-field theory helping us analytically approach to the long-time behavior of the infection; the active and absorption regimes of the system were studied, corresponding to states of prevalence and extinction of the disease; the possible phase transitions were calculated as well as the dependencies of these on the structural properties of the metapopulation and the properties of the disease; finally, these properties were verified using numerical simulations on the metapopulation.

Palabras clave en Español

Redes complejas, metapoblaciones, epidemiología, transiciones de fase.

Palabras clave en Inglés

Complex networks, metapopulations, epidemics, phase transitions.

Índice general

Introducción	4
1. Marco investigativo	7
1.1. Epidemiología	7
1.1.1. Aspectos históricos y logros de la epidemiología	7
1.1.2. Otros estudios y estado actual	10
1.2. Redes Complejas	11
1.2.1. Redes aleatorias puras	12
1.2.2. Redes Small-World	15
1.2.3. Redes Scale-Free	17
1.3. Modelación de procesos en epidemiología	19
1.3.1. Modelos con interacciones homogéneas	22
1.3.2. Modelos compartimentales con metapoblaciones	26
1.3.3. Difusión - Ecuaciones diferenciales parciales	28
1.3.4. Reacción - Difusión	30
1.3.5. Autómatas celulares de gas en red	33
1.3.6. Modelos epidémicos en redes complejas	36
1.3.7. Teorías de campo medio en redes complejas	38
1.3.8. Percolación	40
1.3.9. Mecánica estadística en modelos epidémicos	42
1.3.10. Mecánica estadística en redes complejas	43
1.4. Estado del Arte	46
1.4.1. Transiciones de fase en redes complejas	47
1.4.2. Transiciones de fase en modelos de Reacción-Difusión	49
1.4.3. Metapoblaciones y procesos epidémicos	50

2. Los modelos	52
2.1. La Metapoblación	52
2.2. Regla de Infección	54
2.3. Propiedades a medir en la metapoblación	56
2.4. Teoría de campo medio	56
3. Evolución de la infección	59
3.1. Evolución temporal	59
3.2. Retrasos en la manifestación de la enfermedad	61
4. Prevalencia de la infección	66
4.1. Prevalencia	66
4.2. Régimen supercrítico	73
5. Estrategia de inmunización	76
5.1. Teoría de campo medio	76
5.2. Redes complejas	79
6. Conclusiones y perspectivas de investigación	84
6.1. Conclusiones	84
6.2. Perspectivas	85
A. Implementación de los métodos numéricos	87
A.1. Elementos principales	87
A.2. Evolución temporal	88
A.3. Métodos de bisección	89
A.4. Retrasos en la manifestación de la enfermedad	90

Introducción

En los últimos años se han introducido con relativo éxito nuevas técnicas de simulación en el campo de la epidemiología. Lentamente, la tradicional aproximación de las ecuaciones diferenciales (Kermack y McKendrick, 1927) se está complementando con simulaciones de autómatas celulares, *Lattice gas* (Fukús y Lawniczak, 2001), redes complejas y otras técnicas que buscan reproducir las características particulares de las poblaciones, la fisiología y comportamiento de las especies involucradas, predecir el comportamiento de los brotes epidémicos de una manera precisa y eficiente y planificar estrategias de vacunación con mayor efectividad.

Algunas enfermedades infecciosas son estudiadas introduciendo *metapoblaciones*. Una metapoblación es un grupo de poblaciones de individuos de la misma especie, que están separados espacialmente pero tienen interacciones entre sí. Ejemplos de metapoblaciones son las ciudades como agrupaciones de barrios, y los barrios como agrupaciones de hogares. Éste concepto es útil para modelar enfermedades específicas cuyo comportamiento es diferente en el interior de la población que entre poblaciones vecinas o distantes.

Algunos modelos epidémicos se basan en *redes complejas*, que consisten en agrupaciones de individuos entre los cuales hay relaciones de contacto, a través de las cuales la enfermedad infecciosa se puede diseminar. Dichos modelos han sido estudiados en el contexto de las matemáticas y la física (Moore y Newman, 2000; Newman et al., 2002), y constantemente se ha buscado se aplicación buscando nuevas formas de análisis epidemiológico y nuevas aplicaciones. Las redes complejas más conocidas están diseñadas para reproducir la estructura de las relaciones sociales de los seres humanos, las agrupaciones de animales, las redes de computadores, y otras poblaciones que la ciencia ha estudiado (Colizza et al., 2007c).

En diferentes trabajos de investigación (Colizza et al., 2007a; Colizza et al., 2006) se han combinado las metapoblaciones y las redes complejas para crear

modelos que describen interacciones entre individuos que están agrupados, tales como redes de usuarios de aeropuertos. Estas contribuciones han sido inspiración para la presente tesis, en la cual se estudiará otra combinación de metapoblación y redes complejas para modelar la diseminación de una enfermedad infecciosa.

En este trabajo presentamos un algoritmo para construir una red compleja que representa una metapoblación sencilla y hacemos un estudio de sus propiedades desde el punto de vista físico. Como se ha mencionado arriba, hemos modelado una enfermedad infecciosa que se disemina en esta metapoblación, y hemos construido una teoría de campo medio que nos permite aproximarnos analíticamente al comportamiento de la infección a largo plazo; se estudió el régimen activo y el régimen de absorción en el sistema, que corresponden a estados de prevalencia y extinción de la enfermedad infecciosa; se calcularon las transiciones de fase posibles entre los dos regímenes y su dependencia en las propiedades estructurales de la metapoblación y las propiedades de la enfermedad; por último se verificaron estas propiedades desarrollando simulaciones numéricas en la metapoblación.

En el capítulo 1 se presentarán algunos aspectos históricos que resumen la permanente colaboración entre la matemática y la salud pública. A continuación se presentarán los conceptos básicos de redes complejas y metapoblaciones, que son objeto de investigación en física y herramientas de modelación que están esperando a ser aplicadas en nuevas áreas de epidemiología. Luego, un recuento general de modelos que se aplican desde la academia en el estudio y prevención de brotes infecciosos, así como estudios que involucran principalmente a la física y las redes complejas.

En el capítulo 2 se presentarán concretamente los modelos que se han estudiado en este trabajo, que comprenden la metapoblación, las reglas que rigen la enfermedad infecciosa, y las teorías de campo medio que se desarrollaron para la investigación. A continuación se estudia la evolución temporal de la enfermedad y el concepto de prevalencia. Por último, se presentará un estudio sobre la inmunización en la metapoblación, y sus efectos sobre los brotes epidémicos.

Estos algoritmos han servido como base para el trabajo de modelación que el aspirante desarrolla en el marco del Proyecto Nacional de Adaptación al Cambio Climático, en colaboración con el Instituto Nacional de Salud, el Gobierno Nacional, la ONG Conservation International y la entidad multilateral International Bank for Reconstruction and Development. El concepto de metapoblación ha sido constantemente utilizado en estas simulaciones, para modelar la heterogeneidad en las redes de contactos infecciosos de dengue en sus diferentes niveles: ciudades, barrios, hogares y familias. Los resultados de estas investigaciones harán parte de una próxima publicación.

Capítulo 1

Marco investigativo

1.1. Epidemiología

La epidemiología es una disciplina fundamental de la salud pública que tiene el propósito de mejorar la salud de las poblaciones. Hoy en día la epidemiología se desarrolla usando diferentes métodos matemáticos y computacionales para reunir suficiente evidencia que justifique la adopción de políticas efectivas en la lucha contra las enfermedades infecciosas. La epidemiología se ha inspirado también en algunas áreas de la física y la química para el análisis de estas evidencias, como se verá en el presente trabajo. A pesar de que su nombre puede sugerir el estudio de enfermedades infecciosas, la epidemiología se dedica a estudiar un rango mayor de situaciones que afectan la salud pública, como el uso de alcohol, tabaco, riesgos profesionales y otros (Bonita et al., 2006).

1.1.1. Aspectos históricos y logros de la epidemiología

Cólera

La historia de esta disciplina se remonta a la observación del griego Hipócrates de que existen factores ambientales que afectan el comportamiento de las enfermedades. Pero su desarrollo no se dio hasta el siglo 19, en el cual se dio el primer logro de la epidemiología como ciencia formal, cuando John Snow hizo la primera medición de la distribución de una enfermedad estratificada en grupos de personas en una escala significativa (Fig. 1.1). Snow visitó la casa de cada persona que sufrió de cólera en Londres, y encontró una asociación entre la ocurrencia de la enfermedad y la compañía responsable del suministro de agua; su

resultado fue tan importante que Snow influyó en las políticas de salud pública de la época, mucho antes del descubrimiento del organismo que causa la infección de cólera.

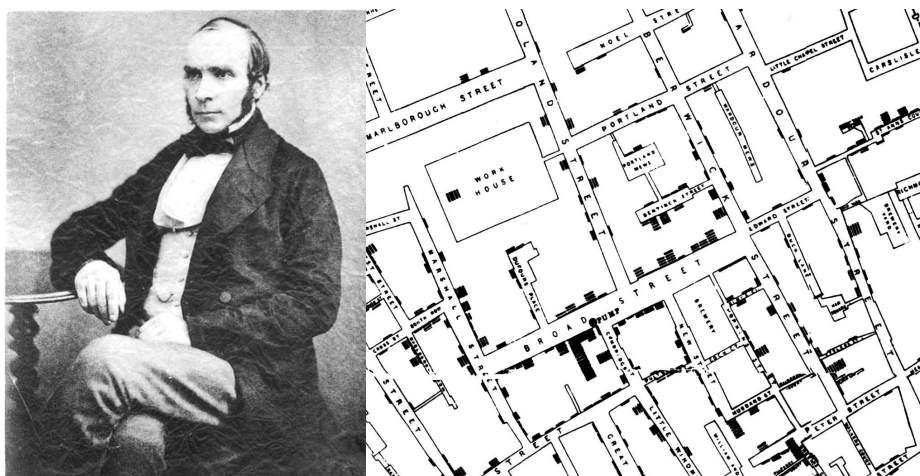


Fig. 1.1. John Snow (1813-1858) fue un médico británico y un pionero en el uso de la anestesia y la promoción de la higiene personal (Johnson, 2006). A la derecha, una de las primeras referencias geográficas usadas en epidemiología: detalle de un mapa del centro de Londres dibujado por Snow en 1854, donde se muestran puntos de suministro de agua y ocurrencia de casos de cólera.

La epidemiología no es un estudio útil para las poblaciones si no impacta la toma de decisiones en salud pública. Muestra de esta situación es la prevalencia de cólera en regiones pobres del mundo, como Angola y Sudán. Con el fin de mejorar la eficiencia de estas decisiones, se han desarrollado diferentes investigaciones que relacionan la salud del ser humano con los procesos que se viven en su comunidad, como la efectividad y la eficiencia de los servicios de salud, los períodos adecuados de hospitalización, tratamientos contra la enfermedades crónicas, medidas de control sanitario en el acueducto y alcantarillado , los desechos industriales y domésticos, etc.

Viruela

La viruela es una enfermedad viral contagiosa, caracterizada por abultamientos en la cara y el cuerpo, fiebre, vómito, y posiblemente hemorragia y muerte.

La Organización Mundial de la Salud declaró en 1980 a la viruela como la única enfermedad erradicada en el planeta (Bonita et al., 2006), y esta infección ilustra los logros y las frustraciones de la salud pública moderna. Por ejemplo, una forma de inmunización descubierta en 1790 demoró casi 200 años en ser adoptada como estrategia de lucha contra la enfermedad.

Diversos factores contribuyeron al éxito de esta estrategia: el compromiso de los gobiernos en la ejecución de los planes de intervención, cronogramas bien definidos, una adecuada capacitación de los funcionarios públicos involucrados y planes flexibles de acuerdo a las necesidades de cada región del mundo. El desarrollo de la vacuna fue una más de las acciones que contribuyeron a la erradicación. En los últimos 30 años, las reservas de vacuna almacenadas por la OMS han disminuido de 200 millones a 2.5 millones de dosis, pero se están incrementando nuevamente debido al temor de que terroristas pretendan usar el virus como arma biológica.

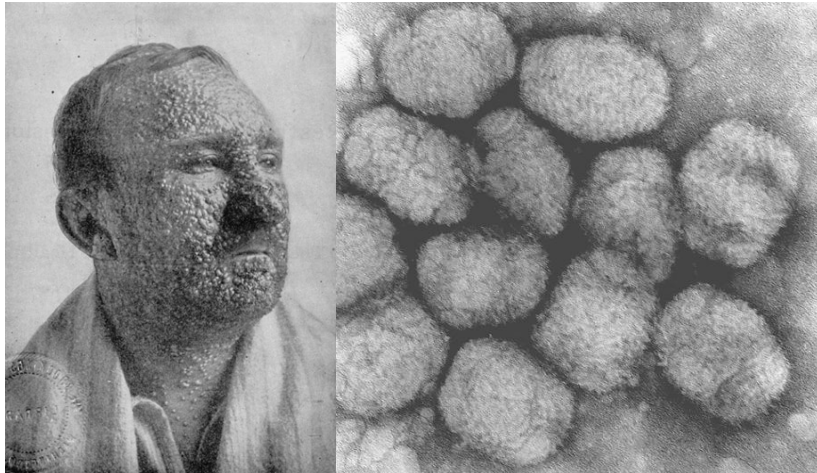


Fig. 1.2. La viruela se caracteriza por ampollas en el rostro y el cuerpo. Esta víctima vivió en Estados Unidos en 1912 y padeció la enfermedad en un estado invasivo (publicación del Departamento de Salud de Illinois). A la derecha, fotografías de una variedad del virus causante de la viruela, altamente contagioso (publicación del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos).

Envenenamiento por metilmercurio

La epidemiología jugó un papel importante en el diagnóstico y el control de uno de los primeros casos reportados de una epidemia causada por contamina-

ción química. Desde la edad media se sabe que el mercurio es una sustancia nociva, pero sólo recientemente se convirtió en un símbolo de la lucha contra la polución desde el caso ocurrido en Minamata, Japón, en la década de 1950. La compañía Shin Nichitsu tenía allí una fábrica de acetaldehído que había vertido sus desechos en la bahía de Minamata desde 1932. La población local manifestó síntomas como falta de coordinación muscular, sensaciones de hormigueo en manos y pies, debilidad muscular, deterioro de la visión, la audición y el habla; algunos casos incluyeron problemas psiquiátricos, parálisis, coma y la muerte. Un grupo de investigación de la Universidad de Kumamoto y el neurólogo británico Douglas McAlpine sugirieron que la enfermedad de Minamata era causada por envenenamiento de mercurio, y un año después el Ministerio de Salud y Bienestar reportó que el mercurio fue acumulado en el pescado de la bahía, consumido frecuentemente por la población.

Unos meses después del hallazgo del doctor McAlpine, la compañía Shin Nichitsu adoptó una política de salud pública consistente en cambiar el lugar de vertimiento de sus residuos, de la bahía al río de Minamata, lo cual no tuvo ningún efecto en las estadísticas del envenenamiento; de hecho la fábrica volvió a desechos mercurio en la bahía debido a que el problema se había extendido a otras partes de la ciudad. Una política de salud pública adoptada incorrectamente por Shin Nichitsu fue ocultar el diagnóstico temprano de la epidemia de Minamata, hecho por Hajime Hosokawa en 1959; él era director del hospital de la compañía en esa época, y por medio de experimentos en los que suministró agua proveniente de la fábrica a un conjunto de gatos.

Esta política retrasó el tratamiento de la epidemia en los habitantes de la ciudad, e indudablemente causó más muertes. Se registraron casos congénitos de la enfermedad de Minamata y protestas por parte de la población, que desbordaron en disturbios con graves consecuencias materiales en la ciudad. Una década después se alcanzaron acuerdos de compensación por parte de la compañía para las víctimas y sus familias, con la mediación del gobierno (Ministerio de Medio Ambiente de Japón y Prefectura de Kumamoto, 2002).

1.1.2. Otros estudios y estado actual

En esta sección se mencionan brevemente algunas investigaciones importantes que impulsaron el desarrollo de la epidemiología y el empleo de más técnicas para el diagnóstico y la intervención (Bonita et al., 2006).

La fiebre reumática y la enfermedad cardíaca reumática son causadas por estreptococos, y se caracterizan por inflamación de rodillas y codos, inflamación

del miocardio, fiebre, dolor articular y sangrado; las enfermedades están asociadas a la pobreza, y ocurren en viviendas inadecuadas y sobrepobladas. El tratamiento de estos brotes a nivel epidemiológico comenzó a principios del siglo 20, cuando no existían medicamentos efectivos como la penicilina; la intervención fue de orden social, económico e higiénico. De esta manera, estas infecciones casi han desaparecido de los países desarrollados aunque son prevalentes en países como la India.

La deficiencia de yodo es una condición común en zonas montañosas, asociada a la falta de acción de la glándula tiroides. Sus consecuencias varían desde el bocio (coto) hasta el cretinismo, enfermedades conocidas desde hace varios siglos. Sin embargo, la falta de yodo no fue descubierta como causa hasta el siglo pasado, por lo cual hace pocas décadas se diseñaron estrategias efectivas de prevención y control epidemiológico. La estrategia más conocida es la adición de yodo a la sal de cocina, cuyo efecto se dio en la mayoría de países del mundo en menos de una década. Las políticas de salud pública que se implementaron con éxito fueron nuevas leyes de producción de sal, control de calidad y publicidad institucional. Sin embargo, hoy en día esta deficiencia continúa afectando la calidad de vida en cerca de 30 % de viviendas del mundo.

La asociación del tabaco y el asbesto con el cáncer de pulmón, las conductas sexuales con la diseminación de SIDA, las fracturas y las políticas en riesgos profesionales, las enfermedades transmitidas por vectores como la malaria y el dengue, y recientes brotes epidémicos como el SARS y la gripa A H1N1 han sido abordados con la experiencia adquirida por la epidemiología y el empleo de nuevas técnicas de diagnóstico e intervención. Hoy en día, las herramientas de estadística juegan un papel importante en el correcto diagnóstico de las causas de las epidemias en las poblaciones. También las herramientas de simulación permiten encontrar adecuadas estrategias de intervención, especialmente cuando se incluye la estructura espacial de las poblaciones reales a través de herramientas geográficas y sociales. Por ello, en la próxima sección estudiaremos uno de los desarrollos recientes en cuanto a estudios sociales en poblaciones, con el cual se han hecho avances en el control de brotes epidémicos actuales.

1.2. Redes Complejas

Definimos una red compleja como la combinación entre un conjunto de nodos y un conjunto de enlaces entre ellos. Cada nodo representa un individuo de una población objeto de estudio; cada enlace involucra dos nodos y representa una

interacción entre los correspondientes individuos: amistad, contacto social, conexión IP, relación de cadena alimenticia, contacto sexual, vínculo de Internet, etc. (Strogatz, 2001).

Las estructuras de las redes de la vida real (redes sociales, Internet, redes biológicas, etc.) presentan características particulares que los científicos desean reproducir en las redes complejas que son objeto de estudio. Algunas de estas características se han podido reproducir por medio de algoritmos bien conocidos, y ello ha dado lugar a la clasificación de las redes complejas en diferentes grupos como *Small-World* y *Scale-Free*. Existen otras redes complejas cuyo diseño no se ha basado esencialmente en características del mundo real; tales redes tienen aplicaciones más bien académicas, como es el caso de las *redes aleatorias puras*. A continuación presentaremos brevemente estas tres clases de redes, sus motivaciones y los ejemplos más representativos.

1.2.1. Redes aleatorias puras

Para construir una red aleatoria pura, consideramos un conjunto de N nodos sin ningún vínculo entre ellos. Para cada posible par de nodos se crea un vínculo entre ellos con una probabilidad p_{ER} . Dicho de otra manera, todos los posibles vínculos tienen la misma probabilidad p_{ER} de ser creados. El número total de vínculos creados con este procedimiento viene dado por

$$n = p_{ER} N \frac{N - 1}{2}. \quad (1.1)$$

Éste es probablemente el modelo de redes complejas más antiguo que se ha estudiado, y fue introducido por Erdős y Rényi (ER). Algunas investigaciones inspiradas en este modelo son aplicadas en redes complejas modernas (Bollobás, 2001), con temas como la aparición de árboles de nodos, anillos o ciclos de nodos, la formulación de las primeras teorías de campo medio en redes complejas, la aparición de *clusters* y la percolación en redes (Stauffer y Aharony, 1994). Algunos ejemplos de redes aleatorias puras son mostrados en la Fig. 1.3. En ella, la variación en p_{ER} genera redes aleatorias puras con diferentes características. Se muestran también las distribuciones de conectividad únicamente con el propósito de ilustrar en qué consiste: cuando $p_{ER} = 0$, todos los nodos están desconectados, entonces la probabilidad de encontrar nodos con $k = 0$ es 1. Cuando $p_{ER} = 1$, cada nodo está conectado a los otros 11, con lo que la probabilidad de encontrar un nodo con $k = 11$ es 1. Para estudiar las tendencias en la distribución de conectividad, es preciso caracterizarla en redes con el orden de 10^5 nodos.

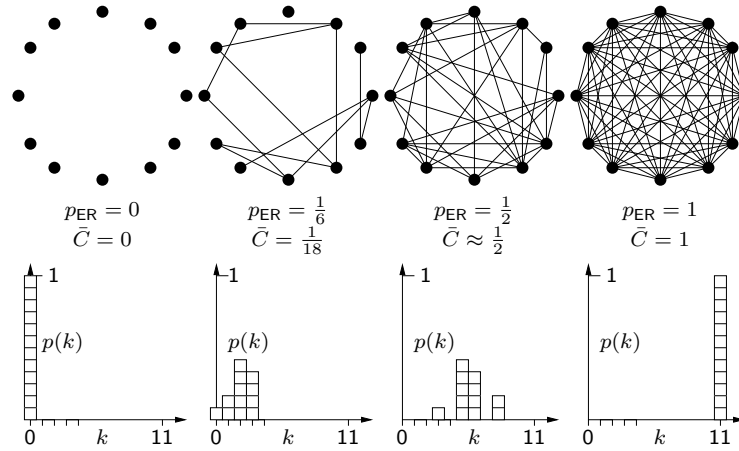


Fig. 1.3. Redes aleatorias puras basadas en diferentes valores de p_{ER} .

En la red aleatoria pura podemos definir las características más comunes estudiadas en una red compleja:

Vecindad N_i de un nodo v_i se define como el conjunto de nodos directamente conectados a él por enlaces.

Grado k_i de un nodo v_i se define como el tamaño de su vecindad, esto es, el número de nodos directamente conectados a él por enlaces.

Conectividad media se define como el promedio del grado sobre todos los nodos:

$$\bar{k} = \sum_{i=1}^N k_i \quad (1.2)$$

Distribución de conectividad es una distribución de probabilidad $p(k)$ de encontrar un nodo con un grado k en la red creada; sea N_k el número de nodos de grado k que se presentan en la red; entonces definimos esta distribución como

$$p(k) = \frac{N_k}{N}. \quad (1.3)$$

Gracias a las teorías de campo medio, que presentaremos en la sección 1.3.7, es posible encontrar una distribución continua en k que sea una aproximación a la distribución de conectividad discreta de una red.

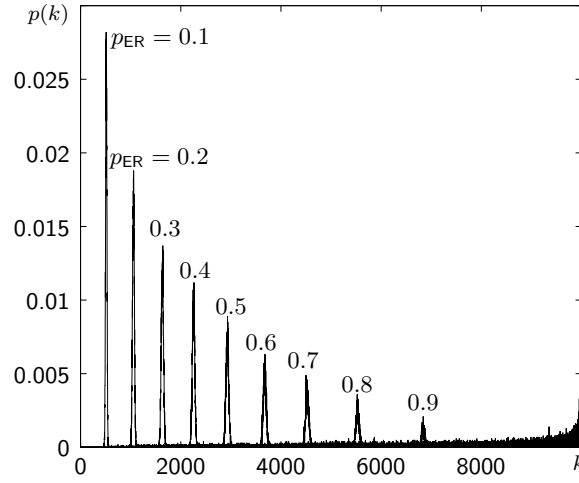


Fig. 1.4. Distribuciones de conectividad para diferentes valores del parámetro p_{ER} en redes complejas generadas con el algoritmo de Erdős y Rényi. Para facilitar la comprensión, se usan líneas en lugar de histogramas; las distribuciones varían también como función del número total de nodos de la red compleja. Para generar esta gráfica se crearon 7 redes complejas de 10000 nodos para cada valor de p_{ER} .

Coefficiente de Clustering o Coeficiente de agregación (Watts y Strogatz, 1998), caracteriza la presencia de grupos de nodos fuertemente conectados en la red compleja. Para un nodo individual, el coeficiente de clustering se define como el cociente entre el número de vínculos n_i entre elementos de toda la vecindad y el número total de posibles vínculos:

$$C_i = \frac{n_i}{k_i \frac{k_i - 1}{2}} \quad (1.4)$$

Para toda la red, se define el coeficiente de agregación como el promedio de este valor sobre todos los nodos de la red:

$$\bar{C} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (1.5)$$

Distancia entre dos puntos, se define como el mínimo número de vínculos que sirven para unir dos puntos. Distancia media es la distancia promediada entre todos los pares de puntos de la red.

1.2.2. Redes Small-World

Las redes complejas de tipo Small-World representan el fenómeno conocido coloquialmente como *el mundo es pequeño*, de acuerdo al cual dos seres humanos escogidos al azar están vinculados por una cadena de máximo 6 personas, donde una de estas personas conoce a la siguiente por algún tipo de contacto social (Travers y Milgram, 1969). La aseveración de que la cadena esté compuesta por máximo 6 personas ha sido también objeto de interesantes estudios en diferentes redes de seres humanos y en Internet (Newman et al., 2006).

Los adelantos tecnológicos del siglo 20 incrementaron la conectividad de la población del mundo, inspirando a algunas corrientes de pensamiento a coincidir en la teoría Small-World. Por ejemplo, a partir de 1967, Milgram (Travers y Milgram, 1969; Milgram, 1967) desarrolló una serie de experimentos con diferentes técnicas de comunicación social, mostrando que en promedio hay 5.5 o 6 personas en la cadena formada entre dos ciudadanos estadounidenses al azar. Esto es, la distancia media en la red de ciudadanos de los Estados Unidos está comprendida en el intervalo $[5.5, 6]$.

Watts y Strogatz (1998) desarrollaron una nueva clase de redes complejas aleatorias que exhiben el fenómeno Small-World, y el algoritmo que diseñaron se convirtió en objeto de estudio en diversas áreas de física, epidemiología, biología, comunicaciones, sociología, etc., permitiendo describir las propiedades estructurales de diferentes redes del mundo real por medio de uno o dos parámetros.

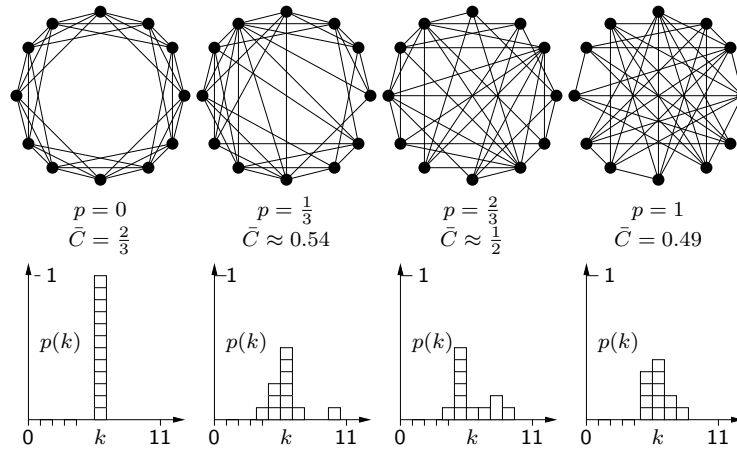


Fig. 1.5. La variación en la probabilidad de reconexión p genera redes de Watts-Strogatz con diferentes características.

Para crear una red compleja con el algoritmo de Watts y Strogatz, partimos

de una red ordenada de N nodos dispuestos en anillo como en la primera red de la Fig. 1.5, donde cada nodo tiene vínculos con los K nodos de su derecha y de los K nodos de su izquierda. Para cada nodo, cada vínculo a su derecha es cambiado, para apuntar a otro nodo escogido al azar, considerando que la probabilidad de hacer este cambio es p_{WS} . La red compleja resultante tiene una conectividad promedio $\bar{k} = 2K$ pues no se han creado ni destruido enlaces, y la distribución de conectividad se ajusta a una función exponencial decreciente para grandes valores de k : $p(k) \propto e^{-ak}$, de acuerdo a la teoría de campo medio (sección 1.3.7). La Fig. 1.16 presenta el estudio que conduce a este ajuste. En la figura 1.5, se muestran también las distribuciones de conectividad únicamente con el propósito de ilustrar que el sistema cambia de un estado de orden (regularidad) a estados en desorden. Para identificar las tendencias en la distribución de conectividad, es preciso caracterizarla en redes del orden de 10^6 nodos.

En comparación con la redes aleatorias puras, las redes de Watts-Strogatz presentan un alto coeficiente de clustering y la distancia media se incrementa lentamente con el tamaño de la red (Barrat y Weigt, 2000).

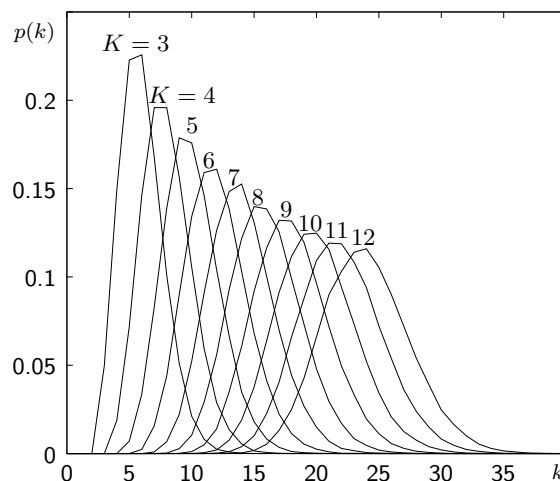


Fig. 1.6. Distribuciones de conectividad para diferentes valores del parámetro K en redes complejas generadas con el algoritmo de Watts-Strogatz. Para facilitar la comprensión, se usan líneas en lugar de histogramas; las distribuciones varían también como función del número total de nodos de la red compleja. Para generar esta gráfica se crearon 7 redes complejas de 10000 nodos para cada valor de k .

1.2.3. Redes Scale-Free

En la naturaleza se presentan otras redes con estructuras muy interesantes. Por ejemplo, en diferentes poblaciones existen individuos con una enorme cantidad de enlaces a otros de su misma especie. Un ejemplo básico es WWW, donde hay algunos sitios mucho más visitados que otros: generalmente los motores de búsqueda tienen millones y millones de enlaces a otros sitios, mientras estos últimos tienen un conjunto reducido de enlaces. El físico Albert-László Barabási y sus colegas en la Universidad de Notre Dame en Indiana caracterizaron la distribución de conectividad de Internet, encontrando que no tiene sentido hablar del grado promedio en ella; esto se debe a la existencia de un conjunto reducido de nodos con conectividades muy grandes, y la conectividad pequeña en el resto de nodos (Barabási, 2002).

Hace algunos años se observó que la red de contactos sexuales entre los seres humanos tiene una estructura semejante a lo estudiado por Barabási (Liljeros et al., 2001). Pronto, los estudios de otras redes biológicas y científicas manifestaron la misma estructura, por lo que Barabási decidió dar nombre a este tipo de redes complejas: Redes libres de escala o Scale-Free. Esto se debe a que cuando aumenta el tamaño de la red, los nodos que tienen muchos enlaces siguen aumentándolos sin límite.

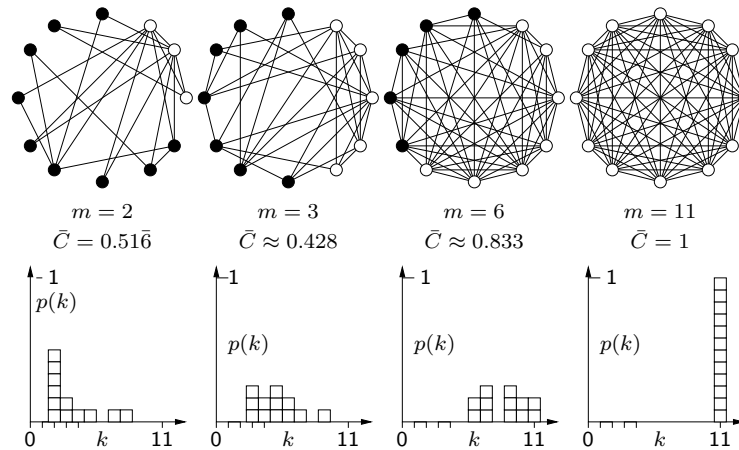


Fig. 1.7. La variación en el parámetro m genera diferentes redes complejas con el algoritmo de Barabási-Albert. En cada red generada, los nodos blancos tienen coeficiente de agregación 1.

Barabási y su equipo desarrollaron un algoritmo para crear algunas redes de tipo Scale-Free, que describimos a continuación: se comienza con un conjunto

de m_0 nodos, donde se establecen todos los vínculos posibles entre ellos, y secuencialmente se agregan nuevos nodos a la red; cada vez que un nuevo nodo es agregado, se establecen m enlaces entre este nodo y los nodos ya presentes en la red; cada nodo existente tiene una probabilidad de establecer un enlace con el nodo nuevo, dada por

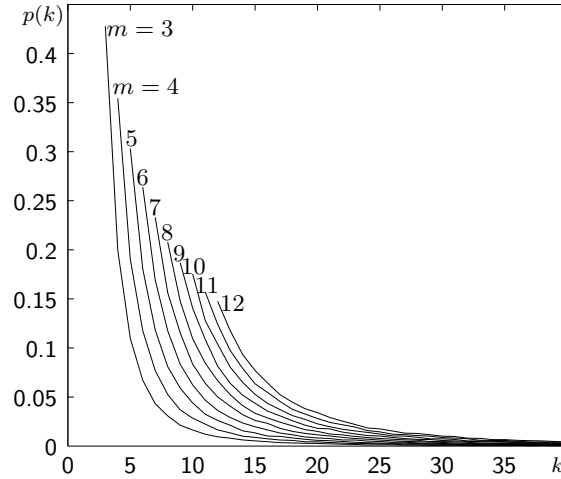


Fig. 1.8. Distribuciones de conectividad para diferentes valores del parámetro k en redes complejas generadas con el algoritmo de Barabási-Albert. Para facilitar la comprensión, se usan líneas en lugar de histogramas; las distribuciones varían también como función del número total de nodos de la red compleja. Para generar esta gráfica se crearon 7 redes complejas de 10000 nodos para cada valor de k .

$$p_i = \frac{k_i}{\sum_j k_j}. \quad (1.6)$$

El procedimiento es repetido el número de veces suficiente para completar una red con N nodos, que tiene una conectividad promedio $\bar{k} = 2m$ (Pastor-Satorras y Vespignani, 2001b).

La figura 1.7 presenta redes complejas de Barabási-Albert con doce nodos. Se muestra el valor del parámetro m usado en su construcción, el coeficiente de clustering que se obtiene y la distribución de conectividad con el propósito de ilustrar las características de estas redes. Las redes Scale-Free tienen un alto grado de agregación en comparación a las redes aleatorias puras, pero la distancia

media decrece más rápidamente con el crecimiento de la red; la distribución de conectividad se ajusta a una función de potencia decreciente: $p(k) \propto k^{-b}$ para grandes valores de k , como se estudiará en la sección 1.3.7. En el caso particular de las redes de Barabási-Albert, se tiene $b \approx 3$.

1.3. Modelación de procesos en epidemiología

A principios del siglo XX se introdujeron los primeros métodos matemáticos para el análisis del comportamiento de enfermedades contagiosas en poblaciones. Entre estos métodos aparecieron los primeros modelos de epidemiología basados en ecuaciones diferenciales, que constituyeron aproximaciones teóricas sencillas a los problemas de salud pública que se estudiaban entonces (Kermack y McKendrick, 1927). También se introdujeron métodos estadísticos que gradualmente permitieron analizar de manera sistemática los datos de campo, contribuyendo a la comprensión de las correlaciones entre el comportamiento de los grupos sociales y el comportamiento de los agentes infecciosos.

Durante el siglo pasado el mundo experimentó un crecimiento de la población global y la concentración del ser humano en las grandes ciudades (U.S. Census Bureau, 2009). La aparición de nuevas enfermedades infecciosas, nuevas estructuras sociales y nuevas estrategias de salud pública llevaron a los investigadores a hacer cambios en los métodos estadísticos y matemáticos que se han aplicado en epidemiología. Así, los modelos de ecuaciones diferenciales comenzaron a involucrar la influencia de la heterogeneidad en las relaciones sociales y de la geografía sobre las epidemias. Hoy, gracias a los modernos métodos numéricos computacionales es posible analizar y predecir el comportamiento de enfermedades infecciosas en grandes poblaciones, incluso a nivel global (Colizza et al., 2006).

Además de ser herramientas de estudio en epidemiología, los modelos propuestos han sido aplicados en otras áreas del conocimiento como teoría de información, telecomunicaciones, ciencias sociales, matemáticas, física y otros. Algunos ejemplos específicos de estudios relacionados con las epidemias son la difusión de rumores (Moreno et al., 2004; Newman et al., 2006), el conflicto armado en Colombia (Isaza y Campos, 2005), y el rol de la red aeronáutica mundial en la propagación de enfermedades infecciosas (Colizza et al., 2006).

Los modelos de enfermedades infecciosas permiten clasificar a los individuos de una población teniendo en cuenta su estado de salud. Algunos de los estados de salud más comunes en poblaciones reales son los siguientes:

Susceptibles S Individuos que tienen la posibilidad de enfermarse

Expuestos E Individuos que tienen la enfermedad, pero los síntomas de la misma no se han manifestado. En general pueden transmitir la enfermedad a otros individuos, con el agravante de que no están informados de su infección.

Infecciosos I Tienen la enfermedad y sus síntomas se manifiestan. Pueden transmitir la enfermedad a individuos susceptibles.

Retirados o recuperados R Son individuos que han dejado de sufrir la enfermedad y han desarrollado inmunidad, de tal manera que no pueden enfermarse nuevamente. Esta categoría abarca también a los individuos vacunados y fallecidos.

Por sus características particulares, cada enfermedad infecciosa puede ser causa de estados de salud adicionales o diferentes para los individuos; dichos estados de salud permiten la clasificación de los modelos epidémicos en categorías como las siguientes:

Modelos SIS Se utilizan en la representación de enfermedades infecciosas no letales, que se diseminan en poblaciones donde no hay vacunas disponibles y no es posible adquirir inmunidad temporal. En estos modelos, los individuos susceptibles que tienen contacto con individuos infecciosos se transforman en infecciosos también, y comienzan a transmitir la enfermedad inmediatamente. Después, cuando se recuperan de la enfermedad, los individuos infecciosos regresan al estado susceptible. Estos modelos pueden reproducir el comportamiento de enfermedades infecciosas como el resfriado común.

Modelos SIR Son modelos usados en la representación de enfermedades infecciosas que pueden ser letales o que permiten a los individuos adquirir inmunidad. En estos modelos, los susceptibles pueden quedar infectados a través de sus contactos con infecciosos, y de inmediato adquieren la capacidad de infectar a otros. Cuando la enfermedad ha sido eliminada del cuerpo del individuo infeccioso, éste pierde toda posibilidad de infectarse nuevamente: ahora se encuentra en el estado Retirado. Por definición, el estado Retirado es permanente. Los modelos SIR han sido usados en trabajos de análisis y predicción del comportamiento de brotes epidémicos como la *fiebre de Hong Kong* (Duke University, 2000), la plaga (Londres

1665-1666, Bombay 1906), el cólera (Londres 1865) (Weisstein y Weisstein), el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Modelos SEIR Sirven para representar enfermedades infecciosas en las que cada individuo susceptible que recibe la infección pasa por un periodo de incubación o *exposición* E, en el cual no manifiesta los síntomas de la enfermedad pero tiene un riesgo persistente de transmitirla a otros individuos. Los modelos SEIR han sido aplicado en el análisis de la propagación del síndrome respiratorio agudo grave SARS (Dye y Gay, 2003; Riley et al., 2003; Lipsitch, 2003), el SIDA y otras enfermedades infecciosas.

Tabla 1.1. Esquemas simplificados de los modelos epidémicos más comunes.

SIR	Susceptible \rightarrow Infectado \rightarrow Recuperado
SIS	Susceptible \rightleftharpoons Infectado
SIS+R	Susceptible \rightleftharpoons Infectado Recuperado
SEIR	Susceptible \rightarrow Expuesto \rightarrow Infectado \rightarrow Recuperado

Esta agrupación general de los modelos ha tenido en cuenta rasgos básicos de la enfermedades infecciosas, como son el conjunto de estados de salud que puede atravesar un individuo y el orden en que ocurren. Así como existen otros estados de salud que cada enfermedad en particular puede provocar, hay otros rasgos que permiten distinguir unos modelos epidemiológicos de otros. En las próximas secciones vamos a presentar con más detalle la clasificación de los modelos por medio de estos rasgos, los cuales tendrán incidencia en el desarrollo de este trabajo.

Otra característica interesante en la investigación en epidemiología es el *número reproductivo básico* \mathcal{R} , una medida de la fuerza de una infección (Anderson y May, 1992). Cuando este número es igual a 1, se espera que en promedio cada individuo infectado infecte a un individuo susceptible antes de recuperarse de la enfermedad. Un número reproductivo básico mayor a 1 significa que un individuo infectado podrá diseminar la enfermedad con mayor facilidad, lo cual en definición es una epidemia. Por el contrario, un número reproductivo básico menor a 1 indica que la enfermedad se extingue y en general un número de individuos susceptibles no contraen la enfermedad. En general, la medición del número reproductivo se hace sin aplicar estrategias de intervención o vacunación; su cálculo teórico depende del modelo epidemiológico subyacente, por lo cual presentamos algunos ejemplos en las próximas secciones.

En décadas recientes, los modelos compartimentales han sido objeto de nuevas investigaciones, principalmente en cuatro frentes de trabajo. Primero, la especialización de los modelos compartimentales gracias a la creación de términos específicos para cada enfermedad, como términos de nacimiento y muerte natural, factores adicionales de riesgo, temporadas y cambio climático. Segundo, la combinación de modelos compartimentales con técnicas derivadas de otras áreas de investigación. Tercero, el estudio del espacio en el cual están distribuidas las poblaciones. Cuarto, la construcción de modelos alternativos que no están basados en ecuaciones diferenciales o diferencias. Estudiaremos brevemente estos modelos en las siguientes secciones de este trabajo.

1.3.1. Modelos con interacciones homogéneas

El modelo SIR propuesto por Kermack y McKendrick (1927) es uno de los primeros estudios matemáticos en epidemiología, y consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales que relacionan las poblaciones arriba descritas con el tiempo y el comportamiento de la enfermedad infecciosa:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\bar{k}p_I SI, & \frac{dI}{dt} &= \bar{k}p_I SI - p_r I \\ \frac{dR}{dt} &= p_r I & 1 &= S + I + R, \end{aligned} \tag{1.7}$$

donde \bar{k} es el número promedio de contactos infecciosos que tiene un individuo a diario, S es la fracción de susceptibles, I la fracción de infectados, y R la fracción de retirados, las cuales están en el intervalo $[0, 1]$. p_I representa la probabilidad promedio que tiene cada individuo susceptible de infectarse cada día y p_r representa la probabilidad que tiene cada individuo enfermo de recuperarse de la enfermedad cada día. La figura 1.9 muestra la solución numérica de un modelo SIR como el que aquí describimos. En este ejemplo, la fracción de individuos susceptibles disminuye hasta cero, mientras la fracción de individuos retirados de la infección crece hasta la unidad; decimos que la enfermedad se *extingue*. Por el contrario, en el caso de que la enfermedad infecciosa evoluciona y se estabiliza alrededor de un número no nulo de individuos susceptibles, decimos que la enfermedad tiene *prevalencia*.

Cada término en las ecuaciones (1.7) ha sido construido para representar una propiedad específica de la infección; en primer lugar, consideremos el proceso de recuperación de los individuos que padecen la enfermedad: es un proceso que no depende de ningún factor externo; el paciente es sanado en un tiempo promedio

después de sufrir la infección. Por esta razón, la fracción de población que se recupera cada día depende sólo de la cantidad de infecciosos; en su forma más simple, dicha fracción es *proporcional* a I , por lo cual el término $p_r I$ es definido para representar la recuperación.

En segundo lugar, consideremos el proceso de transmisión de la enfermedad: en este modelo se requiere la interacción entre individuos infecciosos e individuos susceptibles para que la enfermedad sea transmitida; sin embargo, sólo el contacto entre ellos no es suficiente para que la infección ocurra; la probabilidad de transmisión depende también de ciertas condiciones fisiológicas de la enfermedad y los dos individuos. Podemos expresar de forma sencilla estas condiciones de transmisión por medio de un término que involucra el producto de la fracción de susceptibles y la fracción de infectados, que en las ecuaciones (1.7) corresponde a $\bar{k} p_I S I$.

Destacamos que los modelos epidémicos que presentamos en esta sección han sido diseñados con un conjunto de suposiciones que los apartan del comportamiento de enfermedades infecciosas reales; algunas suposiciones que observamos son:

- El tamaño de la población no cambia en los modelos; esto es, no hay nacimiento de individuos, migraciones, ni muerte de los individuos por causas diferentes a la enfermedad.
- Las poblaciones interactúan de forma homogénea: la probabilidad de infección es la misma para todos los individuos, así como la probabilidad de recuperación;
- Las poblaciones no tienen estructura espacial: Se asume que los contactos entre individuos para todos ellos y las condiciones del sitio donde viven no tienen influencia en la evolución de la enfermedad;
- No se incorpora la acción del hombre en el diseño de los modelos; esto es, no se incluyen las estrategias de vacunación y contención de la enfermedad que normalmente se implementan en los planes de salud pública.

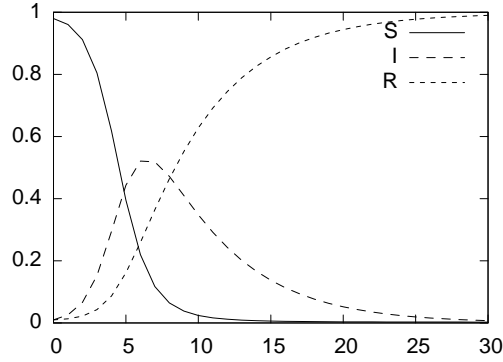


Fig. 1.9. Solución numérica de un modelo SIR como el de las Ecuaciones (1.7) con los siguientes parámetros: $p_I = p_r = 0.2$; $\bar{k} = 6$.

La figura 1.9 muestra la tendencia de las poblaciones en el modelo SIR: La población de susceptibles tiende a disminuir siempre, mientras la población de recuperados tiende a incrementarse. La cantidad de individuos infectados tiene un comportamiento que asintóticamente se acerca a 0, pero su forma depende de la fuerza de la infección; en (1.7), a partir de la ecuación que expresa I , podemos calcular las condiciones bajo las cuales la enfermedad es epidémica:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= (\bar{k}p_I S - p_r) I > 0 \\ \bar{k}p_I S - p_r &> 0 \\ \bar{k} \frac{p_I}{p_r} S &> 1 \end{aligned} \quad (1.8)$$

De este modo, definimos el número reproductivo básico para este modelo como

$$\begin{aligned} \mathfrak{R} &= \mathfrak{R}_0 S, \text{ donde} \\ \mathfrak{R}_0 &= \bar{k} \frac{p_I}{p_r}. \end{aligned} \quad (1.9)$$

Debido a que S es descendente en el tiempo, se puede predecir la existencia los siguientes regímenes a partir de (1.8):

Extinción de la enfermedad, independiente de S , en el caso $\mathfrak{R}_0 < 1$;

Extinción de la enfermedad, dependiente del valor de S , si se da el caso $S < \frac{1}{\mathfrak{R}_0}$;

Epidemia, dependiente de S , en el caso $S > \frac{1}{\mathfrak{R}_0}$.

En los dos últimos casos es fácil calcular que S tiende asintóticamente al valor

$$S_\infty = \frac{1}{\mathfrak{R}_0} = \frac{p_r}{\bar{k}p_I}. \quad (1.10)$$

El modelo SIS también ha sido estudiado utilizando ecuaciones diferenciales (Bailey, 1987). Una forma sencilla de este modelo está dada por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dS}{dt} = p_r I - \bar{k}p_I SI \quad \frac{dI}{dt} = \bar{k}p_I SI - p_r I, \quad S + I = 1. \quad (1.11)$$

Las ecuaciones (1.11) y (1.7) tienen una construcción similar, donde los términos de infección y recuperación tienen la misma forma.

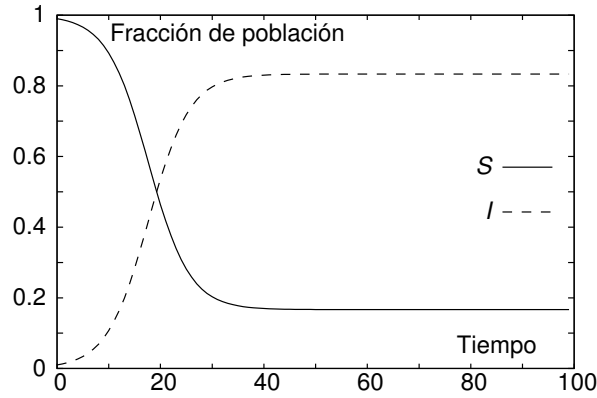


Fig. 1.10. Solución numérica de un modelo SIS como el de la Ec. (1.11) con los siguientes parámetros: $p_I = p_r = 0.2$; $\bar{k} = 6$.

A partir de la figura 1.10 podemos ver que el modelo SIS tiene la tendencia a alcanzar una población estable de individuos infecciosos, un comportamiento diferente al que presenta I en el modelo SIR; dicha estabilidad se alcanza cuando la proporción de individuos que se infectan es igual a la proporción de individuos que se recuperan. A partir de las ecuaciones (1.11) es posible calcular el tamaño de esta población estable, que cumple la condición $\frac{dI}{dt} = 0$:

$$\frac{dI}{dt} = \bar{k}p_I(1 - I)I - p_r I = I(\bar{k}p_I(1 - I) - p_r) = 0; \quad (1.12)$$

Definiendo $\lambda = \frac{pI}{pr}$, $\lambda_c = \frac{1}{k}$, y descartando la solución trivial $I = 0$ podemos escribir

$$\frac{\lambda}{\lambda_c}(1 - I) - 1 = 0 \therefore I = 1 - \frac{\lambda_c}{\lambda} \quad (1.13)$$

La condición $0 \leq I \leq 1$ permite concluir:

$$I = \begin{cases} 0, & \lambda < \lambda_c \\ 1 - \frac{\lambda_c}{\lambda}, & \lambda > \lambda_c. \end{cases} \quad (1.14)$$

1.3.2. Modelos compartimentales con metapoblaciones

Hemos establecido que la igualdad en el riesgo individual de contagio en los modelos compartimentales se debe en parte a la homogeneidad en los contactos infecciosos. Recordemos que esta homogeneidad consiste en suponer que cada individuo tiene la misma cantidad de contactos sociales, con el mismo riesgo en cada contacto. sin embargo, es fácil ver que en poblaciones reales esto no siempre se cumple. Por ejemplo, en Internet hay computadores diseñados para atender las solicitudes de miles de clientes, es decir, con un gran número de contactos que un virus informático puede aprovechar para diseminarse; también hay computadores diseñados para usuarios finales, que se conectan solamente a uno o dos servidores; esto representa un número pequeño de contactos (Faloutsos et al., 1999). Este ejemplo, que se presenta también en poblaciones de seres vivos, nos muestra que los contactos infecciosos pueden ser heterogéneos.

Una causa de la heterogeneidad antes mencionada en una población de animales o personas es el conjunto de condiciones geográficas donde habitan los seres vivos. Por ejemplo, considérese un conjunto de individuos agrupados en subpoblaciones. Si éstos se encuentran espacialmente separados, es probable que los contactos entre individuos de una subpoblación tengan una estructura diferente a los contactos entre individuos de subpoblaciones vecinas, y diferente aún para subpoblaciones apartadas. Llamamos *metapoblación* a este conjunto de subpoblaciones, y como vemos, representa un primer paso a la modelación de la heterogeneidad de poblaciones reales. Las metapoblaciones pueden ser modeladas usando distintas técnicas que estudiaremos en este trabajo. En esta sección veremos cómo la técnica empleada en los modelos compartimentales puede ser usada para modelar una metapoblación.

Consideremos una metapoblación constituida por dos subpoblaciones A y B. Inicialmente, los tamaños de estas subpoblaciones son N_A y N_B ; en esta metapoblación se presenta una enfermedad contagiosa de tipo SIS, con la cual los

individuos de la subpoblación A se agrupan en susceptibles (S_A) e infecciosos (I_A). De la misma manera aparecen individuos susceptibles (S_B) e infecciosos (I_B) en la subpoblación B. Si hacemos la suposición de que no hay contactos sociales entre individuos de A e individuos de B, podemos suponer que la evolución temporal de la enfermedad en cada subpoblación es independiente de la otra subpoblación. El modelo compartimental correspondiente simplificado es como sigue (Brauer et al., 2008):

$$\begin{aligned} \frac{dS_A}{dt} &= p_r I_A - \bar{k} p_I S_A I_A & \frac{dI_A}{dt} &= \bar{k} p_I S_A I_A - p_r I_A \\ \frac{dS_B}{dt} &= p_r I_B - \bar{k} p_I S_B I_B & \frac{dI_B}{dt} &= \bar{k} p_I S_B I_B - p_r I_B \\ N_A &= S_A + I_A & N_B &= S_B + I_B, \end{aligned} \quad (1.15)$$

donde el tamaño de cada subpoblación es constante (N_A y N_B).

A causa de la aparición de relaciones sociales entre las dos subpoblaciones, se han diseñado varias maneras de incorporar en el modelo (1.15) la información de los contactos que se establecen entre individuos de A y B, que generalmente involucran la adición de términos a las ecuaciones diferenciales (McCallum et al., 2001). En este trabajo presentaremos algunos de los términos más sencillos que sirven este propósito.

Una manera de modelar contactos sociales entre A y B consiste en suponer que los individuos susceptibles de A pueden viajar a B y viceversa. Sea γ la fracción de susceptibles que viaja de una ciudad a otra. Así, γS_A individuos susceptibles viajan de A a B, y γS_B individuos susceptibles viajan de B a A en cada paso discreto de tiempo:

$$\frac{dS_A}{dt} = \gamma(S_B - S_A) + p_r I_A - \bar{k} p_I S_A I_A \quad \frac{dI_A}{dt} = \bar{k} p_I S_A I_A - p_r I_A \quad (1.16)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS_B}{dt} &= \gamma(S_A - S_B) + p_r I_B - \bar{k} p_I S_B I_B & \frac{dI_B}{dt} &= \bar{k} p_I S_B I_B - p_r I_B \\ N_A &= S_A + I_A & N_B &= S_B + I_B; \end{aligned} \quad (1.17)$$

N_A y N_B ahora varían en el tiempo debido al término introducido.

Otra manera simple de incorporar contactos sociales entre las subpoblaciones consiste en suponer que el agente infeccioso viaja de A a B y viceversa,

estableciendo contacto entre los individuos infecciosos de una subpoblación y los individuos susceptibles de la otra. En este esquema los individuos permanecen en sus subpoblaciones, con lo cual N_A y N_B son conservados. En el sistema de ecuaciones diferenciales (1.15) introducimos el coeficiente ε que constituye una distinción entre la transmisión de la enfermedad dentro de una subpoblación y su transmisión hacia otra subpoblación.

$$\begin{aligned} \frac{dS_A}{dt} &= p_r I_A - \bar{k} p_I S_A I_A - \varepsilon \bar{k} p_I S_A I_B & \frac{dI_A}{dt} &= -\frac{dS_A}{dt} \\ \frac{dS_B}{dt} &= p_r I_B - \bar{k} p_I S_B I_B - \varepsilon \bar{k} p_I S_B I_A & \frac{dI_B}{dt} &= -\frac{dS_B}{dt} \\ N_A &= S_A + I_A & N_B &= S_B + I_B; \end{aligned} \quad (1.18)$$

Así, si ε es menor que 1, el término representa que los contactos sociales que se dan entre subpoblaciones implican un riesgo menor de contagio que los enlaces dentro de cada una de ellas; por otra parte, $\varepsilon > 1$ representa un mayor riesgo de contagio entre los individuos de subpoblaciones diferentes, frente a reducidas posibilidades de transmisión de la enfermedad dentro de cada ciudad. En el modelo propuesto en las Ecs. (1.18) es posible observar que el tamaño de las poblaciones permanece constante. Por último, pueden formularse ecuaciones con más términos, como nacimientos y muertes, combinaciones de interacciones y otros dependiendo de la naturaleza de la enfermedad (Brauer et al., 2008).

1.3.3. Difusión - Ecuaciones diferenciales parciales

En un modelo epidémico, es posible definir las densidades de las poblaciones S , I y R como propiedades de cada punto del espacio. En este caso, las funciones $S(x, t)$, $I(x, t)$ y $R(x, t)$ tienen una evolución temporal que se puede plantear usando ecuaciones diferenciales parciales. Por ejemplo, Meade y Milner (1992) investigaron la diseminación de una enfermedad infecciosa en una población que se distribuye en una dimensión espacial (x entre 0 y L), usando el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} S_t &= k_1 (SN_x)_x + k_2 (SI_x)_x - \alpha SI \\ I_t &= k_1 (IN_x)_x + \alpha SI - \gamma I \\ R_t &= k_1 (RN_x)_x + \gamma I \end{aligned} \quad (1.19)$$

En estas ecuaciones, los subíndices x y t representan diferenciación parcial respecto a estas variables, α es la tasa de infección, γ es la tasa de recuperación,

los términos que acompañan a k_1 representan que cada población evita sobrepoblar un lugar, y el término con k_2 representa la tendencia de los susceptibles a alejarse de los lugares de concentración de infecciosos. En este estudio, las condiciones de frontera homogéneas de Neumann representan que no hay migración de individuos hacia afuera o dentro de la población; para k_1 y k_2 positivos estas condiciones pueden escribirse como

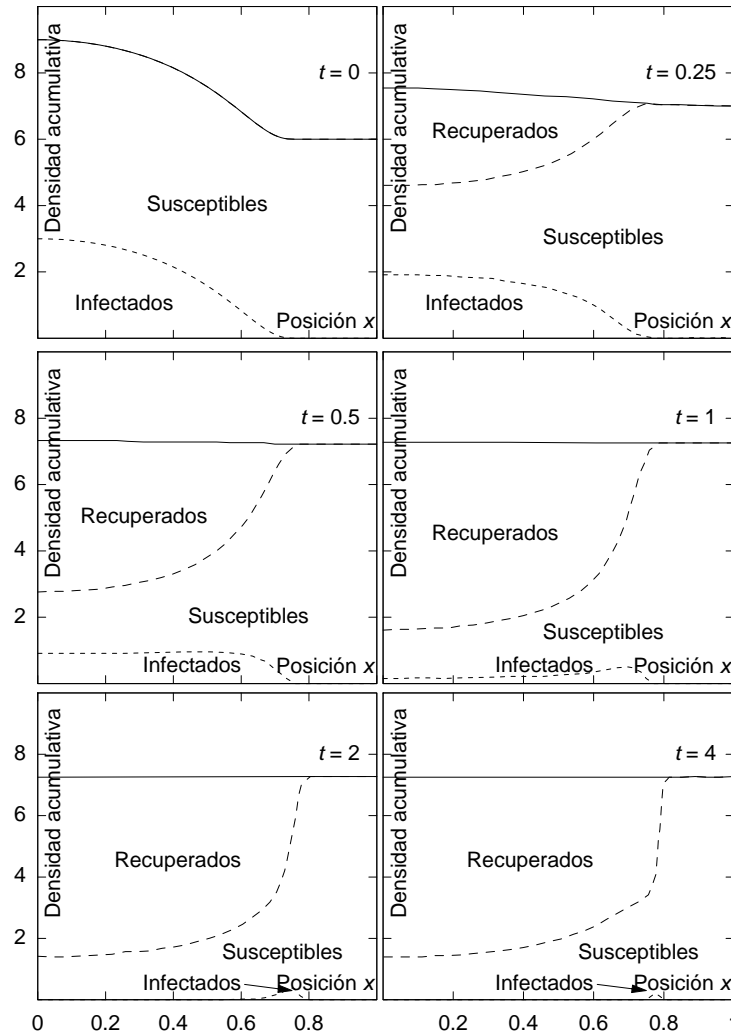


Fig. 1.11. Una solución numérica de las ecuaciones (1.19)-(1.20) en el escenario $L = 0$, $k_1 = 0.1$, $k_2 = 0$, $\alpha = 1.0$, $\gamma = 5.0$.

$$N_x(0, t) = N_x(L, t) = I_x(0, t) = I_x(L, t) = 0. \quad (1.20)$$

Meade y Milner (1992) estudiaron las propiedades matemáticas de este sistema de ecuaciones diferenciales, entre ellas la existencia y unicidad de soluciones. También se demuestra que en cualquier escenario la densidad de infecciosos tiende a cero. Además se soluciona por métodos numéricos un escenario en particular, dado por las condiciones iniciales

$$\begin{aligned} S_0 &= 6 \\ R_0 &= 0 \end{aligned} \quad I_0 = \begin{cases} 3 \exp\left(\frac{x^2}{x^2 - 0.8^2}\right), & 0 < x < 0.8 \\ 0, & 0.8 < x < 1 \end{cases} \quad (1.21)$$

La figura 1.11 presenta varios instantes de la evolución temporal de la infección para cada lugar. Las condiciones iniciales representan la presencia de individuos infecciosos en la región del espacio $[0, 0.8)$, que con el paso de tiempo infectan susceptibles sin abandonar dicha región. Eventualmente los enfermos se recuperan y la densidad de individuos susceptibles cae. En la región $[0.8, 1]$ no se da ninguna infección. Es notorio que los infecciosos no migran a sitios donde solamente hay susceptibles, lo cual es consecuencia de I en el término $k_1(I N_x)_x$ de las ecuaciones (1.19).

1.3.4. Reacción - Difusión

Los modelos de reacción-difusión (RD) fueron desarrollados inicialmente en áreas como la cinética química, donde átomos o moléculas de sustancias mezcladas se difunden en el espacio y pueden reaccionar al estar cerca unas de otras. Existen modelos en los que el espacio se modela como un continuo, los cuales pueden ser contruidos asignando una forma y volumen a cada partícula; su evolución temporal es diseñada para imitar el movimiento browniano y las reacciones esperadas de las partículas, haciendo énfasis en que la reacción se da cuando su distancia entre reactivos es menor que algún valor umbral. El espacio también puede ser representado de manera discreta, dividiéndolo en celdas y distribuyendo las partículas de las sustancias reactivas en cada una de las celdas. En cada lugar se construye un conjunto de ecuaciones diferenciales (o diferencias) que representan las reacciones de las sustancias dependiendo de la cantidad presente en la celda; además las sustancias reactivas y los productos de reacción pueden difundirse de una celda a las celdas vecinas.

Las ecuaciones de reacción en los modelos RD de cinética química involucran principios básicos como la conservación de la materia, la energía y el balance estequiométrico. También contienen un conjunto de reglas de difusión, que gobiernan el movimiento de sustancias entre celda y celda. Las sustancias pueden ser representadas de manera discreta o continua, dentro de cada celda.

En estudios epidemiológicos, un modelo de reacción-difusión puede aplicarse de la siguiente manera (Colizza et al., 2007): las partículas que reaccionan representan individuos, cada celda representa una población, un distrito, un barrio o una ciudad. Las reglas de difusión imitan los patrones de migración (transporte) que los individuos siguen; las reglas de reacción representan las interacciones entre los individuos presentes en cada población, como la transmisión de la enfermedad y la recuperación de los enfermos. Por ser orientados a poblaciones, los modelos RD permiten también representar la estructura de las relaciones sociales entre las diferentes poblaciones por medio de la construcción de una red compleja. Por ejemplo, en una red de Watts-Strogatz cada nodo puede representar una población y los vínculos pueden representar patrones de transporte de individuos entre las poblaciones (Colizza et al., 2007a).

Mientras las reglas de reacción en un proceso de reacción-difusión en cinética química pueden representar procesos variados y disímiles, en epidemiología sólo se requieren algunos procesos básicos. Ejemplos de estos procesos son los siguientes:

- Infección a una tasa ν : $S + I \xrightarrow{\nu} I + I$
- Sanación o recuperación a una tasa δ : $I \xrightarrow{\delta} S$
- Vacunación de s susceptibles en un instante fijo de tiempo: $sS \rightarrow sR$
- Nacimientos de individuos susceptibles a una tasa α : $N \xrightarrow{\alpha} N + S$
- Nacimientos de individuos infectados (transmisión vertical) a una tasa β : $I \xrightarrow{\beta} I + I$

Colizza et al. (2007a) desarrollaron un modelo de reacción-difusión que involucra redes complejas. En éste se construye una metapoblación de V ciudades representadas por nodos, unidas por una red de caminos; esta red tiene una estructura heterogénea del tipo Scale-Free. En los nodos y caminos circulan N partículas que representan individuos y que pueden tener estado de salud S o I ; estas partículas interactúan entre sí de manera homogénea dentro de cada nodo, por medio del modelo compartimental SIS:



Por medio de un conjunto de desarrollos teóricos y numéricos, Colizza y su equipo encontraron regiones en el espacio de parámetros del modelo donde la enfermedad infecciosa se extingue, y regiones donde ésta presenta prevalencia. Estas regiones están delimitadas por umbrales, algunos de los cuales son calculados y determinados numéricamente por los investigadores.

En el trabajo mencionado se definen los procesos tipo I (1), en los cuales se asume que dentro de cada nodo se dan todas las interacciones posibles entre las partículas, con lo cual la tasa de infección es β en la Ec. (1.22); también se definen los procesos tipo II, en los que se supone que cada partícula tiene un conjunto limitado de contactos infecciosos con otras partículas del nodo; en este caso, la tasa de infección es reescalada por el número de partículas en el i -ésimo nodo, lo cual aparece en la Ec. (1.22). Usualmente observamos procesos de tipo II en trabajos de campo en epidemiología.

En este trabajo también se ha definido la movilidad de las partículas dependiendo de su estado de salud. Se define que las partículas en estado I pueden moverse entre los nodos con probabilidad 1 en cada paso de tiempo. Esto es, después de cada proceso de reacción cada partícula infecciosa escoge al azar uno de los k_i enlaces que parten del i -ésimo nodo donde se encuentra la partícula, y se mueve a través de este enlace hacia el nodo vecino. Existe también un parámetro D_A que permite el movimiento de individuos susceptibles entre nodos ($D_A = 1$) o hace que los susceptibles no migren ($D_A = 0$).

La investigación arroja algunos resultados interesantes: Por ejemplo, en los procesos epidémicos de tipo I con $D_A = 0$, en una escala temporal del orden de 10^3 pasos de tiempo, se consigue en cada nodo de grado k una densidad de susceptibles que es independiente de k . Dado que los individuos infecciosos sí migran de nodo en nodo, la prevalencia de la enfermedad en cada nodo depende de su grado k_i . Cuando se permite la difusión de partículas susceptibles en procesos de tipo I, se observa que las densidades de partículas S e I en cada nodo tienen una dependencia lineal respecto al grado k . Esto significa que las partículas tienden a agruparse en las subpoblaciones mejor conectadas.

En los procesos de tipo II se observa que las densidades de partículas susceptibles e infecciosas en cada nodo son lineales respecto a k , sin importar si las partículas susceptibles pueden migrar o no de nodo en nodo.

También se observó en estas investigaciones la relación entre algunas variables del modelo y el umbral epidémico. Por ejemplo, en los procesos denominados I se hizo una predicción teórica acerca del umbral epidémico ρ_c y se encontró que éste depende de la probabilidad de infección β , la probabilidad de recuperación μ y la variabilidad en la conectividad de la red compleja de subpoblaciones, de

la siguiente manera para $D_A = 0$:

$$\rho_c = \mu_\beta \quad (1.23)$$

Para $D_A = 1$:

$$\rho_c = \frac{\bar{k}^2}{\langle k^2 \rangle} \frac{\mu}{\beta} \quad (1.24)$$

1.3.5. Autómatas celulares de gas en red

La técnica de simulación denominada *Lattice Gas Cellular Automaton LGCA* constituye otra manera de implementar el análisis del espacio en un modelo epidémico. En los LGCA se divide el espacio en celdas que contienen individuos de la población; las representaciones más comunes son construidas con celdas regulares, de igual forma y tamaño, como se muestra en la Fig. 1.12.

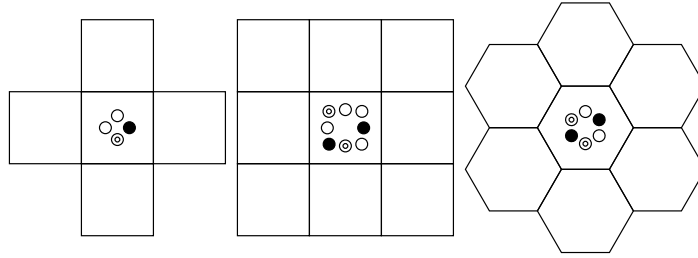


Fig. 1.12. Ejemplos de celdas en un autómata celular gaseoso en red. La celda central muestra algunos individuos susceptibles (○), infecciosos (●) y recuperados (⊙).

El tamaño de las celdas del modelo es escogido de tal manera que se puedan hacer las aproximaciones que hemos estudiado en los modelos anteriores:

- Homogeneidad en la cantidad de contactos infecciosos que tienen los individuos
- Homogeneidad en el riesgo de contagio

De esta manera se puede estudiar la dinámica de la enfermedad infecciosa en el interior de una celda utilizando los modelos compartimentales clásicos de la sección 1.3.1. Además de este comportamiento en el interior de cada celda, los modelos LGCA incorporan patrones de transporte de individuos entre celdas adyacentes; una representación sencilla de estos patrones consiste en suponer

que después de que ocurre el proceso de infección se escoge al azar una celda diferente para cada individuo y luego éstos se desplazan a las celdas escogidas. En general, un paso de tiempo en un modelo LGCA agrupa el proceso de infección y el desplazamiento de todos los individuos del modelo.

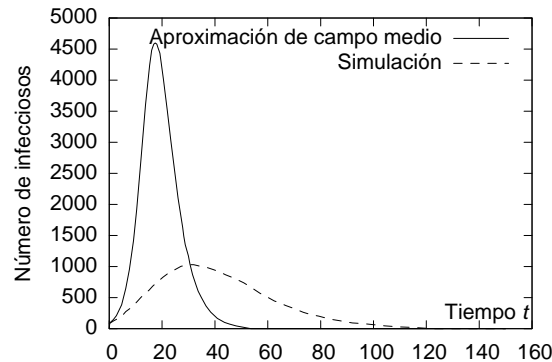


Fig. 1.13. Una solución numérica de un autómatas celular gaseoso en red (LGCA) con 16000 susceptibles y 100 infectados Fukś y Lawniczak (2001). Se observa que en comparación con la aproximación de campo medio la enfermedad tiene un menor impacto sobre la población, ya que el número máximo de individuos infecciosos es menor a lo calculado en campo medio.

(Fukś y Lawniczak, 2001) desarrollan un modelo epidémico basado en un autómatas celular de gas en red hexagonal, en el que se introduce una enfermedad infecciosa de tipo SIR. La primera parte de la investigación consiste en usar una aproximación de campo medio para demostrar que las ecuaciones diferenciales de Kermack y McKendrick se pueden aplicar también a este modelo LGCA. A continuación, por medio de un conjunto de simulaciones, se observa que el autómatas celular tiene menores tasas de infección y un impacto menor que la teoría de campo medio correspondiente, como se observa en el ejemplo de la Fig. 1.13.

Fukś y Lawniczak explican este resultado en que la teoría de campo medio asume que las interacciones entre los individuos son homogéneas, mientras que el modelo de LGCA tiene agregación en sus poblaciones; por ejemplo, es probable que alrededor de celdas con individuos infecciosos haya más celdas con individuos infecciosos, formando pequeños *clusters* de individuos infecciosos, así como es probable que en otras regiones del espacio haya solamente individuos susceptibles

y retirados. Esta propiedad es una consecuencia de la limitada capacidad de desplazamiento y la ausencia de interacciones de largo alcance.

En el mismo estudio se presentan los efectos de dos estrategias de vacunación aplicadas al modelo LGCA. En la primera estrategia, denominada Inmunización Uniforme, se escoge un grupo de individuos susceptibles al azar y su estado es cambiado a *Retirado*. En la segunda estrategia, denominada Barrera, se vacuna todos los susceptibles que se encuentran a una distancia fija del centro; en efecto esto constituye una barrera circular. En ambos escenarios se permite que la enfermedad se disemine en la población, y una vez ésta se ha extinguido, se evalúa el número de individuos que permanecieron en estado susceptible. Fukś y Lawniczak concluyen que la estrategia de barrera es más efectiva en minimizar el impacto de la enfermedad infecciosa.

Finalmente, el trabajo presenta el problema de la permeabilidad de la estrategia de inmunización en barrera. En lugar de vacunar todos los individuos de la barrera circular, se inmuniza solamente una fracción f . Los investigadores muestran por medio de simulaciones numéricas que el impacto epidemiológico está correlacionado negativamente con la fracción f . En conclusión, aunque Fukś y Lawniczak aseveran que este modelo de autómatas celulares gaseosos en red es sencillo, también resaltan la importancia de la mezcla entre los individuos y los procesos de contacto como factores determinantes en la diseminación de una enfermedad.

En otro trabajo, Fukś et al. (2005) estudian el rol de las interacciones de largo alcance en los procesos epidémicos. A partir de datos poblacionales de la región de Ontario, en Canadá, se construye un modelo SIR con una representación discreta del tiempo y del espacio. El espacio se representa por medio de grupos de individuos cuyos tamaños dependen de las densidades de población registradas en el censo; la enfermedad infecciosa se transmite por medio de enlaces entre grupos vecinos e interacciones de largo alcance establecidas entre grupos escogidos al azar en cada paso temporal.

Los hallazgos en este estudio son interesantes: En el caso de pocas interacciones de largo alcance se observan correlaciones espaciales que indican que es más probable el fenómeno de agregación o *clustering* de individuos infecciosos. Dichas correlaciones pueden ser eliminadas si la estructura de interacciones de corto alcance es más o menos uniforme, es decir, si su variabilidad es pequeña entre individuos. También se consigue eliminar dichas correlaciones al aumentar el número de interacciones de largo alcance, con lo cual los individuos infecciosos se distribuyen de manera más uniforme en la región. Para esto se requeriría que más del 77 % de los contactos de riesgo de cada individuo se den con otros

sujetos ubicados al azar en la región, en lugar de sus vecinos, lo cual es contraintuitivo, ya que las interacciones sociales en su mayoría son de corta distancia. Los investigadores concluyen que en el estudio de brotes de influenza, el primer escenario se presenta en pueblos relativamente incomunicados y pequeños, mientras el segundo escenario corresponde a una metapoblación con muchos individuos que se transportan de una a otra ciudad.

1.3.6. Modelos epidémicos en redes complejas

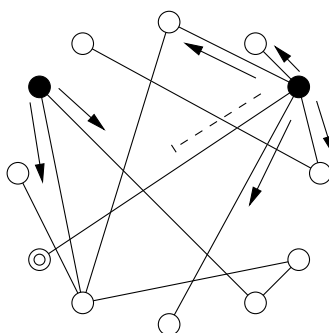


Fig. 1.14. Esquema de un modelo epidémico SIR en una red compleja. Algunos individuos infecciosos (●) transmiten la enfermedad a los susceptibles (○) como indican las flechas, y un individuo recuperado (⊙) no recibe la infección.

En los últimos años se han desarrollado estrategias para incluir la estructura de las poblaciones en los modelos epidémicos aquí mencionados. Estas estrategias han permitido mejorar la efectividad de los modelos en la predicción del comportamiento de enfermedades reales. Una de estas estrategias consiste en representar la población como una red compleja, como se muestra en la figura 1.14. En ella, los nodos representan individuos de la población, mientras los vínculos entre ellos representan las situaciones de contacto que permiten la transmisión de la enfermedad modelada. Las flechas representan las posibilidades de transmisión de la enfermedad; como vemos, sólo se puede transmitir de individuos infecciosos a individuos susceptibles, mientras el individuo retirado no puede adquirir la infección.

El uso de redes complejas en la modelación de procesos epidémicos presenta una ventaja adicional: se pueden implementar estrategias de inmunización dependiendo de las condiciones individuales de los nodos; en diferentes publicaciones

se ha estudiado cómo las condiciones de inmunización de la población afectan la evolución de la enfermedad (Pastor-Satorras y Vespignani, 2002).

Las formulaciones tradicionales y las nuevas estrategias de modelación de procesos epidémicos constituyen aproximaciones diferentes al mismo problema; en la figura 1.15 se compara el comportamiento de los modelos de Kermack-McKendrick (KM), una simulación en red compleja de Watts-Strogatz(WS) y en una red compleja de Barabási-Albert(BA), que representan una enfermedad infecciosa de tipo SIR.

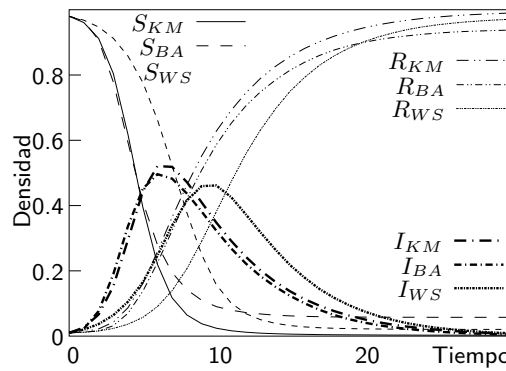


Fig. 1.15. Cada modelo del proceso epidémico SIR presenta diferencias en sus resultados, a pesar de sus tendencias semejantes. Estas simulaciones fueron desarrolladas en redes complejas con 100000 nodos y parámetros $K = 3$ (Watts-Strogatz) y $m = 3$ (Barabási).

1.3.7. Teorías de campo medio en redes complejas

Las teorías de campo medio son estrategias de investigación en diferentes áreas de la ciencia; estas teorías facilitan el estudio de sistemas con muchos cuerpos gracias a un conjunto de simplificaciones que se aplican sobre ellos. Una de estas suposiciones consiste en que las interacciones entre los cuerpos son reemplazadas por un potencial o un campo *promedio* que se aplica por igual a todos ellos. Otra simplificación consiste en que las teorías de campo medio son un límite del sistema cuando el número de cuerpos que lo compone tiende a infinito.

La aplicación de teorías de campo medio en epidemiología de redes complejas consiste en reemplazar las interacciones individuales de los nodos por una interacción promedio, igual para todos ellos; la estructura de la población se reemplaza por una condición de homogeneidad; en esto consisten los modelos epidémicos como el propuesto por Kermack y McKendrick (1927), que se ha descrito en la sección 1.3.1.

En esta sección presentamos una aplicación de las teorías de campo medio en la formulación de las distribuciones de conectividad de las redes complejas, las cuales constituyen una caracterización importante de estos sistemas. En este punto aclaramos que estas teorías de campo medio se refieren exclusivamente a la estructura de las redes complejas, pero estos conceptos pueden aplicarse a otros aspectos de la modelación con redes, como efectivamente hemos hecho en esta investigación (capítulo 2 en adelante).

Con respecto a la estructura de las redes complejas, las teorías de campo medio más importantes permiten desarrollar una aproximación continua a las distribuciones de conectividad $p(k)$, que se presentaron de forma simplificada en las figuras 1.3, 1.5 y 1.7. En primer lugar, Barrat y Weigt (2000) desarrollaron una teoría de campo medio para la distribución $p(k)$ de la red compleja de Watts y Strogatz, de la cual obtuvieron la distribución

$$p(k) = \sum_{n=0}^{\min(k-K, K)} \binom{K}{n} (1 - p_{ws})^n p_{ws}^{K-n} \frac{(K p_{ws})^{k-K-n}}{(k-K-n)!} e^{-p_{ws}K} \quad (1.25)$$

para valores de k superiores a K . Para valores muy superiores, podemos comprobar que esta suma se aproxima a una función exponencial e^{-ak} .

Barrat y Weigt (2000) presentaron también la teoría de campo medio que

permite calcular $p(k)$ para redes aleatorias puras:

$$p(k) = (2K)^k \frac{e^{-2K}}{k!} \quad (1.26)$$

La figura 1.16 presenta esta aproximación en una red de Watts y Strogatz con un parámetro $K = 3$.

Por otra parte, Barabási et al. (1999) desarrollaron la teoría de campo medio para las redes complejas Scale-Free: las redes de Barabási-Albert y algunos casos límite. En esta publicación se establece que la distribución de probabilidad para las redes Barabási-Albert se puede aproximar por

$$p(k) = \frac{2m^2(N - m - 1)}{N} \frac{1}{k^3}. \quad (1.27)$$

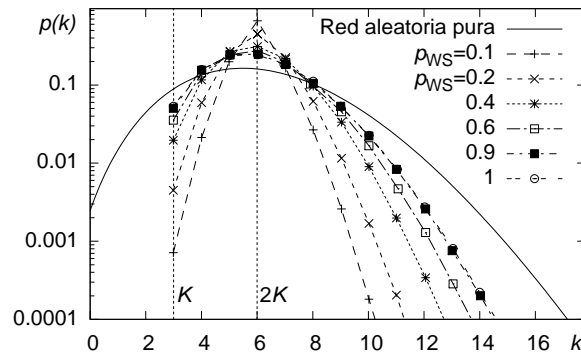


Fig. 1.16. Puntos: distribuciones de conectividad en redes complejas de Watts-Strogatz de 1000 nodos. Líneas punteadas: distribuciones de conectividad exponencial de la Ec. (1.25).

La Fig. 1.17, ilustra la pendiente de la aproximación de campo medio y las distribuciones de conectividad de diferentes redes de Barabási-Albert. De esta figura puede verse que para mayores valores de m se obtienen distribuciones de conectividad cuya pendiente se acerca a la Ec. (1.27).

Se pueden formular teorías de campo medio (Pastor-Satorras y Vespignani, 2001b) para encontrar analíticamente el punto crítico de transición de fase de percolación en redes complejas. En la sección 1.4 veremos brevemente la teoría para percolación, que constituye una parte importante de este trabajo.

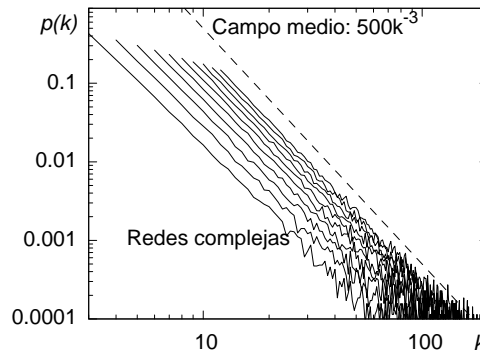


Fig. 1.17. Línea punteada: aproximación de campo medio de la Ec. (1.27). Líneas continuas: distribuciones de conectividad de redes de Barabási-Albert para diferentes valores de m ; de abajo hacia arriba, $m = 3, m = 4, \dots, m = 12$. Para cada valor de m se generaron 7 redes complejas de 10000 nodos.

En esta tesis presentaremos un conjunto de teorías de campo medio que aplicaremos al estudio del comportamiento de enfermedades infecciosas en una metapoblación.

1.3.8. Percolación

La percolación es un fenómeno estudiado en química y ciencias de materiales; consiste en el movimiento y filtrado de líquidos a través de materiales porosos. Los modelos matemáticos desarrollados alrededor de la percolación han permitido predecir y mejorar la productividad de pozos de gas natural, petróleo, técnicas de cromatografía, redes de resistores y flujo de líquidos o electricidad en materiales.

En epidemiología es posible estudiar la percolación en redes regulares o redes complejas de individuos. Diferentes publicaciones han abordado en profundidad la percolación en redes complejas de tipo Small World (Newman et al., 2002) y específicamente Watts-Strogatz (Moore y Newman, 2000; Sander et al., 2002; Newman y Watts, 1999). El esquema simplificado de la Fig. 1.19 muestra ejemplos sencillos de la estructura de una población y sus efectos sobre la percolación de una enfermedad infecciosa de tipo SIR: a la izquierda, la percolación de sitio: los individuos infecciosos en la parte superior de la red transmiten la enfermedad a los susceptibles que se encuentran en la red, pero la infección no puede pasar la barrera de individuos que han sido previamente inmunizados (marcados

como retirados) y el conjunto de individuos susceptibles de la parte inferior de la red no son afectados por la enfermedad. A la derecha, la percolación de enlace: debido a la eliminación de los contactos en la mitad de la red, la enfermedad no puede alcanzar a toda la población susceptible.

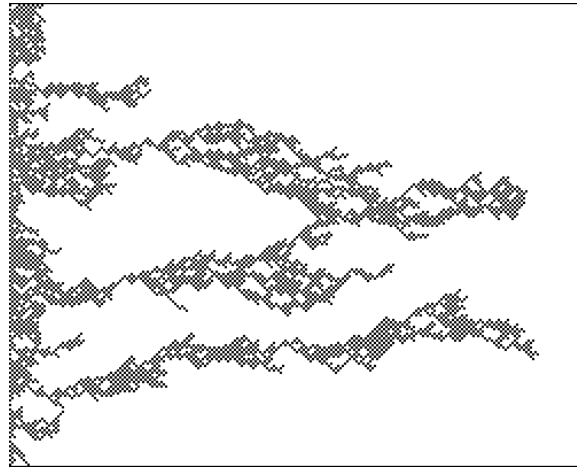


Fig. 1.18. Simulación del proceso de percolación en un material. La fuerza que mueve al líquido va dirigida hacia la derecha. Reproducido de Wilensky (1998).

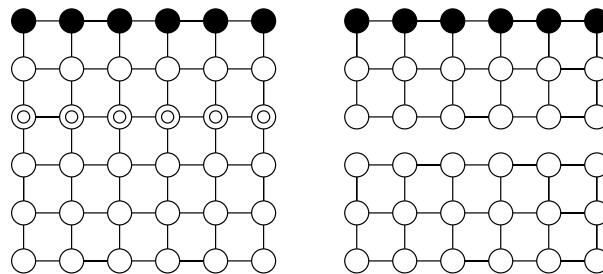


Fig. 1.19. Ejemplos simplificados del concepto de percolación en redes regulares. La inmunización de individuos (izquierda) y eliminación de enlaces (derecha) pueden impedir la percolación de la infección en una red regular. ○: susceptibles; ●: infecciosos; ⊙: retirados por inmunización.

A diferencia de los ejemplos de la Fig. 1.19, las aplicaciones de percolación en epidemiología se han interesado más por la inmunización de individuos escogidos al azar en la población, y la eliminación de contactos epidémicos de forma

aleatoria. En estas publicaciones se han calculado escenarios en los que después de la extinción de la enfermedad infecciosa SIR algunos individuos quedan en estado susceptible (no hay percolación), y otros escenarios en los que toda la población ha sido afectada (sí hay percolación). Las investigaciones han calculado escenarios especiales denominados *puntos críticos*, a través de los cuales ocurren *transiciones de fase* entre el estado de no percolación y el estado de percolación (Marro y Dickman, 1999). La sección 1.4.1 presentará la aplicación de esta teoría en el área específica de los brotes epidémicos en redes complejas.

1.3.9. Mecánica estadística en modelos epidémicos

En esta sección discutimos algunos conceptos de mecánica estadística que han sido aplicados en otros modelos, y que resultan útiles en el desarrollo de este trabajo. Las aplicaciones en modelos macroscópicos han sido publicadas desde hace varias décadas, mientras los estudios estadísticos sobre redes y otros sistemas discretos han sido recientes, debido en parte a la disponibilidad de métodos computacionales que requieren un poder de cálculo considerable.

Existe un conjunto considerable de procesos biológicos y químicos que se estudian por medio de un modelo abierto al cual suministran continuamente reactivos y se retiran productos de reacción, con el propósito de mantener un estado estacionario fuera del equilibrio. El estudio de estos sistemas ideales ayuda a entender la formación y evolución de estructuras biológicas o químicas complejas; por esto un aspecto importante de estas investigaciones es la incorporación de fenómenos de transporte. Los modelos que incorporan reacción y difusión son relevantes también en física y otras disciplinas (Marro y Dickman, 1999). De la misma manera, los problemas de epidemiología pueden ser representados por estos modelos, donde la reacción es la transmisión de la enfermedad y la difusión depende del estado de salud de los individuos.

En el caso particular de los modelos epidémicos SIS, aparece una dinámica especial fuera del equilibrio; esta dinámica consiste en la reacción de individuos I y S para crear nuevos estados infecciosos; eventualmente, los individuos I se transforman en S , alimentando continuamente la reacción. Por esto, a pesar de que en la fase activa puede alcanzarse una prevalencia de la enfermedad que es un estado estacionario, no se considera que se esté en equilibrio debido a la continua creación de individuos en uno y otro estado. El estudio pionero en esta clase de modelos es el *proceso de contacto*, diseñado por Harris (1974) y ha servido como fundamento para abordar diferentes problemas fuera del equilibrio (Marro y Dickman, 1999). Este modelo también contribuye al estudio que se

hace en el presente trabajo.

1.3.10. Mecánica estadística en redes complejas

Por otra parte, diferentes publicaciones se han dedicado a la aplicación de conceptos de mecánica estadística a fenómenos en redes y, en algunos casos, redes complejas. En esta sección abordaremos un problema representativo que involucra las redes complejas de Barabási. La sección 1.4 presentará otros avances en esta relación entre la mecánica estadística, las redes complejas y los fenómenos epidémicos.

Bianconi y Barabási (2001) investigan la condensación de Bose-Einstein en una red compleja construida con un algoritmo parecido al de Barabási-Albert de la sección 1.2.3. Durante la construcción esta red compleja, antes de conectar un nuevo nodo i se le asigna un término η_i de sociabilidad (*fitness*) obtenido de una distribución de probabilidad $\rho(\eta)$, de tal manera que la probabilidad de conexión de la Ec. (1.6) se reescribe como

$$p_i = \frac{\eta_i k_i}{\sum_j \eta_j k_j}. \quad (1.28)$$

La asociación del ensamble gran canónico a esta red compleja comienza con la asignación de una energía ϵ_i a cada nodo, de acuerdo con su sociabilidad:

$$\epsilon_i = -\frac{1}{\beta} \log \eta_i, \quad (1.29)$$

donde $T = 1/\beta$ es un parámetro de temperatura. Dado que η es aleatoriamente determinado para cada nodo, el valor de ϵ_i también es aleatorio, y su distribución de probabilidad está dada por $g(\epsilon) = \beta \rho(e^{-\beta\epsilon}) e^{-\beta\epsilon}$.

Cada enlace entre dos nodos i y j es interpretado como la presencia de dos partículas en el sistema estadístico asociado, una partícula tiene energía ϵ_i y la otra tiene energía ϵ_j . Las partículas no tienen interacciones entre sí y no tienen capacidad de cambiar su energía. La red compleja tiene una dinámica de agregación de nodos, que consiste en que cada instante de tiempo t_i se añade un nuevo nodo i a la red, con energía ϵ_i que está ocupada por $k_i = m$ partículas, y de ese momento en adelante el nivel de energía recibe nuevas partículas de acuerdo a

$$\frac{\partial k_i(\epsilon_j, t, t_i)}{\partial t} = m p_i = m \frac{e^{-\beta\epsilon_i} k_i(\epsilon_i, t, t_i)}{Z_t}, \quad k_i(\epsilon_j, t_i, t_i) = m, \quad (1.30)$$

donde se ha definido la función de partición

$$Z_T = \sum_{j=1}^t e^{-\beta \epsilon_j} k_j(\epsilon_j, t, t_j). \quad (1.31)$$

Como solución a este sistema de ecuaciones diferenciales acopladas, se asume que la conectividad de los nodos se incrementa con el tiempo en la forma

$$k_i = m \left(\frac{t}{t_i} \right)^{f(\epsilon_i)} \quad (1.32)$$

donde $f(\epsilon_i) > 0$ es un exponente dependiente de la energía. De aquí se puede calcular el promedio de la función de partición sobre la distribución de energía $g(\epsilon)$:

$$\langle Z_t \rangle = \int g(\epsilon) \int_1^t e^{-\beta \epsilon} k(\epsilon, t, \tau) d\tau d\epsilon \quad (1.33)$$

$$= m \int g(\epsilon) e^{-\beta \epsilon} t^{f(\epsilon)} \int_1^t \tau^{-f(\epsilon)} d\tau d\epsilon \quad (1.34)$$

$$= m \int g(\epsilon) \frac{e^{-\beta \epsilon} t^{f(\epsilon)}}{1 - f(\epsilon)} (t^{1-f(\epsilon)} - 1) d\epsilon \quad (1.35)$$

$$= m \int g(\epsilon) \frac{e^{-\beta \epsilon}}{1 - f(\epsilon)} t (1 - t^{f(\epsilon)-1}) d\epsilon \quad (1.36)$$

$$\approx m t z^{-1}, \quad (1.37)$$

donde z es la fugacidad:

$$\frac{1}{z} = \int g(\epsilon) \frac{e^{-\beta \epsilon}}{1 - f(\epsilon)} d\epsilon \quad (1.38)$$

De la fugacidad se calcula el potencial químico μ :

$$e^{\beta \mu} = \frac{1}{z} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle Z_t \rangle}{m t} \quad (1.39)$$

Un proceso de autoconsistencia en el que se encuentra el exponente

$$f(\epsilon) = e^{-\beta(\epsilon - \mu)} \quad (1.40)$$

permite reescribir el potencial químico como la solución de la integral

$$I(\beta, \mu) = \int g(\epsilon) \frac{1}{e^{\beta(\epsilon-\mu)} - 1} d\epsilon = 1. \quad (1.41)$$

El sistema estadístico construido carece de equilibrio termodinámico: En un gas cuántico, las partículas pueden cambiar de energía y estabilizarse con base en la temperatura, y el número de niveles de energía disponibles es constante. En contraste, en este sistema las partículas permanecen en sus niveles de energía asignados y el número de niveles de energía varía linealmente con el tiempo. Ignorando estos dos problemas, los autores asocian la integral $I(\beta, \mu)$ con la siguiente integral para gases ideales de volumen unidad:

$$\int g(\epsilon) n(\epsilon) d\epsilon = 1, \quad (1.42)$$

donde $n(\epsilon)$ es la ocupación del nivel de energía ϵ . De la integral $I(\beta, \mu)$ se asocia

$$n(\epsilon) = \frac{1}{e^{\beta(\epsilon-\mu)} - 1}, \quad (1.43)$$

lo cual indica que el sistema estadístico evoluciona hacia un gas de Bose, y que en el límite termodinámico $t \rightarrow \infty$ los dos problemas de equilibrio son resueltos por la tendencia estacionaria de la distribución de números de ocupación.

Las soluciones a las anteriores ecuaciones existen sólo para los valores de μ que satisfacen la ecuación (1.41). Sin embargo, el máximo valor de $I(\beta, \mu)$ se alcanza en $\mu = 0$, por lo cual la ecuación (1.41) puede no tener solución dependiendo solamente de β y $g(\epsilon)$. La existencia de regímenes donde hay solución y donde no hay solución es una característica de la condensación de Bose-Einstein, y la presencia de una transición de fase entre los dos regímenes. Debido a la conservación de masa, el sistema tiene $2mt$ partículas distribuidas en t niveles de energía:

$$2mt = \sum_{\tau=0}^t k(\epsilon_{\tau}, t, \tau) = mt + mtI(\beta, \mu) \quad (1.44)$$

Pero dado que el integrando de $I(\beta, \mu)$ es positivo, puede darse el caso $I(\beta, \mu) < 1$ con lo que

$$2mt = mt + mtI(\beta, \mu) + n_0(\beta), \quad (1.45)$$

donde $n_0(\beta)$ está dado por

$$\frac{n_0(\beta)}{mt} = 1 - I(\beta, 0). \quad (1.46)$$

La aparición de esta fracción fija de partículas en el nivel de energía más bajo, independientemente del tamaño de la red compleja, representa justamente la condensación de Bose-Einstein (Huang, 1987). De esta manera se distinguen tres fases en el sistema estadístico:

Fase libre de escala en la que todos los nodos tienen sociabilidad 1. El modelo se reduce a una red compleja de Barabási. En este caso, $\rho(\eta) = \delta(\eta - 1)$, $\rho(\epsilon) = \delta(\epsilon)$, $f(\epsilon) = 1/2$ y $k_i/mt \sim t^{-1/2}$ para cualquier nodo. Esto último indica que el nodo mejor conectado tiene una fracción de enlaces que tiende a cero cuando el tamaño de la red tiende a infinito. La distribución de conectividad, como se ha descrito en la ecuación (1.8), es proporcional a k^{-3} .

Fase de mejor sociabilidad en la que hay solución para la ecuación (1.41). El exponente $f(\epsilon)$ es más grande para los nodos más sociables y estos pueden adquirir enlaces con mejor frecuencia que algunos nodos viejos, menos sociables. El nodo con mejor sociabilidad adquiere una fracción de enlaces $k(\epsilon_{\min}, t)/ml \sim t^{f(\epsilon_{\min})-1}$ que tiende a cero en el límite termodinámico. La distribución de conectividad es proporcional a $k^{-\gamma}$, $\gamma > 0$.

Condensación de Bose-Einstein cuando no hay solución para la integral I de la ecuación (1.41) y no hay autoconsistencia en los sistemas de ecuaciones calculados para la red compleja. En el nivel de energía ϵ_{\min} aparece una fracción fija de partículas $n_0(\beta)/mt$.

La investigación de Bianconi y Barabási (2001) concluye con la determinación de la transición de fase para una distribución de energía particular $g(\epsilon)$.

1.4. Estado del Arte

En esta sección abordaremos avances en la investigación de procesos epidémicos, y los resultados de algunas publicaciones que combinan conceptos que hemos presentado en los capítulos anteriores.

1.4.1. Transiciones de fase en redes complejas

Pastor-Satorras y Vespignani (2001) desarrollan una teoría de campo medio para la percolación de un brote epidémico SIS en redes complejas. En primer lugar se estudian los regímenes de prevalencia o extinción de la enfermedad en la teoría de campo medio de la Ec. (1.11), con una probabilidad de recuperación $p_r = 1$, con lo cual se obtiene la ecuación (1.14) y el punto crítico $p_c = \bar{k}^{-1}$. A continuación se calcula de manera analítica los regímenes de la enfermedad en redes infecciosas de Watts-Strogatz, con la aproximación de la distribución de conectividad por medio de la distribución constante correspondiente al modelo de Kermack y McKendrick. De esta manera, el punto crítico es parecido en los dos modelos, como muestra la figura 1.20.

Pastor-Satorras y Vespignani (2001) calculan la prevalencia en redes complejas de Barabási-Albert y analíticamente concluyen que no hay escenarios para la extinción de la enfermedad. Además se estudian variaciones al algoritmo, que permiten la construcción de redes complejas de tipo Scale-Free con diferentes distribuciones de conectividad. Dependiendo de dichas distribuciones, los autores concluyen que es posible recobrar dos regímenes y una transición de fase para un conjunto de redes complejas Scale-Free.

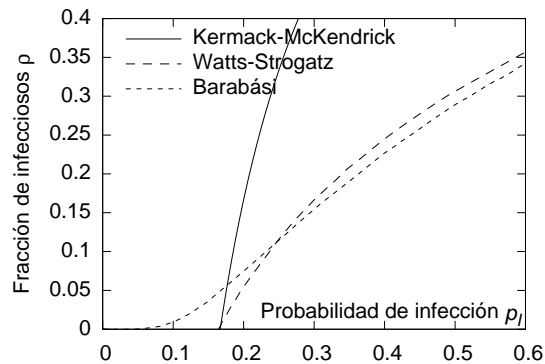


Fig. 1.20. Fracción de individuos infectados ρ en escalas de tiempo grandes como función de la probabilidad de infección p_I , para el modelo de Kermack y McKendrick, redes complejas de Watts-Strogatz y Barabási-Albert. Se observa que en el último caso hay un solo régimen, que consiste en la prevalencia de la enfermedad (Pastor-Satorras y Vespignani, 2001)

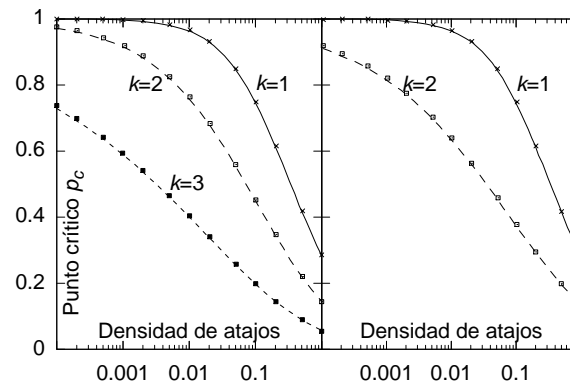


Fig. 1.21. El punto crítico en redes regulares con un conjunto de atajos. Los puntos representan resultados de simulación mientras las líneas representan las aproximaciones analíticas por medio de teorías de campo medio (Moore y Newman, 2000)

Moore y Newman (2000) también estudian el fenómeno de percolación en una red de tipo Small-World basada en una red regular con un número de enlaces entre nodos lejanos; la red regular es construida de la misma manera que se inicia la construcción de las redes de Watts-Strogatz, como la Fig. 1.5 con $p_{WS} = 0$. En este trabajo se desarrollan las teorías de percolación de sitio y percolación de enlace usando una teoría de campo medio formulada con la probabilidad de que un nodo escogido al azar tenga vínculos con nodos lejanos. En esta aproximación se calculan los puntos críticos de transición de fase en ambos procesos de percolación; luego se presenta la teoría para una combinación de percolación de sitio y enlace, y reproducciones de estos resultados por medio de simulaciones numéricas como se observa en la figura 1.21.

Boguñá y Pastor-Satorras (2002) estudian la estructura de las redes complejas y el rol de las correlaciones en la diseminación de enfermedades infecciosas de tipo SIS. Para esto consideran dos algoritmos de construcción de redes complejas que no hacen parte del enfoque del presente trabajo: El algoritmo de Callaway et al. (2001) y el de Molloy y Reed (1995). En estas dos construcciones también se encuentran transiciones de fase entre estados de prevalencia y extinción de la enfermedad infecciosa.

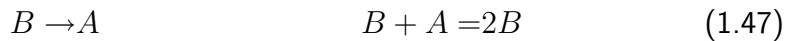
Barthélemy et al. (2005) desarrollan un conjunto de análisis minuciosos de la dinámica de epidemias SIS y SIR en redes complejas del tipo libre de escala. Por medio de un conjunto de teorías de campo medio, encuentran el tiempo de relajación de epidemias en una población, esto es, una expresión del tiempo típico

que toma a la densidad de individuos infecciosos alcanzar un valor constante. Por medio de simulaciones se confirmaron estas predicciones, y además se estableció un método para relacionar las predicciones *promedio* que arrojan los métodos numéricos con series de tiempo individuales obtenidas en trabajo de campo, en las cuales no es fácil obtener muestras estadísticamente significativas.

Hay publicaciones que abordan otras combinaciones posibles de redes complejas y fenómenos estadísticos. Entre ellos, Burioni et al. (2001) estudia la condensación de Bose-Einstein en una red compleja bidimensional, Newman et al. (2002) estudian la transición de fase entre estados de extinción y percolación de una enfermedad infecciosa en una red compleja bidimensional de tipo Small-World y Kamp y Bornholdt (2002) estudian la transición de fase de percolación que determina la duración de la incubación del virus del SIDA en el cuerpo humano.

1.4.2. Transiciones de fase en modelos de Reacción-Difusión

Recientemente, Colizza et al. (2007a) desarrollaron un estudio de propagación en una metapoblación: se construye una red compleja de poblaciones, las cuales están habitadas por partículas de dos clases: A y B. Estas partículas representan átomos o moléculas de dos sustancias diferentes que tienen la capacidad de reaccionar; Mientras las partículas B siempre se movilizan hacia otra población escogida al azar, las partículas A pueden moverse o permanecer estáticas en la población a la que pertenecen. En cada población ocurren las siguientes reacciones en cada instante de tiempo:



En primer lugar se introduce una teoría de campo medio para la densidad de partículas en las poblaciones, y luego se calculan las condiciones en las cuales las partículas B se extinguen por completo o permanecen en el sistema. En este estudio se encuentran también regímenes de prevalencia y extinción de la enfermedad, con lo cual aparece un punto crítico que depende de la movilidad de las partículas y la distribución de conectividad. También se encuentra que en el caso de partículas A inmóviles el sistema se estabiliza a una densidad constante de partículas A en cada población y una densidad de partículas B que depende linealmente de la conectividad de cada población; en el caso de partículas móviles hay densidades de partículas A y B que dependen linealmente de la conectividad.

Colizza y Vespignani (2007b) desarrollan un modelo de reacción-difusión para describir la dinámica de una enfermedad infecciosa de tipo SIR en una metapo-

blación. Crean una red aleatoria pura de poblaciones y en cada una de ellas ubican un conjunto de individuos móviles, con una probabilidad p de moverse de una población a otra. Los individuos infecciosos transmiten la enfermedad a los susceptibles que se encuentran en la misma ciudad por medio de una ecuación de reacción semejante a la Ec. (1.47):

$$I \rightarrow R \quad I + S = 2I. \quad (1.48)$$

Por medio de una teoría de campo medio y un conjunto de simulaciones, Colizza y Vespignani (2007b) encuentran que existe un valor crítico de p por debajo del cual no hay prevalencia de la enfermedad en ninguna población.

1.4.3. Metapoblaciones y procesos epidémicos

Watts et al. (2005) desarrollan una aproximación jerárquica a las metapoblaciones mediante la creación de un árbol; en sus puntas se ubican las subpoblaciones de individuos donde tienen lugar procesos epidémicos SIR tradicionales; Con cierta probabilidad p , cada individuo abandona la subpoblación donde se encuentra y entra en otra subpoblación con una probabilidad q que disminuye al aumentar el número de ramas que debe recorrer entre las dos poblaciones. En esta jerarquía, la probabilidad p es la misma para todos los individuos y la probabilidad q depende sólo de la distancia entre las poblaciones. Un resultado de las simulaciones en la jerarquía es la *resurgencia* de la enfermedad, consistente en que bajo ciertas condiciones la enfermedad encuentra permanentemente la forma de llegar a nuevos sitios donde se encuentran individuos susceptibles, escapando a las medidas de erradicación presentes. En este trabajo, los autores resaltan la importancia de reproducir el comportamiento estocástico de los brotes epidémicos: En cualquier trabajo de campo se encuentra que el tamaño de la población afectada por una enfermedad infecciosa cambia cada año, a pesar de haber condiciones semejantes en los hogares. Esto no permite predecir con exactitud el impacto que tendrá un brote epidémico en una temporada específica.

Xia et al. (2004) Introducen un modelo de metapoblaciones basado en una interacción de tipo gravitacional entre las poblaciones; esto es, el movimiento de individuos de una población a otra en cada instante de tiempo viene dado por

$$m_{j \rightarrow k}(t) \propto \frac{N_k^{\tau_1}(t) N_k^{\tau_2}(t)}{d_{jk}^\rho}, \quad (1.49)$$

donde $N_i(t)$ es el número de individuos en la población i en el instante de tiempo t , d_{jk} es la distancia entre las dos poblaciones y los exponentes ρ, τ_1, τ_2 son posi-

tivos. Esta estrategia de acoplamiento responde a la observación de que es mayor el flujo de personas entre dos ciudades cuando éstas son cercanas y numerosas. Como resultado de la simulación de procesos epidémicos en una metapoblación de esta clase, se observa que la correlación entre los procesos locales es mucho más alta en ciudades cercanas entre sí; las ciudades periféricas tienen ciclos irregulares en el tiempo, generalmente acompañados de largos periodos de extinción de la enfermedad. Estos análisis fueron aplicados a brotes epidémicos de sarampión en Inglaterra y Gales, con resultados similares a los datos de campo.

Capítulo 2

Los modelos

En este trabajo de investigación se ha desarrollado un sencillo modelo de metapoblación basado en redes complejas, y se ha estudiado la dinámica de transmisión de una enfermedad infecciosa de tipo SIS+R por medio de teorías de campo medio y simulaciones numéricas. El estudio abarca la dinámica intra-poblacional y la dinámica inter-poblacional de la infección.

Específicamente, se estableció el efecto de la estructura de la metapoblación sobre la evolución de la infección en los tiempos iniciales, y se comparó con estudios anteriores realizados por Pastor-Satorras y Vespignani (2001). Se determinaron los puntos críticos de transición entre estados de extinción y prevalencia de la enfermedad, y se han comparado estos puntos críticos con estudios anteriores de percolación en procesos epidémicos (Pastor-Satorras y Vespignani, 2001) y de estrategias de inmunización en epidemias (Pastor-Satorras y Vespignani, 2002).

Por medio de una publicación, se pretende hacer una contribución al estudio de metapoblaciones por medio de redes complejas para epidemiología y para física (Correa et al., 2010).

2.1. La Metapoblación

Considérese una metapoblación compuesta por dos redes complejas de personas; las redes representan dos ciudades, con el mismo tamaño e igual distribución de conectividad, construidas usando el algoritmo de Watts y Strogatz de la sección 1.2.2. Para representar contactos sociales entre las ciudades, establecemos vínculos aleatorios entre individuos. Puede interpretarse que estos vínculos

aleatorios representan los patrones de transporte que aparecen entre ciudades cercanas.

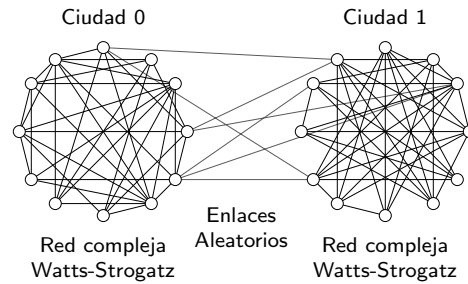


Fig. 2.1. Esquema de la metapoblación objeto de estudio.

En esta metapoblación introducimos una enfermedad infecciosa de tipo SIS y un conjunto de individuos inmunizados en el estado R (modelo SIS+R), con el propósito de estudiar cómo es afectada la dinámica epidémica debido a la estructura de metapoblación. La metapoblación construida tiene los siguientes parámetros: El parámetro K del algoritmo de Watts-Strogatz, el número de individuos que reside en cada ciudad, el número de enlaces entre las ciudades y la fracción de individuos inmunizados. Un bajo número de parámetros nos permite hacer un análisis más concreto del sistema.

En el sistema estudiado, cada ciudad es un conjunto de individuos unidos por enlaces establecidos siguiendo el algoritmo de Watts y Strogatz (1998). También se establece un conjunto de enlaces que unen individuos escogidos al azar en cada población. El conjunto de individuos y enlaces permanece fijo durante toda la simulación. Llamamos *realización* de la metapoblación a la estructura construida; debido a que la estructura de la metapoblación es obtenida por métodos aleatorios, los resultados de las simulaciones varían de una a otra realización, por lo que es conveniente estudiar el promedio de los resultados sobre un conjunto del orden de 10^3 realizaciones de la metapoblación o más.

El proceso que simularemos en este trabajo es la evolución de una enfermedad infecciosa de tipo SIS, donde algunos de los individuos son inmunizados en el estado R (modelo SIS+R). A través de los enlaces construidos entre los individuos de la metapoblación, el *agente infeccioso* puede transmitirse de un individuo a otro, con la misma probabilidad p_I de transmisión para cualquier enlace. Como se verá en este trabajo, la estructura de las redes complejas afecta la dinámica de la enfermedad infecciosa.

2.2. Regla de Infección

En un modelo epidémico existe un conjunto de reglas para el cambio del estado de salud de un individuo; por ejemplo, las reglas de *recuperación* representan las condiciones bajo las cuales un individuo deja de sufrir la enfermedad, como pueden ser el paso de un tiempo definido, la aplicación de una medicina, el aislamiento, el tratamiento sintomático, etc. El individuo susceptible está sometido a reglas de infección, que en general incluyen el contacto con individuos infecciosos y algunos factores fisiológicos. A continuación presentamos dos reglas de infección que hemos empleado en las simulaciones de epidemias en metapoblaciones.

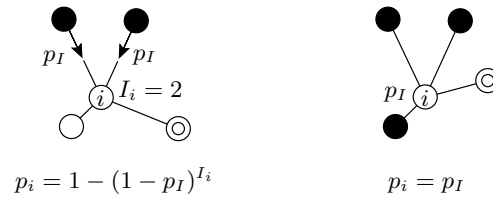


Fig. 2.2. Dos posibles reglas que definen la probabilidad p_i de que el i -ésimo nodo de una red compleja, en estado susceptible (\circ), se convierta en infeccioso (\bullet). Los individuos inmunizados o retirados (\otimes) no tienen efecto sobre la infección del individuo i . A la izquierda, regla de *infección acumulativa*, o falta de inmunidad temporal. A la derecha, regla de infección usada por Pastor-Satorras y Vespignani (2001), que representa inmunidad temporal.

La Fig. 2.2 ilustra la regla de infección que se ha propuesto en este trabajo y la regla usada por Pastor-Satorras y Vespignani (2001). Allí se aprecia un nodo susceptible conectado con varios nodos, de los cuales algunos son infecciosos. En cada paso de simulación (con el cual se puede representar un día u otra unidad de tiempo), cada nodo susceptible evalúa si se cumple una condición específica que le llevará a estar infectado de ese momento en adelante. A continuación aparece la descripción de la condición en cada una de las dos reglas.

La regla usada en este proyecto, que denominaremos *regla de infección acumulativa*, considera que los enlaces transmiten la enfermedad de manera independiente. En la Fig. 2.2 vemos que cada nodo infeccioso puede transmitir la enfermedad con una probabilidad p_I . En este caso, el nodo susceptible tiene dos oportunidades independientes de quedar infectado, por estar conectado a dos individuos infecciosos ($I_i = 2$); en cada una de estas oportunidades la probabilidad

de recibir el agente infeccioso es p_I , y la probabilidad de *no recibirlo* es $1 - p_I$. De aquí se obtiene que la probabilidad con la que el nodo susceptible consigue permanecer en el mismo estado es $(1 - p_i)^2$. En un caso más general, la probabilidad de continuar en el estado susceptible es $(1 - p_I)^{I_i}$. Así, la probabilidad que tiene el individuo susceptible en convertirse en infeccioso es igual a $p_i = 1 - (1 - p_I)^{I_i}$. Como vemos, esta probabilidad es *dependiente* del número de enlaces que tiene el nodo susceptible con nodos infecciosos.

A la derecha de la Fig. 2.2 se ilustra la regla de infección propuesta por Pastor-Satorras y Vespignani; en ella se observa que un nodo susceptible se infecta con una probabilidad p_i *independiente* del número de nodos infecciosos conectados a él; en otras palabras, la probabilidad individual de infección es p_I si hay uno o más nodos infecciosos enlazados con el nodo susceptible actual, y si no hay nodos vecinos infecciosos dicha probabilidad es 0. En esta aproximación se observa que los susceptibles que sostienen contactos más frecuentes con infecciosos tienen la misma probabilidad de infección que individuos que sostienen contacto sólo con un infeccioso.

Fisiológicamente puede interpretarse la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani como que el individuo susceptible desarrolla inmunidad temporal después del primer contacto infeccioso del paso de simulación, que impide infecciones en el resto de este paso. En contraste, la regla de infección acumulativa puede interpretarse como que el individuo susceptible no desarrolla ninguna inmunidad temporal y cada oportunidad de infección es tan probable como la anterior. Estas dos aproximaciones corresponden entonces a dos casos muy diferentes del comportamiento real de infecciones en seres vivos.

2.3. Propiedades a medir en la metapoblación

En esta sección definiremos los observables del sistema, las propiedades que será útil calcular en la aproximación analítica del problema y las variables que se medirán en las simulaciones. En primer lugar, las fracciones o densidades de población susceptible, infecciosa y retirada. En lugar de estudiar cantidades de individuos, la utilidad de medir densidades de estas poblaciones en la etapa de simulación permite comparar rápidamente estos resultados con las fracciones calculadas en las aproximaciones analíticas, que en principio son independientes del tamaño del sistema ($S + I + R = 1$). Además definimos las fracciones de poblaciones para cada ciudad, con las notaciones $S_0, S_1, I_0, I_1, R_0, R_1$ para la ciudad 0 y la ciudad 1.

También se mide en este trabajo la prevalencia de la enfermedad infecciosa en la metapoblación, después de que la simulación se ha estabilizado con fracciones más o menos constantes de individuos susceptibles e infectados. Así la prevalencia es la densidad de individuos infecciosos medida en el sistema en estado estacionario. En la aproximación analítica, la prevalencia será el límite de I cuando el tiempo tiende a infinito.

Considérese una metapoblación consistente en dos ciudades de las cuales la segunda está completamente libre de la enfermedad. Definimos el *retraso* como el número de pasos de simulación necesarios para que la enfermedad llegue a la segunda ciudad procedente de la primera. Hay una debilidad en esta definición: Si se considera que la enfermedad ha llegado a la otra ciudad debido a la aparición del primer individuo infeccioso en la misma, es posible que en el siguiente paso de simulación este individuo se recupere de la enfermedad sin infectar a nadie más, es decir, la enfermedad deja de manifestarse en la ciudad. Para evitar esta ambigüedad en el concepto, establecemos un umbral (arbitrario) de 0.4 para la fracción de individuos infecciosos en cada ciudad. Así, definimos el retraso como el número de días que transcurren entre el sobrepaso del umbral en la ciudad 1 y el sobrepaso del umbral en la ciudad 2.

2.4. Teoría de campo medio

En esta sección se describe una aproximación analítica a la descripción de la metapoblación, por medio de una teoría de campo medio basada en el modelo SIS presentado en las ecuaciones (1.11). Como hemos visto en la sección 1.3.6 y en particular la figura 1.15, los modelos epidémicos tienen comportamientos

diferentes que serán objeto de comparación en las próximas secciones. A partir de las ecs. (1.11) se construye el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dS_0}{dt} &= p_r I_0 - 2K p_I S_0 I_0 - \frac{2n_l}{N} p_I S_0 I_1 & \frac{dI_0}{dt} &= -\frac{dS_0}{dt} \\ \frac{dS_1}{dt} &= p_r I_1 - 2K p_I S_1 I_1 - \frac{2n_l}{N} p_I S_1 I_0 & \frac{dI_1}{dt} &= -\frac{dS_1}{dt} \end{aligned} \quad (2.1)$$

$$S_0 + I_0 = S_1 + I_1 = 1 \quad (2.2)$$

En esta formulación, S_0 y S_1 son la fracción de población susceptible en la primera y segunda ciudad, respectivamente; I_0 e I_1 es la fracción de población infecciosa, N es el número total de individuos en la metapoblación, y $2K$ es el número promedio de enlaces que tiene un individuo con nodos de la misma ciudad (Watts y Strogatz, 1998). Este sistema de ecuaciones incluye términos como los siguientes:

- $p_r I_0$, que expresa que la fracción de infecciosos contribuye a la evolución de la fracción de susceptibles.
- $2K p_I S_0 I_0$ que representa la densidad media de nodos infectados generada por los nodos infecciosos dentro de la misma ciudad; esto es proporcional a la probabilidad de infección p_I , el número medio de enlaces $2K$ que unen al nodo infeccioso con nodos de la misma ciudad y la probabilidad de que uno de estos enlaces apunte a un nodo susceptible, que es igual a S_0 . Dado que en la metapoblación creada con redes complejas de Watts y Strogatz la conectividad tiene una variabilidad muy pequeña ($\langle k^2 \rangle \sim (2K)^2$), se puede considerar que $2K$ es una buena aproximación para la conectividad de cualquier nodo.
- $\frac{2n_l}{N} p_I S_0 I_1$ que representa la densidad media de nodos infectados generada por los nodos infecciosos de la segunda ciudad en la primera ciudad; esto es proporcional a la probabilidad de infección p_I , el número medio $\frac{2n_l}{N}$ de enlaces aleatorios que parten de cada nodo infeccioso y la probabilidad de que uno de estos enlaces aleatorios apunte a un nodo susceptible de la primera ciudad, que es igual a S_0 . Dado que las redes aleatorias puras tienen una variabilidad pequeña en su conectividad, podemos asumir que $\frac{2n_l}{N}$ representa con buena aproximación la conectividad debida a los enlaces aleatorios entre las dos ciudades.

Esta teoría de campo medio, la evolución temporal de la infección, la transmisión de la enfermedad de una ciudad a otra, la prevalencia y otras propiedades serán analizadas junto con los modelos basados en redes complejas.

Capítulo 3

Evolución de la infección

En este capítulo se describe la evolución temporal de una enfermedad infecciosa en una metapoblación: se construyen dos redes complejas de Watts y Strogatz, con 10000 nodos cada una y con un promedio de 6 enlaces por nodo ($K = 3$); se establece un conjunto de enlaces aleatorios entre las dos ciudades: en un estudio creamos $n_l = 10$ enlaces y en otro estudio creamos $n_l = 10000$. La enfermedad infecciosa de tipo SIS tiene las siguientes características: una probabilidad de infección $p_I = 0.1$ y una probabilidad de recuperación $p_r = 0.1$, lo cual constituye una tasa de infección $\lambda = \frac{p_I}{p_r} = 1$. También asignamos a los nodos de la ciudad 1 el estado susceptible (S), mientras al 10 % de los individuos de la ciudad 0 asignamos el estado I (infeccioso).

3.1. Evolución temporal

La Fig. 3.1 presenta la evolución temporal de la infección como consecuencia de las dos reglas de infección y la teoría de campo medio. En ella vemos tres grupos de tres curvas: un grupo representa la evolución bajo la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani, otro grupo presenta la evolución bajo la regla de infección acumulativa y otro grupo es la solución numérica del modelo de campo medio (2.1). Cada grupo muestra la fracción de población infecciosa en la primera ciudad (I_0 , superior), la misma fracción en la segunda ciudad (I_1 , inferior) y la fracción de población infecciosa en toda la metapoblación (I , promedio). Puede observarse que en la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani, la enfermedad se estabiliza con una fracción de individuos infecciosos que es menor a la regla de infección acumulativa. Esto muestra claramente que la probabilidad

individual de infección tiene importancia en la determinación del estado estacionario, pues una probabilidad individual alta lleva a mayor fracción estable de individuos infecciosos. Por otra parte, la teoría de campo medio tiene un estado estacionario más alto que el observado en las redes complejas, debido a que en estas últimas la conectividad de cada nodo es limitada (un conjunto de nodos vecinos) en comparación a la teoría de campo medio que asume conectividad uniforme con todos los individuos de la población.

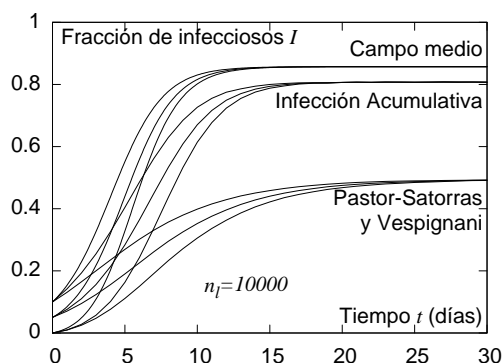


Fig. 3.1. Evolución de las fracciones de infecciosos para la ciudad 0 (curva superior), la ciudad 1 (inferior) y la metapoblación (mitad), para cada regla de infección y la aproximación de campo medio. Cada simulación consta de dos ciudades de 10000 habitantes construidas con el algoritmo de Watts y Strogatz, 10000 enlaces entre ciudades, $K = 3$, $p_{WS} = 1$, $p_I = p_r = 0.1$, y las condiciones iniciales $I_{00} = I_0(0) = 0.1$, $I_{10} = I_1(0) = 0$.

En la Fig. 3.1 también se observa que con la cantidad de enlaces comparable al tamaño de la metapoblación la infección de la segunda ciudad ocurre en cuestión de pocos días. Los enlaces también afectan la evolución temporal de la fracción I de individuos infecciosos en la metapoblación, como se puede ver en comparación con la Fig. 3.2.

En la figura 3.2 se observa la evolución de las poblaciones infecciosas en metapoblaciones con 10 enlaces entre las ciudades; el comportamiento de la enfermedad es casi independiente entre las dos poblaciones, dado el pequeño número de enlaces entre ellas en comparación a su tamaño. Durante los primeros pasos de tiempo, la enfermedad se disemina solamente en la primera ciudad sin ser afectada por la presencia de individuos susceptibles en la segunda ciudad. Después se observa una evolución semejante en la segunda población, llegando a

un estado estacionario que es semejante en las dos ciudades (iguales fracciones de infecciosos) debido a que han sido construidas con estructuras semejantes, y en menor escala, debido a los patrones de transporte representados en los 10 enlaces entre ellas.

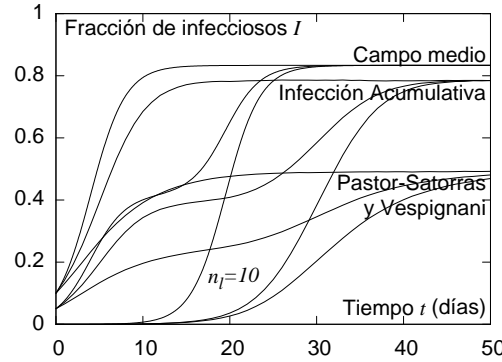


Fig. 3.2. Evolución de las fracciones de infecciosos en las mismas condiciones de la Fig. 3.1, con 10 enlaces entre las ciudades.

3.2. Retrasos en la manifestación de la enfermedad

En la sección anterior se observó que entre la manifestación de la enfermedad infecciosa en la primera ciudad y la manifestación en la segunda hay un retraso que depende del número de enlaces entre las poblaciones. El retraso en la manifestación de la enfermedad es diferente entre las dos reglas de infección y la teoría de campo medio, como se ve en la Fig. 3.2; por esta razón el retraso será motivo de estudio en la presente sección.

Para estudiar el efecto del número de enlaces n_l y la probabilidad de infección p_I en la manifestación de la enfermedad, y específicamente en los retrasos, se construyen metapoblaciones semejantes a las que se han descrito en la sección 3.1, esto es, con dos ciudades de 10000 habitantes cada una, $K = 3$, $p_{WS} = 1$; para cada valor de n_l estudiado se usan 100 realizaciones de la metapoblación. Las condiciones de la enfermedad infecciosa son $I_{00} = 0.01$, $I_{10} = 0$, $p_r = 0.1$.

La figura 3.3 muestra que la enfermedad se demora un tiempo considerable en diseminarse hacia la ciudad 1 cuando el conjunto de enlaces aleatorios es pequeño. A medida que aparecen más enlaces entre las redes, el retraso disminuye.

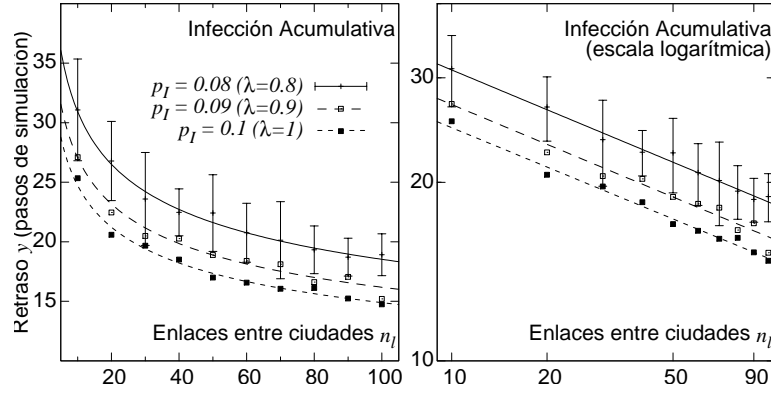


Fig. 3.3. Retraso en la llegada de infección a la segunda ciudad como función del número de enlaces aleatorios entre las ciudades. Los puntos representan promedios de resultados de simulaciones sobre 100 realizaciones de las redes complejas, y las barras de error representan la dispersión de los datos para $p_I = 0.08$. Para facilitar la lectura, no se presentan barras de error para los demás valores de p_I . Las líneas representan funciones ajustadas $y = An_l^B$.

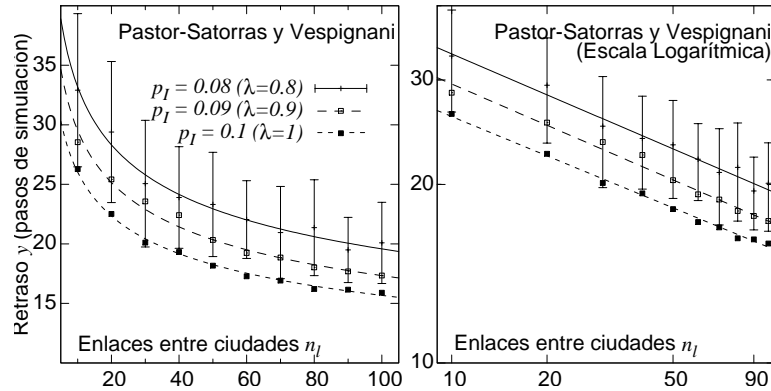


Fig. 3.4. Retraso en la llegada de infección a la segunda ciudad usando la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani.

Se observa que las barras de error o incertidumbre son grandes en las figuras 3.3-3.5, debido a que las diferencias en el retraso de una realización a otra son apreciables. Por ejemplo, un enlace aleatorio puede vincular dos nodos que tienen una pequeña conectividad, lo cual no favorece la transmisión de la enfermedad entre las dos ciudades; pero un enlace aleatorio que vincula nodos con buena

conectividad puede favorecer la llegada de la infección a la segunda ciudad. La distribución inicial de individuos infecciosos también puede afectar el retraso, pues una realización de la simulación puede iniciar con un individuo infeccioso que está enlazado a un susceptible de la segunda ciudad, con lo cual la transmisión entre poblaciones es rápida.

Los resultados de simulación y campo medio de las figuras 3.3-3.5 pueden ser aproximados por funciones de potencias; para tener una mejor imagen de esta aproximación, cada una de estas figuras cuenta con una versión en escalas logarítmicas. Durante este análisis se han desarrollado ajustes de funciones de potencias $y = An_l^B$ junto a los resultados de simulación.

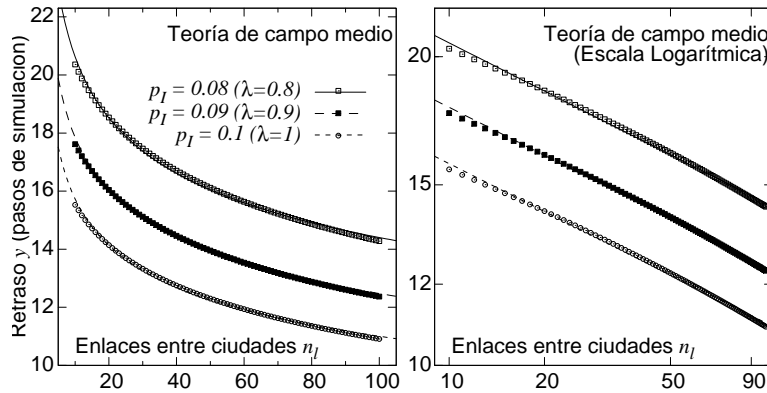


Fig. 3.5. Retraso en la llegada de infección a la segunda ciudad en la teoría de campo medio.

En cada una de las figuras 3.3-3.5 se puede observar un conjunto de datos y un ajuste de potencias para cada valor de p_I . Es fácil ver que la función de potencias ajustada depende de la probabilidad de infección, y la dependencia del parámetro A es más notoria. Por esta razón se ha estudiado la dependencia de los parámetros A y B , para valores de p_I entre 0.07 y 0.4, y los resultados son presentados en las figuras 3.6 y 3.7.

En la figura 3.6 podemos ver que el parámetro A es parecido en las redes complejas. Esto implica que la regla de infección tiene una influencia pequeña sobre los retrasos en la manifestación de la enfermedad. De hecho, esto se explica por la estructura del conjunto de enlaces aleatorios, en especial con números pequeños de enlaces, pues un individuo susceptible en la segunda ciudad está enlazado a pocos nodos infecciosos (del orden de 1 nodo) de la primera ciudad, por lo cual las reglas de infección estudiadas en la sección 2.2 tienen efectos

semejantes. Algo parecido ocurre al parámetro B como se observa en la figura 3.7.

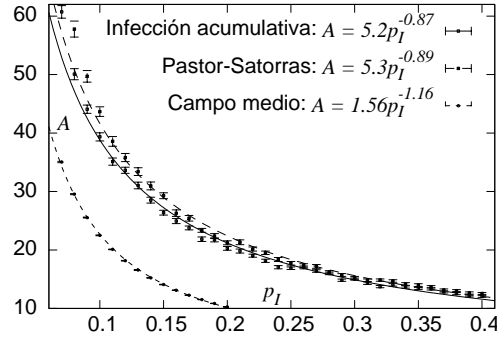


Fig. 3.6. Parámetro A de ajuste de las funciones de potencia de las figuras 3.3-3.5, representado para diferentes valores de p_I en cada regla de infección.

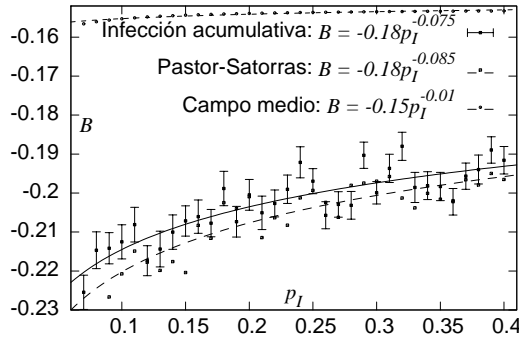


Fig. 3.7. Parámetro B de ajuste de las funciones de potencia de la figura 3.3-3.5 para diferentes valores de p_I en cada regla de infección. Para facilitar la lectura, sólo se muestran las barras de error para la regla de infección acumulativa.

En las figuras 3.6 y 3.7 se muestran barras de error que se calcularon en el ajuste de cada valor de A y B , y se presentan los resultados de ajustes de funciones de ley de potencias a los mencionados parámetros en función de p_I ; estos ajustes son representados por medio de líneas y calculados como se muestra numéricamente en cada figura. En las figuras se observa que la teoría de campo medio tiene un comportamiento diferente a los modelos en redes complejas; en estos últimos el parámetro A es mayor. Así se muestra que la teoría de campo

medio tiene menores retrasos en la manifestación de la enfermedad en la segunda ciudad. Esto es causado por la suposición de interacciones homogéneas que se hace en esta teoría, que representa que no hay una estructura en las interacciones entre los individuos infecciosos de una población y los individuos susceptibles de la otra. Así el modelo carece de una limitación importante a la transmisión de la enfermedad infecciosa, que determina mayores retrasos en los modelos en redes complejas.

Capítulo 4

Prevalencia de la infección

4.1. Prevalencia

En la sección 3.1 hemos visto que la densidad de individuos infecciosos se estabiliza en un valor independiente de las condiciones iniciales (excepto por los casos triviales $I = 0$ e $I = 1$). Este valor sí es dependiente del modelo epidémico que se está estudiando, de su estructura espacial y de la regla de infección. En este capítulo presentaremos en profundidad este valor estable, denominado *prevalencia*, y estudiaremos cómo ésta es afectada por las propiedades estructurales de la metapoblación y por las características de la enfermedad; el primer objeto de este estudio es la teoría de campo medio. Sin pérdida de generalidad asumimos una probabilidad de recuperación p_r igual a 1, con lo cual $p_I = \lambda$.

En el mundo real, la facilidad con la que la enfermedad se transmite de un individuo a otro es consecuencia de la combinación de diversos factores fisiológicos y ambientales. Hay situaciones en las que la enfermedad se transmite difícilmente, con lo cual pocos individuos en una población se infectan. Paulatinamente se recuperan y la enfermedad deja de manifestarse: I cae a cero. La tasa de infección λ puede indicar la baja y no tiene prevalencia. Hay otras situaciones en las que la enfermedad puede transmitirse con facilidad, constituyéndose lo que llamamos una *epidemia*. Con el tiempo, es posible que la enfermedad permanezca en la población, y la fracción de individuos infecciosos tiende a un valor estacionario o constante mayor que cero, al que denominamos valor de prevalencia. Durante los primeros días o semanas, la infección se esparce rápidamente entre la población, con una tasa de infección λ alta, decimos que la enfermedad es *epidémica* porque su tasa de infección λ es alta.

En la teoría de campo medio (2.1) aparecen términos de primer orden en I_0 e I_1 , que permiten predecir el comportamiento de la enfermedad infecciosa de manera aproximada para los modelos epidémicos en redes complejas; se puede esperar que dicha aproximación sea mejor en el régimen $I_0 \ll 1$ e $I_1 \ll 1$. De hecho, en estas condiciones podemos hacer la suposición que cada individuo susceptible en las redes complejas está conectado *a lo sumo* con un nodo infeccioso, y como consecuencia la probabilidad de que un nodo susceptible cambie su estado a infeccioso puede ser p_I ó 0 *sin importar la regla de infección* con la que están trabajando estos modelos. En la presente sección se comprobará la validez de esta aproximación.

La condición estacionaria $\partial_t I_0(t) = \partial_t I_1(t) = 0$ nos permite obtener

$$I_0 - 2K\lambda S_0 I_0 - \frac{2n_l}{N}\lambda S_0 I_1 = 0 \quad (4.1)$$

$$I_1 - 2K\lambda S_1 I_1 - \frac{2n_l}{N}\lambda S_1 I_0 = 0 \quad (4.2)$$

Como hemos ilustrado en la Fig. 3.2, la estructura similar de las dos ciudades (mismo tamaño y $K = 3$) permite alcanzar una situación epidémica estable en que $I_0 = I_1$ y $S_0 = S_1$, que hace que las dos ecuaciones se expresen en términos semejantes. Por ejemplo, la Ec. (4.1) se transforma en

$$I_0 \left(1 - \lambda \left(2K + \frac{2n_l}{N} \right) S_0 \right) = 0 \quad (4.3)$$

$$I_0 \left(1 - \frac{\lambda}{\lambda_c} S_0 \right) = 0, \quad (4.4)$$

donde hemos definido el valor umbral

$$\lambda_c = \frac{1}{2K + \frac{2n_l}{N}}. \quad (4.5)$$

El contenido del paréntesis de la Ec. (4.4) se hace cero cuando $S_0 = \frac{\lambda_c}{\lambda}$. En este desarrollo matemático pueden presentarse las siguientes situaciones:

- $\lambda < \lambda_c$: El contenido del paréntesis de la Ec. (4.4) se hace cero sólo para $S_0 > 1$, lo cual no es posible para S_0 en el intervalo $[0, 1]$. Por esta razón, la Ec. (4.4) se cumple sólo en las condiciones $I_0 = 0$ y $S_0 = 1$. Esto corresponde al caso en que la enfermedad desaparece de la metapoblación después de haber transcurrido un intervalo considerable de tiempo; de manera equivalente puede decirse que la infección no tiene prevalencia.

- $\lambda > \lambda_c$: Aparte del caso trivial $I_{00} = I_{11} = 0$, el contenido del paréntesis de la Ec. (4.4) se hace cero para $S_0 = \frac{\lambda_c}{\lambda} < 1$. Esto corresponde al caso en que la enfermedad alcanza un estado *endémico* o prevalente en la metapoblación. En este caso, tenemos también que la fracción estable de individuos infecciosos en cada ciudad es

$$I_0 = \frac{\lambda - \lambda_c}{\lambda}. \quad (4.6)$$

El caso $n_l = 0$ corresponde a dos redes aisladas de Watts-Strogatz, cuya prevalencia ha sido estudiada por Pastor-Satorras y Vespignani (2001). El valor umbral λ_c se aparta del caso aislado cuando se ha establecido un número significativo de enlaces aleatorios n_l entre las dos ciudades, del orden de N .

A continuación presentamos los resultados un conjunto de simulaciones de las metapoblaciones con el propósito de estudiar la prevalencia y verificar la validez de esta teoría de campo medio. Se implementaron 50 realizaciones de la metapoblación de dos ciudades de 10000 habitantes cada una, construidas con el algoritmo de Watts-Strogatz y los parámetros $K = 3$ y $p_{WS} = 1$, y las condiciones iniciales $I_{00} = I_{10} = 0.5$. Para cada valor de p_I se repitió la simulación sobre las 50 realizaciones, y se estudiaron los promedios de las fracciones de poblaciones infecciosas en una escala de tiempo grande, como se muestra en las Figs. 4.1-4.2.

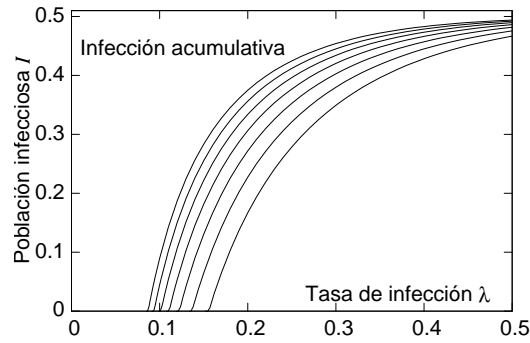


Fig. 4.1. Comportamiento estacionario de la enfermedad infecciosa en la metapoblación usando la regla de infección acumulativa; de abajo hacia arriba se presentan diferentes cantidades de enlaces aleatorios entre las ciudades: $n_l = 0$, $n_l = 8000$, ..., $n_l = 48000$.

Durante el desarrollo de este estudio se encontraron valores de λ para los cuales la prevalencia es cero; es decir, la enfermedad se extingue en la metapoblación. El mayor valor de λ para el cual esto ocurre es justamente el valor crítico λ_c en estos modelos. Sin embargo, ligeramente encima de este valor también puede presentarse la extinción de la enfermedad infecciosa en algunas realizaciones de la metapoblación, con la influencia de algunas distribuciones iniciales de infecciosos. Por esta razón, hasta donde ha sido posible, se han descartado estas simulaciones de extinción y para cada valor de p_I se han repetido con diferentes distribuciones, hasta completar 50 realizaciones con prevalencia.

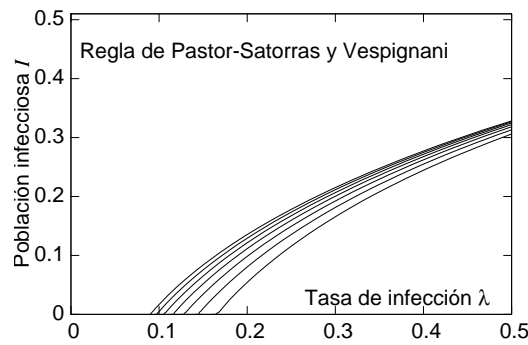


Fig. 4.2. Comportamiento estacionario de la enfermedad en la metapoblación usando la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani; de abajo hacia arriba se presentan diferentes cantidades de enlaces aleatorios entre las ciudades: $n_l = 0$, $n_l = 8000$, \dots , $n_l = 48000$.

Las Figs. 4.1-4.2 presentan el valor de prevalencia en las redes usando cada regla de infección. En ambas ilustraciones podemos observar que existe un valor umbral λ_c en el cual la prevalencia tiende a cero; en realidad, debajo de este umbral ninguna realización de la metapoblación presenta prevalencia, y allí definimos que la fracción final de individuos infecciosos es cero. Vemos que el valor de λ_c depende de p_I y de n_l , lo cual corresponde con los hallazgos en la teoría de campo medio.

Como una nota adicional, podemos observar que n_l influye levemente sobre la prevalencia. Esta descripción es confirmada por los resultados que arroja la teoría de campo medio: para obtener un efecto apreciable sobre la prevalencia, se requiere que el número de enlaces entre las ciudades sea del orden del número de nodos. En esta situación, la metapoblación sufre una modificación importante en su topología y se aproxima a una sola población con una estructura *Small-World*.

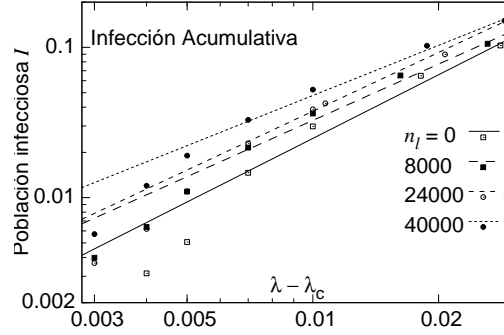


Fig. 4.3. Comportamiento estacionario de la enfermedad representado en ejes logarítmicos. Las propiedades de la metapoblación son iguales a la Fig. 4.1.

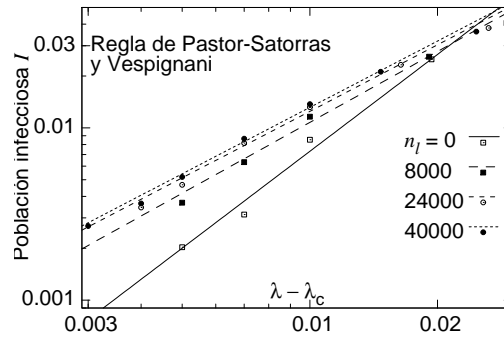


Fig. 4.4. Comportamiento estacionario de la enfermedad representado en ejes logarítmicos. Las propiedades de la metapoblación son iguales a la Fig. 4.2.

La Fig. 4.3 presenta los resultados de la Fig. 4.1, con dos diferencias: las evoluciones temporales se representan en escalas logarítmicas y en el eje de las abscisas se representa $\lambda - \lambda_c$ en lugar de λ ; λ_c ha sido determinado para cada valor de n_l . De la misma manera, la Fig. 4.4 presenta los resultados de la figura 4.2 en escalas logarítmicas. De estas dos figuras puede observarse que la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani origina un comportamiento de ley de potencias en las cercanías del valor crítico, de acuerdo a la función

$$I \sim (\lambda - \lambda_c)^\beta, \quad (4.7)$$

lo cual ha sido estudiado previamente en la publicación de Pastor-Satorras y Vespignani (2001). Estos autores en efecto predicen un valor $\beta = 1$ por medio

de su teoría de campo medio, mientras que las simulaciones desarrolladas en este trabajo tienen la tendencia de β entre 1.1 y 1.6; es posible que la discrepancia con este trabajo se deba a la cantidad de nodos empleados en la simulación.

Por otra parte, la regla de infección acumulativa no tiene un comportamiento potencial cerca del punto crítico, lo cual se verifica en la Fig. 4.3 donde no hay un buen ajuste. La teoría de campo medio desarrollada en este trabajo nos presenta otra posibilidad de aproximación a la prevalencia cerca del punto crítico; para ello se representa en las figuras 4.5 y 4.6 la dependencia entre la función I y la expresión de primer orden mostrada en la Ec. (4.6).

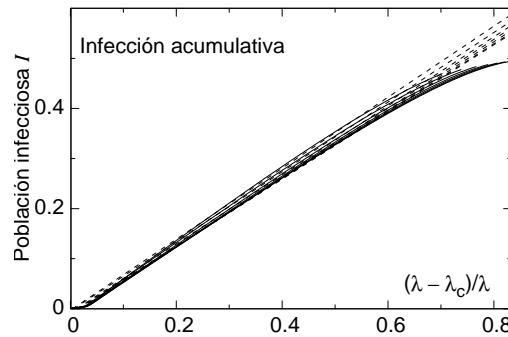


Fig. 4.5. Comportamiento estacionario de la enfermedad versus $\frac{\lambda - \lambda_c}{\lambda}$ para todos los valores de n_l . Las propiedades de la metapoblación son iguales a la Fig. 4.1.

La figura 4.5 presenta los resultados de simulación acompañados por ajustes de regresión lineal, para todas las metapoblaciones con diferentes cantidades de enlaces aleatorios entre las ciudades, en los que se han encontrado pendientes 0.696 ± 0.015 , a diferencia del resultado de la teoría de campo medio que es pendiente 1. A pesar de esta discrepancia, la teoría de campo medio propuesta en este trabajo puede ser refinada para mejorar las aproximaciones en la cercanía al punto crítico.

Con esta aproximación se ha conseguido una posibilidad de comparación entre la teoría de campo medio y la simulación con la regla de infección acumulativa, pues vemos que la tendencia de la prevalencia es lineal respecto a $\frac{\lambda - \lambda_c}{\lambda}$; sin embargo, este comportamiento no ocurre en el caso de la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani como muestra la figura 4.6.

La Figura 4.7 presenta los puntos críticos encontrados en las simulaciones con las dos reglas de infección y con la teoría de campo medio (4.5). En esta

figura podemos observar que la variación en el número de enlaces n_l debe ser del orden de $2KN$ con el propósito de observar variaciones apreciables en λ_c .

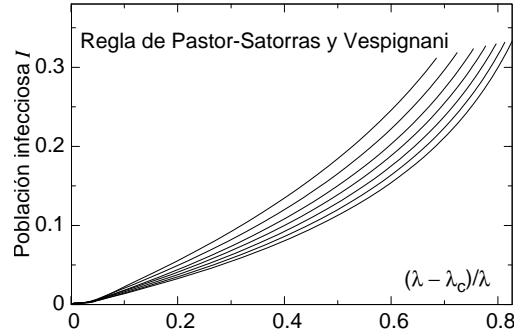


Fig. 4.6. Comportamiento estacionario de la enfermedad versus $\frac{\lambda - \lambda_c}{\lambda}$. Las propiedades de la metapoblación son iguales a la Fig. 4.2. De arriba hacia abajo, para diferentes números de enlaces aleatorios entre ciudades: $n_l = 0, n_l = 8000, \dots, n_l = 48000$.

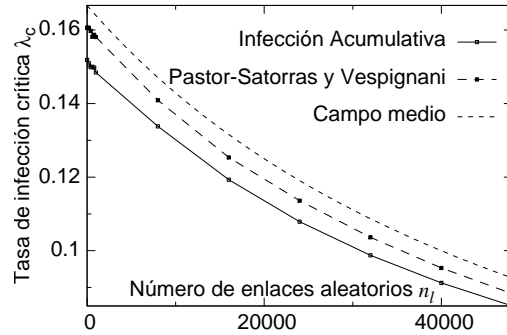


Fig. 4.7. Comparación entre los puntos críticos hallados en simulaciones con las dos reglas de infección y la teoría de campo medio representada por la Ec. (4.5), para diferentes números n_l de enlaces aleatorios entre las ciudades.

Podemos observar en la figura 4.7 que en general la teoría de campo medio y las simulaciones con las dos reglas de infección tienen un comportamiento semejante. Sin embargo, existe una importante observación en esta figura: Las reglas de infección arrojan resultados diferentes incluso en el caso particular $n_l = 0$. Vemos cómo la regla de infección acumulativa tiene un menor λ_c , lo cual muestra una mejor posibilidad de supervivencia de la enfermedad. Podemos visualizar esta situación en la próxima sección.

4.2. Régimen supercrítico

En esta sección se analiza la evolución temporal de la infección en la metapoblación con unas características cercanas al punto crítico, en las cuales hay prevalencia. La metapoblación construida tiene dos ciudades de 10000 individuos cada una, una densidad inicial de susceptibles dada por $I_{00} = 10^{-4}$, $I_{10} = 0$ y probabilidad de recuperación $p_r = 1$. Para cada escenario se hacen simulaciones diferentes con el propósito de conseguir 30 realizaciones con prevalencia.

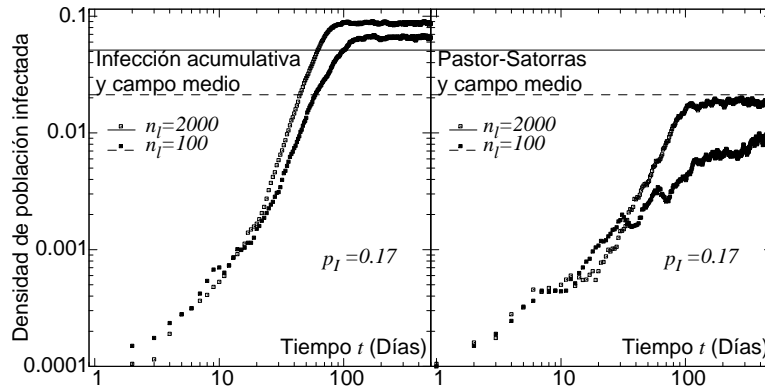


Fig. 4.8. Comportamiento de la enfermedad en la metapoblación en el régimen supercrítico para diferentes cantidades de enlaces aleatorios n_l . Las líneas horizontales representan la teoría de campo medio.

La figura 4.8 presenta una comparación entre las simulaciones en redes complejas y la teoría de campo medio. En esta última la prevalencia es calculada de manera analítica por medio de la ecuación 4.6 y representada por medio de líneas horizontales; a la izquierda se muestra también la evolución de la enfermedad en la metapoblación con la regla de infección acumulativa, mientras a la derecha se presenta la evolución con la regla estudiada por Pastor-Satorras y Vespignani. Como referencia, la teoría de campo medio presenta valores críticos $\lambda_c \approx 0.1664$ para $n_l = 100$ y $\lambda_c \approx 0.1613$ para $n_l = 2000$, de acuerdo a la Ec. 4.5.

En la mencionada figura 4.8 se presenta la influencia del número de enlaces aleatorios sobre la prevalencia en el régimen supercrítico. Se observa que el mayor número de contactos infecciosos entre ciudades favorece la prevalencia de la enfermedad, lo cual es consistente con el comportamiento para mayores probabilidades de infección. Además puede verse que la regla de infección tiene un apreciable efecto sobre la prevalencia. Mientras la regla de infección de

Pastor-Satorras y Vespignani revela la presencia de pocos individuos infecciosos, el comportamiento de la regla de infección acumulativa indica que a pesar de que la densidad de individuos infecciosos puede ser baja, cada individuo susceptible puede estar conectado a más de un individuo infeccioso, principalmente después de la estabilización de la infección (100 pasos de tiempo en la figura 4.8). La mayor prevalencia en la regla de infección acumulativa trae como consecuencia un menor valor de λ_c respecto a la regla de infección Pastor-Satorras y Vespignani como se ha observado en la figura 4.7.

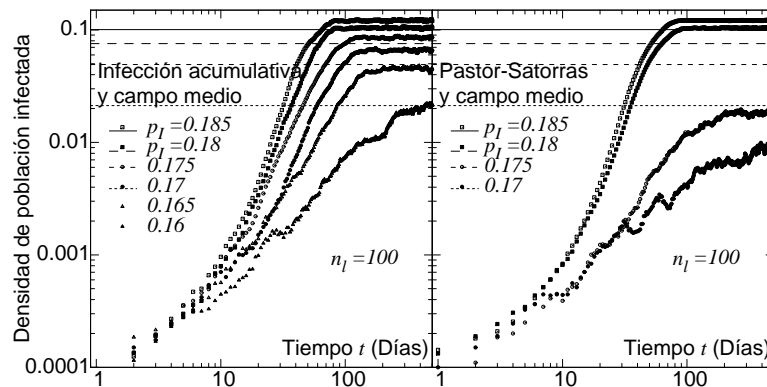


Fig. 4.9. Comportamiento de la enfermedad en la metapoblación en el régimen supercrítico para diferentes probabilidades de infección p_I . Las líneas horizontales representan la teoría de campo medio.

La figura 4.9 ilustra la influencia de la probabilidad de infección p_I sobre la prevalencia, manteniendo un número pequeño y constante de enlaces aleatorios entre ciudades ($n_l = 100$). En la teoría de campo medio se representan por medio de líneas horizontales las prevalencias para los valores de $\lambda = p_I$ encima de λ_c ; se observa que los modelos de redes complejas puede tener una probabilidad de infección menor a este valor y aún presentar prevalencia, o de manera equivalente, el valor crítico es menor para dichos modelos.

Por otra parte la figura 4.9 muestra que los modelos de redes complejas con infección acumulativa presentan una prevalencia menor para valores bajos de p_I como 0.17 y 0.18; también se pierde la prevalencia de la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani para una probabilidad de infección menor a 0.17. En contraste, la regla de infección acumulativa tiene prevalencia para menores valores de p_I . Por último, la figura 4.10 muestra el comportamiento con un número grande de enlaces aleatorios entre ciudades ($n_l = 2000$). Así como la teoría de

campo medio tiene una prevalencia mayor que en el caso anterior, y dado que $\lambda_c \approx 0.1613$ para $n_l = 2000$, de acuerdo a la Ec. 4.5, se observa que se obtiene el mismo número de líneas horizontales que la figura 4.10; en los modelos en redes complejas se observa que se obtienen nuevas líneas para $\lambda = p_I = 0.165$ y $\lambda = p_I = 0.16$ en el caso de la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani. Sin embargo estas nuevas líneas son irregulares respecto a las demás, representan el promedio de un menor número de realizaciones prevalentes encontradas en las simulaciones.

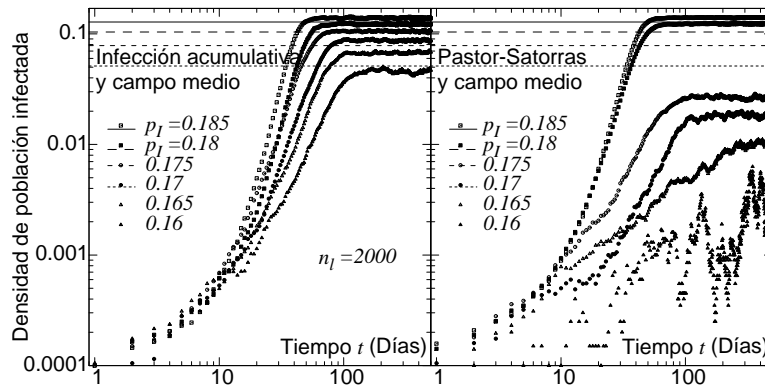


Fig. 4.10. Comportamiento de la enfermedad en la metapoblación en el régimen supercrítico para una mayor cantidad de enlaces aleatorios. Las líneas horizontales representan la teoría de campo medio.

Comparando las figuras 4.9 y 4.10 se ha confirmado la mejor prevalencia que se deriva de un conjunto más grande de enlaces aleatorios entre las ciudades. Esto indica que la infección tiene la tendencia a sobrevivir a través de los individuos que tienen patrones de transporte de una ciudad a otra.

Capítulo 5

Estrategia de inmunización

En la sección 4.1 hemos estudiado la prevalencia de una enfermedad infecciosa de tipo SIS, y los efectos que sobre ella tiene la estructura de la metapoblación. A continuación presentamos un elemento de análisis adicional que consiste en una estrategia de inmunización; dicho caso puede denominarse SIS+R ya que al principio de cada simulación se asigna a algunos nodos el estado *Retirado*. A diferencia del modelo SIR estudiado por Kermack y McKendrick (1927), la fracción de individuos retirados no cambia con el tiempo; aunque los individuos retirados no muestran ninguna dinámica, ellos afectan la evolución temporal de las demás poblaciones involucradas en la infección.

5.1. Teoría de campo medio

En primer lugar se mostrará el efecto de la inmunización en la teoría de campo medio que se ha presentado en la Sec. 2.4, con términos adicionales que representan la presencia de individuos retirados:

$$\begin{aligned}\frac{dS_0}{dt} &= p_r I_0 - 2K p_I S_0 I_0 - \frac{2n_l}{N} p_I S_0 I_1 & \frac{dI_0}{dt} &= -\frac{dS_0}{dt} \\ \frac{dS_1}{dt} &= p_r I_1 - 2K p_I S_1 I_1 - \frac{2n_l}{N} p_I S_1 I_0 & \frac{dI_1}{dt} &= -\frac{dS_1}{dt}\end{aligned}\quad (5.1)$$

$$S_0 + I_0 + R = S_1 + I_1 + R = 1 \quad (5.2)$$

En esta formulación, S_0 y S_1 son la fracción de población susceptible en la primera y segunda ciudad, respectivamente; I_0 e I_1 es la fracción de población infecciosa, R es la fracción de población inmunizada o retirada, igual para cada ciudad, N es

el número total de individuos en la metapoblación, y $2K$ es el número promedio de enlaces que tiene un individuo con nodos de la misma ciudad (Watts y Strogatz, 1998).

La condición estacionaria $\partial_t I_0(t) = \partial_t I_1(t) = 0$ que ocurre en escalas de tiempo grandes nos permite obtener

$$I_0 - 2K\lambda S_0 I_0 - \frac{2n_l}{N}\lambda S_0 I_1 = 0 \quad (5.3)$$

$$I_1 - 2K\lambda S_1 I_1 - \frac{2n_l}{N}\lambda S_1 I_0 = 0 \quad (5.4)$$

Como hemos estudiado en la sección 3.1, la metapoblación tiende a tener una condición estable en que $I_0 = I_1$ y $S_0 = S_1$, que hace que las dos ecuaciones se expresen en términos semejantes. Haciendo uso de la relación $S_0 = 1 - I_0 - R$, la Ec. (5.3) se transforma en

$$I_0 \left(1 - \lambda \left(2K + \frac{2n_l}{N} \right) (1 - I_0 - R) \right) = 0 \quad (5.5)$$

Aparte del caso trivial en que $I_0 = I_{00} = 0$ desde el principio de la simulación, se iguala a cero el contenido del paréntesis con lo que se obtiene

$$\lambda \left(2K + \frac{2n_l}{N} \right) (1 - I_0 - R) = 1 \quad (5.6)$$

En el caso límite, λ tiende al valor umbral λ_{ci} e I_0 tiende a 0:

$$\lambda_{ci} \left(2K + \frac{2n_l}{N} \right) (1 - R) = 1 \quad (5.7)$$

De aquí obtenemos el valor umbral λ_{ci} :

$$\lambda_{ci} = \frac{1}{\left(2K + \frac{2n_l}{N} \right) (1 - R)} = \frac{\lambda_c}{1 - R} \quad (5.8)$$

De la Ec. (5.6) obtenemos el valor para I_0 :

$$\lambda \left(2K + \frac{2n_l}{N} \right) I_0 = \lambda \left(2K + \frac{2n_l}{N} \right) (1 - R) - 1 \quad (5.9)$$

$$\frac{\lambda}{\lambda_{ci} (1 - R)} I_0 = \frac{\lambda}{\lambda_{ci}} - 1 \quad (5.10)$$

$$I_0 = \left(1 - \frac{\lambda_{ci}}{\lambda} \right) (1 - R) \quad (5.11)$$

En este desarrollo matemático pueden presentarse las siguientes situaciones:

- $\lambda < \lambda_{ci}$: El valor de I_0 es negativo, lo cual no puede ocurrir porque por definición I_0 está entre 0 y 1. Por esta razón, la Ec. (5.5) se cumple sólo en el valor $I_0 = 0$. Esto corresponde al caso en que la enfermedad es erradicada de la metapoblación después de haber transcurrido un intervalo considerable de tiempo.
- $\lambda > \lambda_{ci}$: Corresponde al caso en que la enfermedad alcanza un estado *endémico* o prevalente en la metapoblación. Otro caso posible en esta situación es que el estado inicial de las metapoblaciones es de total sanidad, lo que constituye un caso trivial.

De la Ec. (5.11) podemos encontrar también un valor umbral para R para un valor dado de λ ; esto corresponde a calcular la fracción de la población que debe ser inmunizada para que la estrategia sea efectiva en la extinción de la enfermedad infecciosa. Este umbral es denotado R_c , y se calcula a partir de la expresión (5.11) cuando R tiende a R_c , e I_0 tiende a 0:

$$0 = \left(1 - \frac{\lambda_c}{\lambda(1 - R_c)}\right) (1 - R_c) \quad (5.12)$$

Teniendo en cuenta que R está definido entre 0 y 1, se obtiene

$$R_c = 1 - \frac{\lambda_c}{\lambda}, \quad (5.13)$$

que brinda dos posibilidades de acuerdo a las características de la enfermedad:

- $\lambda < \lambda_c$: No se encuentra un valor de R_c entre 0 y 1. Por esta razón, la Ec. (5.13) no se cumple.
- $\lambda > \lambda_c$: Corresponde al caso en que la enfermedad es prevalente en la metapoblación.
- $\lambda = \lambda_c$: Corresponde al caso en que la prevalencia de la enfermedad se hace cero, y en el cual no se requiere estrategia de inmunización ($R_c = 0$).

Pastor-Satorras y Vespignani (2002) encuentran un cálculo de R_c a partir de una aproximación diferente: se considera una estrategia de inmunización consistente en reducir la tasa de infección λ multiplicándola por $1 - R$; el resultado obtenido para R_c es igual a la Ec. (5.13).

5.2. Redes complejas

A continuación desarrollamos un conjunto de simulaciones que permiten conocer de manera numérica la variación de la prevalencia con el número de individuos inmunizados. En ellas construimos metapoblaciones compuestas por dos ciudades semejantes de 10000 nodos cada una, por medio del algoritmo de Watts-Strogatz con $K = 3$. Establecemos 40000 enlaces entre las dos ciudades y asignamos a la mitad de la población el estado infeccioso (I). La estrategia de inmunización consiste en asignar a una fracción R de la población el estado retirado (R). Con 400 realizaciones de las redes complejas se obtuvieron los resultados mostrados en las figuras 5.1 y 5.2.

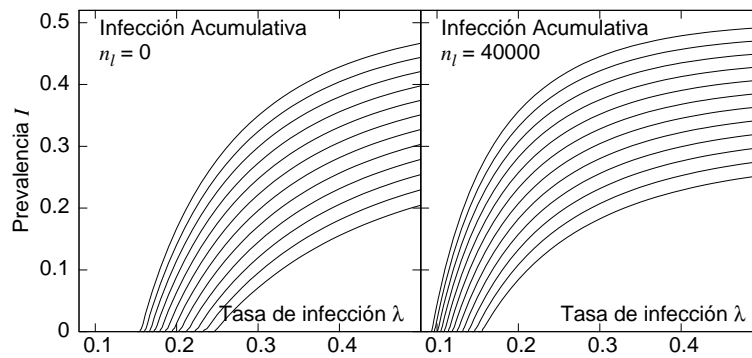


Fig. 5.1. Prevalencia de la enfermedad infecciosa como función de la tasa de infección λ y la fracción de individuos inmunizados R . De arriba hacia abajo: $R = 0$, $R = 0.04$, ..., $R = 0.44$.

En la Fig. 5.1 observamos que la prevalencia de la enfermedad es función de la tasa de infección λ , como vimos en la Fig. 4.1, pero dicha prevalencia es afectada por la estrategia de inmunización. El número de nodos retirados reduce las posibilidades de que la enfermedad sobreviva en la metapoblación, debido a que hay menos enlaces aptos para la transmisión. Además se observa que el número de enlaces aleatorios entre las ciudades puede incrementar la prevalencia pues la enfermedad puede sobrevivir más transmitiéndose entre ciudades, como se puede verificar comparando las gráficas a la izquierda y la derecha.

La figura 5.2 permite ver los mismos efectos que la figura 5.1, con un importante cambio en la escala debido al uso de la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani. Comparando las figuras vemos nuevamente que el efecto que tiene la inmunidad temporal sobre la prevalencia se mantiene a pesar del número de enlaces aleatorios entre las ciudades o la estrategia de inmunización empleada.

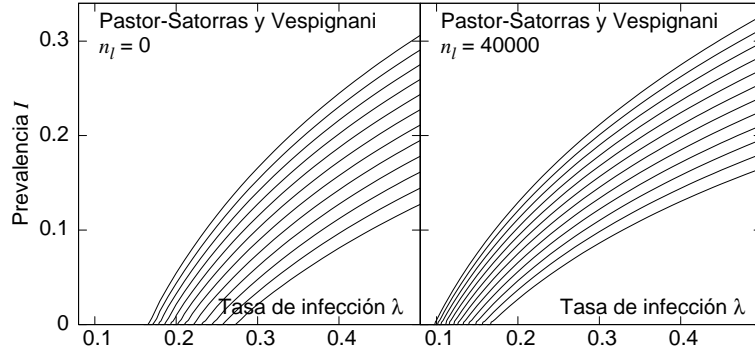


Fig. 5.2. Prevalencia de la enfermedad infecciosa como función de la tasa de infección λ y la fracción de individuos inmunizados R , con la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani. De arriba hacia abajo: $R = 0$, $R = 0.04$, \dots , $R = 0.44$.

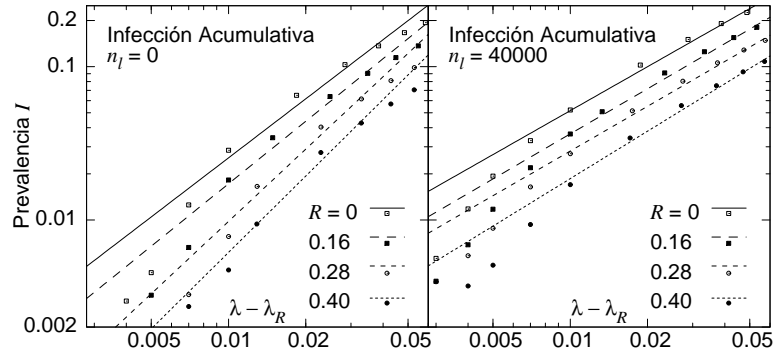


Fig. 5.3. Representación logarítmica del comportamiento con el cambio en el numero de individuos inmunizados. Cada metapoblación consiste en dos ciudades de 10000 habitantes cada una, $K = 3$, $p_{WS} = 1$, $I_{00} = 0.5$, $I_{10} = 0.5$, $p_r = 1$, y 400 realizaciones de las redes complejas.

Las Figs. 5.3-5.4 presentan el mismo comportamiento que las Figs. 5.1-5.2, con algunas diferencias: las evoluciones temporales se representan en escalas logarítmicas y en el eje de las abscisas hemos cambiado λ por $\lambda - \lambda_c$, donde λ_c es obtenido en cada simulación y es diferente para cada valor de n_I , como hemos visto en la Fig. 5.1 y hemos previsto por medio de la teoría de campo medio, Ec. (4.5). En la Fig. 5.3 observamos que hay un comportamiento como ley de potencias en el caso de la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani (2001), con exponente en el intervalo $1.05 - 1.35$, y un desplazamiento debido

a la fracción de individuos inmunizados. Nuevamente, en la regla de infección acumulativa no se sigue la tendencia de ley de potencias.

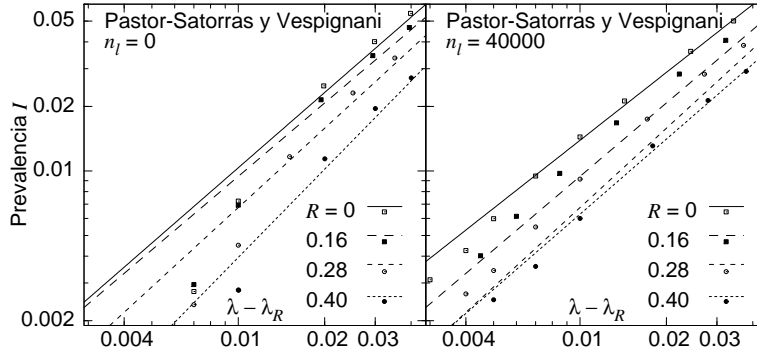


Fig. 5.4. Representación logarítmica del comportamiento con el cambio en el número de individuos inmunizados. Cada metapoblación consiste en dos ciudades de 10000 habitantes cada una, $K = 3$, $p_{WS} = 1$, $I_{00} = 0.5$, $I_{10} = 0.5$, $p_r = 1$, y 400 realizaciones de las redes complejas.

De la misma manera que se vio en el capítulo anterior, veremos cómo la teoría de campo medio nos presenta otra aproximación a la prevalencia cerca del punto crítico; así se tiene en las figuras 5.5 y 5.6 la dependencia entre la función I y la expresión de primer orden mostrada en la Ec. (5.11).

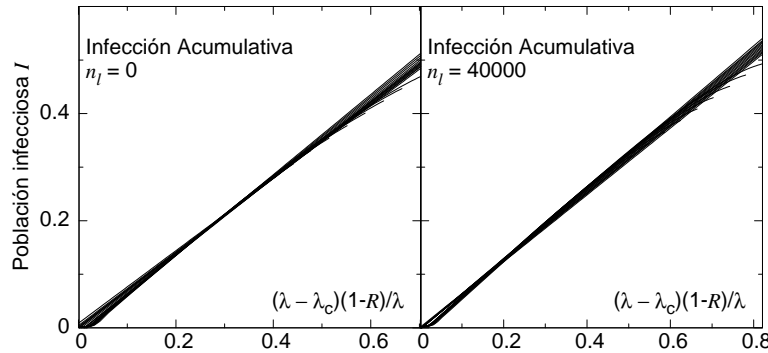


Fig. 5.5. Comportamiento estacionario de la enfermedad versus $\frac{\lambda - \lambda_c}{\lambda}$ para todos los valores de R . Las propiedades de la metapoblación son iguales a la Fig. 5.1.

La figura 5.5 muestra que hay una buena aproximación cualitativa entre la teoría de campo medio y la simulación de redes complejas con la regla de infección

acumulativa, pero la linealización produce pendientes en el rango 0.71 ± 0.04 , a diferencia de la pendiente 1 que se calculó en la ecuación (5.11). Por otra parte, la figura 5.6 muestra que la teoría de campo medio y el modelo de redes complejas con la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani no tienen una buena aproximación.

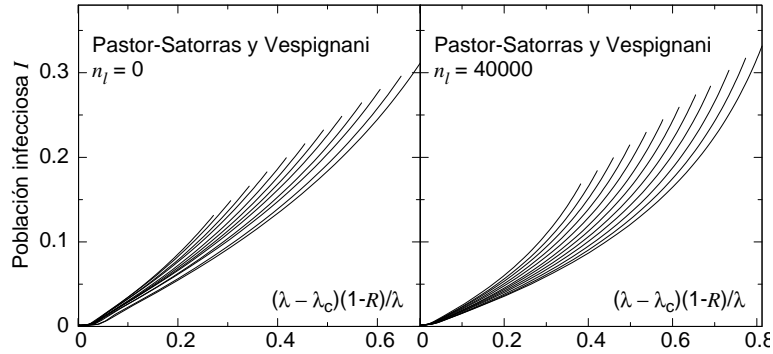


Fig. 5.6. Comportamiento estacionario de la enfermedad versus $\frac{(\lambda - \lambda_c)(1-R)}{\lambda}$. Las propiedades de la metapoblación son iguales a la Fig. 5.2. De abajo hacia arriba, para diferentes fracciones de individuos inmunizados: $R = 0, R = 0.4, \dots, R = 0.44$.

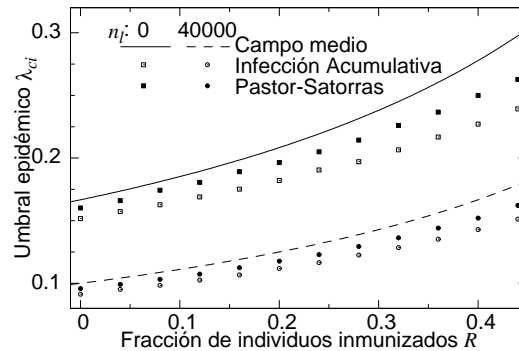


Fig. 5.7. Comparación entre los puntos críticos hallados en simulaciones con las dos reglas de infección y la teoría de campo medio representada por la Ec. (5.8), para diferentes números n_l de enlaces aleatorios entre las ciudades.

La figura 5.7 presenta los hallazgos teóricos y numéricos de los puntos críticos λ_{ci} . En ella observamos variaciones apreciables en estos umbrales cuando hay variación de n_l del orden N , y variación de R del orden de 0.1. En esta figura

se concluye que la posibilidad de transmisión de la enfermedad es favorecida por un mayor conjunto de enlaces aleatorios entre las ciudades y una menor fracción de individuos inmunizados.

Capítulo 6

Conclusiones y perspectivas de investigación

6.1. Conclusiones

En este trabajo se presentó una investigación que combina algunas áreas de estudio de la mecánica estadística, la biología y las redes complejas. Se ha construido una metapoblación de dos redes complejas semejantes unidas por un conjunto de enlaces aleatorios entre sus habitantes. Con estos enlaces aleatorios se simularon los fenómenos de transporte entre ciudades.

En la metapoblación se disemina una enfermedad infecciosa de tipo SIS, lo cual constituye una implementación del proceso de contacto formulado por Harris (1974); el sistema está fuera de equilibrio debido a la continua creación y destrucción de estados S e I en la metapoblación, aunque puede llegar a un estado estacionario en el cual la creación y destrucción se compensan. Sobre el sistema así construido se ha demostrado que existe una transición de fase entre un régimen activo o de prevalencia de la enfermedad infecciosa y un régimen de absorción en el cual la enfermedad se extingue.

También se ha construido en este trabajo una teoría de campo medio basada en el modelo de (Kermack y McKendrick, 1927), a partir de la cual se ha encontrado una transición entre una fase activa y una fase de absorción. En esta teoría también se han calculado los valores de la prevalencia a largo plazo dependientes del número de enlaces aleatorios y un parámetro de conectividad en la metapoblación.

En este trabajo se ha estudiado una estrategia de inmunización sencilla con-

sistente en aplicar el estado R a una fracción de las poblaciones susceptibles del modelo; se ha investigado la influencia de esta estrategia sobre la prevalencia y la transición de fase de la enfermedad, tanto en los modelos de redes complejas como en la teoría de campo medio.

Se ha encontrado que la regla de infección ejerce una influencia apreciable sobre el comportamiento de la enfermedad; los resultados de evolución temporal y prevalencia varían, aumentando la prevalencia en la regla de infección acumulativa. Esto la acerca a las predicciones de la teoría de campo medio.

En esta investigación se ha observado que la teoría de campo medio permite calcular un punto crítico con una aproximación numérica a las simulaciones en la regla de infección de Pastor-Satorras y Vespignani, mientras de la teoría se obtiene un valor de la prevalencia que numéricamente se aproxima mejor a la regla de infección acumulativa.

En las simulaciones y la teoría de campo medio se ha observado que la prevalencia de la enfermedad, o su probabilidad de supervivencia, mejoran con la presencia de enlaces aleatorios entre las ciudades; esto indica que la infección sobrevive a través de los individuos que tienen contacto con la otra ciudad, o en otras palabras, que el fenómeno de transporte favorece la transmisión y la prevalencia. Esto afecta directamente el punto crítico de la transición de fase, permitiendo que enfermedades que se extinguen en una situación de poca conectividad sobrevivan en una metapoblación con mayor cantidad de enlaces aleatorios entre las ciudades.

También se observó que la fracción de individuos inmunizados tiene un importante efecto sobre la enfermedad, ya que disminuye la prevalencia en la fase activa y además afecta el comportamiento crítico de la enfermedad, por lo cual una infección con una baja prevalencia puede extinguirse completamente con la inmunización de una baja fracción de individuos infecciosos.

En conclusión, el punto crítico de transición de fase para la enfermedad aumenta con la fracción de individuos inmunizados pero disminuye con el número de enlaces entre las ciudades de la metapoblación.

6.2. Perspectivas

Hay un considerable conjunto de propuestas que se pueden hacer con este trabajo. En primer lugar puede emplearse el algoritmo de Barabási-Albert para construir las dos ciudades de la metapoblación (Pastor-Satorras y Vespignani, 2001b), con una importante posibilidad: mientras en el artículo citado no exis-

86 *CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN*

te una fase de extinción de la enfermedad, podría conseguirse dicha fase y un correspondiente punto crítico si estas redes complejas son complementadas con enlaces aleatorios puros entre las ciudades.

Se considerará la construcción de enlaces aleatorios diferentes a los utilizados en este trabajo, por ejemplo con una probabilidad de conexión a los individuos mejor conectados en cada ciudad. De esta manera pueden implementarse propiedades libres de escala en la metapoblación construida con redes complejas de Watts y Strogatz.

De la misma manera que en anteriores publicaciones, se considerarán estrategias de inmunización diferentes a la distribución uniforme empleada en esta investigación. Se estudiará si se favorece la extinción de la enfermedad al inmunizar únicamente a los individuos mejor conectados de cada ciudad, o al inmunizar áreas específicas de la metapoblación.

Se estudiarán estrategias de contención basadas en la eliminación de enlaces de la metapoblación para evitar la transmisión de la enfermedad.

Se estudiarán otros modelos epidémicos como SIR o SEIR, en los cuales también se investigarán las posibles transiciones de fase.

Apéndice A

Implementación de los métodos numéricos

En esta investigación se han empleado métodos numéricos de redes complejas, los cuales han sido implementados en el lenguaje de programación C++; en este capítulo presentamos brevemente los procedimientos empleados.

A.1. Elementos principales

Hemos diseñado un archivo que contiene el código fuente común a todas las simulaciones desarrolladas en este trabajo. En este archivo están contenidas las clases C++ que representan los tres elementos objeto de estudio: el nodo, la ciudad y la metapoblación. A continuación los describiremos brevemente.

- La clase `node` representa a un individuo. Contiene una variable que almacena su estado de salud, y un arreglo de enlaces a otros nodos de la simulación. Contiene las rutinas para cambiar el estado de salud de acuerdo a la condición en la que están otros nodos.
- La clase `network_class` representa a una ciudad. Contiene un arreglo de N nodos, así como rutinas para la construcción de la red compleja de acuerdo al algoritmo de Watts-Strogatz.
- La clase `metapopulation_class` representa a la metapoblación. Contiene dos ciudades y rutinas para la creación y eliminación de enlaces aleatorios entre las mismas.

El código fuente aquí descrito tiene una estrategia de actualización en paralelo: la interacción entre los nodos no causa un cambio inmediato en el estado de salud; el resultado de la almacenado en variables reservadas. Cuando todas las interacciones de la red han sido evaluadas, el estado de los nodos es cambiado al tiempo por los valores almacenados en dichas variables.

Este archivo incluye también las rutinas para la evaluación de la distribución de conectividad en la metapoblación y el seguimiento del estado de salud de los nodos.

A.2. Evolución temporal

La simulación principal en este trabajo consiste en construir en el computador una realización de la metapoblación, donde a partir de los dos conjuntos de individuos inicialmente desconectados se ejecuta el algoritmo de Watts y Strogatz. Después de agregar los enlaces aleatorios entre las dos ciudades, se obtiene una realización de la metapoblación. En ella se asigna a varios individuos el estado I , por medio de una distribución de probabilidad uniforme, con lo que se ha constituido una realización de la simulación.

La evolución temporal de la enfermedad es registrada por medio de las fracciones de individuos de acuerdo a su estado de salud; las series de tiempo obtenidas son almacenadas a la espera de que la enfermedad infecciosa presente prevalencia. Si así ocurre, el valor de prevalencia también es registrado y la realización de la simulación se asume como útil para los análisis.

Debido a la aleatoriedad con que ha sido construida la metapoblación y a la disposición de individuos infecciosos iniciales, es prudente repetir la simulación en un conjunto grande de realizaciones de la simulación, y después promediar los resultados de series de tiempo y prevalencia. En este trabajo se han escogido únicamente realizaciones donde la enfermedad permanece, ya que la extinción de la enfermedad afecta el cálculo de los promedios mencionados.

Se ha determinado cómo influye la variación de parámetros individuales sobre las fracciones de individuos infecciosos y sobre la prevalencia, por medio de la repetición de las simulaciones sobre diferentes escenarios de estos parámetros. Entre ellos se variaron la probabilidad de infección p_I , la cantidad n_l de enlaces aleatorios entre las dos ciudades y la fracción de individuos inmunizados R .

Cerca del punto crítico de transición de fase se hace difícil encontrar realizaciones prevalentes de la simulación, por lo cual se hizo necesario repetir muchas veces la simulaciones y descartar aquellas realizaciones donde la enfermedad se

extingue. Se invirtió una cantidad considerable de tiempo y esfuerzo computacional, teniendo en cuenta que para obtener 30 realizaciones prevalentes fue necesario repetir la simulación hasta 1000 veces, y esto para cada escenario estudiado.

A.3. Métodos de bisección

El método de bisección es un método numérico que permite encontrar las raíces de una función real. En el caso de una función de una variable $f(x)$, permite encontrar una raíz que se encuentra en un intervalo (x_1, x_2) de la siguiente manera: se sabe que $f(x_1) > 0$, $f(x_2) < 0$ o viceversa. Se evalúa $f(x)$ en $x = \frac{x_1+x_2}{2}$, con el propósito de saber si es mayor o menor que cero; dependiendo de esta condición, x_1 o x_2 es cambiado por x , lo cual equivale a reducir a la mitad el intervalo (x_1, x_2) con la certeza de que la raíz de la función está dentro del nuevo intervalo.

El método de bisección empleado en esta investigación tiene una pequeña variación que ha permitido encontrar con precisión los valores críticos de la probabilidad de infección p_1 que hemos calculado para la sección 4.1. El intervalo inicial del procedimiento para p_1 es $(0, 1)$, del cual sabemos que la prevalencia es nula en $p_1 = 0$ y no nula en $p_1 = 1$. A continuación se busca si existe al menos una realización prevalente para $p_1 = 0.5$. En este caso se presenta prevalencia, por lo cual escogemos como nuevo intervalo a $(0, 0.5)$. Se busca una realización prevalente en $p_1 = 0.25$ y se repite el proceso varias veces para obtener un intervalo pequeño en comparación a $(0, 1)$. En aquellos casos en los que no hay prevalencia en ninguna realización de la metapoblación, el límite inferior del intervalo es el que cambia.

En este estudio de prevalencia fue posible reducir el tamaño del intervalo hasta 10^{-50} , lo cual podemos interpretar como una insignificante incertidumbre en el valor de λ_c . Esto contrasta con la incertidumbre en el valor $\lambda_c = 0.16 \pm 0.01$ reportado por Pastor-Satorras y Vespignani (2001), que fue calculado por medio de una aproximación lineal.

A.4. Retrasos en la manifestación de la enfermedad

Para estudiar los retrasos en la manifestación de la enfermedad se estudió su evolución en un conjunto de realizaciones de la metapoblación. En cada realización se midió el tiempo que transcurre entre la manifestación en una ciudad (cuando I toma el valor arbitrario de 0.4) y la manifestación en la otra ciudad. Como condición inicial, la infección se encuentra sólo en la primera ciudad. Al terminar la simulación en todas las realizaciones, el tiempo promedio y su desviación estándar fueron calculados.

Las aproximaciones a las funciones de ley de potencias, así como todas las ilustraciones presentadas en este trabajo, fueron elaborados en Gnuplot.

Agradecimientos

Agradezco particularmente al Dr. Rer. Nat. Pablo Alejandro Mora Pinto, que dirigió este trabajo de investigación con especial dedicación, pero no pudo figurar como director de esta tesis por circunstancias de viaje.

Agradezco al Dr. Rer. Nat. José Daniel Muñoz, Director ad-hoc de este trabajo, y a los jurados, Dr. Rafael Hurtado y Boris Anghelo Rodríguez, que hicieron valiosas contribuciones a esta tesis.

Mi gratitud para Dios, para mi familia y para muchas personas que me han apoyado estos años.

Bibliografía

Anderson, Roy M. y Robert M. May. 1992. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, 1st, Oxford University Press.

Barabási, Albert-László, Réka Albert, y Hawoong Jeong. 1999. *Mean-field theory for scale-free random networks*, Physica A **272**, no. 1-2, 173-187, disponible en [arXiv:cond-mat/9907068v1](#).

Bailey, Norman T. J. 1987. *The mathematical theory of infectious diseases*, 2nd ed., A Charles Griffin Book, 1987.

Barabási, Albert-Laszlo. 2002. *Linked: The New Science of Networks*, 1st ed., Perseus Books Group.

Barrat, A. y M. Weigt. 2000. *On the properties of small-world network models*, Eur. Phys. J. B **13**, no. 3, 547-560, disponible en [arXiv:cond-mat/9903411v2](#).

Barthélemy, Marc, Alain Barrat, Romualdo Pastor-Satorras, y Alessandro Vespignani. 2005. *Dynamical patterns of epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks*, J. Theo. Biol. **235**, 275-288, disponible en [arXiv:cond-mat/0410330v1](#).

Bianconi, Ginestra y Albert-László Barabási. 2001. *Bose-Einstein Condensation in Complex Networks*, Phys. Rev. Lett. **86**, no. 24, 5632 - 5635.

Bollobás, Béla. 2001. *Random Graphs*, 2nd ed., Cambridge Studies in Advanced Mathematics, Cambridge University Press.

Brauer, Fred, Linda J. S. Allen, Pauline Van den Driessche, y Jianhong Wu. 2008. *Mathematical epidemiology*, Lecture notes in mathematics. Mathematical biosciences subseries, Springer.

Burioni, R., D. Cassi, M. Rasetti, P. Sodano, y A. Vezzani. 2001. *Bose-Einstein Condensation on inhomogeneous complex networks*, J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys. **34**, 4697-4710, disponible en [arXiv:cond-mat/0201127v1](#).

Boguñá, Marián y Romualdo Pastor-Satorras. 2002. *Epidemic spreading in correlated complex networks*, Phys. Rev. E **66**, 047104, disponible en [arXiv:cond-mat/0205621v1](#).

Bonita, R., R. Beaglehole, Tord Kjellström, y World Health Organization. 2006. *Basic epidemiology*, 2nd ed. (World Health Organization, ed.)

- Callaway, Duncan S., John E. Hopcroft, Jon M. Kleinberg, M. E. J. Newman, y Steven H. Strogatz. 2001. *Are randomly grown graphs really random?*, Phys. Rev. E **64**, no. 4, 041902, DOI 10.1103/PhysRevE.64.041902.
- Colizza, Vittoria, Alain Barrat, Marc Barthélemy, y Alessandro Vespignani. 2006. *The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **103**, 2015.
- Colizza, Vittoria, Alain Barrat, Marc Barthélemy, Allain-Jacques Valleron, y Alessandro Vespignani. 2007. *Modeling the Worldwide Spread of Pandemic Influenza: Baseline Case and Containment Interventions*, PLoS Medicine **4**, no. 1, 95, disponible en www.plosmedicine.org.
- Colizza, Vittoria, Romualdo Pastor-Satorras, y Alessandro Vespignani. 2007a. *Reaction-diffusion processes and metapopulation models in heterogeneous networks*, Nature Phys. **3**, 276-282, disponible en http://cxnets.googlepages.com/RD_nphys.pdf.
- Colizza, Vittoria y Alessandro Vespignani. 2007b. *Invasion threshold in heterogeneous metapopulation networks*, Phys. Rev. Lett. **99**, 148701, disponible en [arXiv:0802.3636v1](http://arxiv.org/abs/0802.3636v1).
- Colizza, Vittoria, Marc Barthélemy, Alain Barrat, y Alessandro Vespignani. 2007c. *Epidemic modeling in complex realities*, C. R. Biologies **330**, 364-374.
- Duke University. 2000. *The SIR Model for Spread of Disease*, CCP, disponible en <http://www.math.duke.edu/education/ccp/materials/diffcalc/sir/sir2.html>.
- Correa, Fabio A., Alejandro Mora, y José D. Muñoz. 2010. *Endemic states in a complex-network based simple two-cities metapopulation*, Physica A, en evaluación.
- Dye, Chris y Nigel Gay. 2003. *Modeling the SARS Epidemic*, Science **300**, no. 5627, 1884 - 1885, DOI 10.1126/science.1086925.
- Faloutsos, Michalis, Christos Faloutsos, y Petros Faloutsos. 1999. *On Power-Law Relationships of the Internet Topology*, Computer Communications Review **29**, 251 - 262.
- Fukś, Henryk y Anna T. Lawniczak. 2001. *Individual-based lattice model for spatial spread of epidemics*, Discrete Dynamics in Nature and Society **6**, 191-200, disponible en [arXiv:nlin.CG/0207048v1](http://arxiv.org/abs/nlin.CG/0207048v1).
- Fukś, Henryk, Ryan Duchesne, y Anna T. Lawniczak. 2005. *Spatial correlations in SIR epidemic models*, Proc. of WSEAS MATH 2005, Cancún, Mexico, May 11, pp. 108-113, disponible en [arXiv:arXiv:nlin.CG/0505044v2](http://arxiv.org/abs/arXiv:nlin.CG/0505044v2).
- Gotelli, Nicholas J. *A Primer of Ecology*, 3rd ed., Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts.
- Harris, T. E. 1974. *Contact Interactions on a Lattice*, Ann. Prob **2**, no. 6, 969-988.
- Grimmett, Geoffrey. 1999. *Percolation*, 2nd ed., Grundlehren der mathematischen Wissenschaften, Vol. 321, Springer-Verlag, New York.
- Huang, Kerson. 1987. *Statistical Mechanics*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York.
- Isaza, José F. y Diógenes Campos. 2005. *Modelos Dinámicos de Guerra: El Conflicto Colombiano*, Rev. Acad. Col. Cienc. Exactas, Físicas y Nat. **XXIX**, no. 110, 133-148.

- Jimenez-Dalmaroni, Andrea y Haye Hinrichsen. 2003. *Epidemic processes with immunization*, Phys. Rev. E **68**, no. 3, 036103, disponible en [arXiv:cond-mat/0304113v2](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0304113v2).
- Johnson, Steven. 2006. *The Ghost Map: The Story of London's Most Terrifying Epidemic - and How it Changed Science, Cities and the Modern World*, Riverhead Books.
- Kamp, Christel y Stefan Bornholdt. 2002. *From HIV infection to AIDS: A dynamically induced percolation transition?*, Proc. R. Soc. Lond. B **269**, no. 1504, 2035-2040, disponible en [arXiv:cond-mat/0201482v1](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0201482v1).
- Kermack, W. O. y A. G. McKendrick. 1927. *Contributions to the mathematical theory of epidemics, part I*, Proc. Roy. Soc. Edin. A **115**, 700-721.
- Klemm, Konstantin, Víctor M. Eguíluz, y Maxi San Miguel. 2003. *Nonequilibrium transitions in complex networks: a model of social interaction*, Phys. Rev. E **67**, 026120, disponible en [arXiv:cond-mat/0210542v1](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0210542v1).
- Levins, R. 1960. *Extinction*, Some Mathematical Questions in Biology. Lecture Notes on Mathematics in the Life Sciences (M. Gerstenhaber, ed.), Am. Math. Soc., Providence, R. I., pp. 75-107.
- Liljeros, Fredrik, Christofer R. Edling, Luis A. Nunes, Yvonne Aberg, y H. Eugene Stanley. 2001. *The Web of Human Sexual Contacts*, Nature **411**, 907,908, disponible en [arXiv:cond-mat/0106507v1](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0106507v1).
- Lipsitch, Marc. 2003. *Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome*, Science **300**, no. 5627, 1966 - 1970, DOI 10.1126/science.1086616.
- Marro, Joaquín y Ronald Dickman. 1999. *Nonequilibrium Phase Transitions in Lattice Models*, 1st ed., Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- McCallum, Hamish, Nigel Barlow, y Jim Hone. 2001. *How should pathogen transmission be modelled?*, TRENDS in Ecology & Evolution **16**, no. 6, 295-300.
- Meade, Douglas B. y Fabio A. Milner. 1992. *S-I-R epidemic models with directed diffusion* (Giuseppe Da Prato, ed.), Applied Mathematics Monographs 3, Giardini Editori, Pisa.
- Milgram, Stanley. 1967. *The small world problem*, Psychology Today **1**, 61.
- Ministerio de Medio Ambiente de Japón y Prefectura de Kumamoto. 2002. *Minamata Disease: The History and Measures*. Publicación electrónica del gobierno, disponible en <http://www.env.go.jp/en/chemi/hs/minamata2002/>.
- Molloy, Michael y Bruce Reed. 1995. *A critical point for random graphs with a given degree sequence*, Random Struct. Algorithms **6**, no. 2-3, 161.
- Moore, Cristopher y M. E. J. Newman. 2000. *Epidemics and percolation in small-world networks*, Phys. Rev. E **61**, no. 5, 5678 - 5682, disponible en [arXiv:cond-mat/9911492v2](https://arxiv.org/abs/cond-mat/9911492v2).
- Moreno, Yamir, Maziar Nekovee, y Amalio F. Pacheco. 2004. *Dynamics of rumor spreading in complex networks*, Phys. Rev. E **69**, 066130.

- Newman, M. E. J., I. Jensen, y R. M. Ziff. 2002. *Percolation and epidemics in a two-dimensional small world*, Phys. Rev. E **65**, no. 2, 021904, disponible en [arXiv:cond-mat/0108542v1](http://arxiv.org/abs/cond-mat/0108542v1).
- Newman, Mark, Albert-László Barabási, y Duncan J. Watts (eds.) 2006. *The Structure and Dynamics of Networks*, Princeton University Press, Princeton, NJ.
- Newman, M. E. J. y D. J. Watts. 1999. *Scaling and percolation in the small-world network model*, Phys. Rev. E **60**, 7332 - 7342.
- Pastor-Satorras, Romualdo y Alessandro Vespignani. 2001. *Epidemic dynamics and endemic states in complex networks*, Phys. Rev. E **63**, no. 6, 066117, disponible en [arXiv:cond-mat/0102028](http://arxiv.org/abs/cond-mat/0102028).
- Pastor-Satorras, Romualdo y Alessandro Vespignani. 2001b. *Epidemic spreading in scale-free networks*, Phys. Rev. Lett. **86**, 3200-3203, disponible en [arXiv:cond-mat/0010317](http://arxiv.org/abs/cond-mat/0010317).
- Pastor-Satorras, Romualdo y Alessandro Vespignani. 2002. *Immunization of complex networks*, Phys. Rev. E **65**, 036104, disponible en [arXiv:cond-mat/0107066v2](http://arxiv.org/abs/cond-mat/0107066v2).
- Riley, Steven, Christophe Fraser, Christl A. Donnelly, Azra C. Ghani, Laith J. Abu-Raddad, Anthony J. Hedley, Gabriel M. Leung, Lai-Ming Ho, Tai-Hing Lam, Thuan Q. Thach, Patsy Chau, King-Pan Chan, Su-Vui Lo, Pak-Yin Leung, Thomas Tsang, William Ho, Koon-Hung Lee, Edith M. C. Lau, Neil M. Ferguson, y Roy M. Anderson. 2003. *Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions*, Science **300**, no. 5627, 1961 - 1966, DOI 10.1126/science.1086478.
- Sander, L.M., C.P. Warren, I.M. Sokolov, C. Simon, y J. Koopman. 2002. *Percolation on heterogeneous networks as a model for epidemics*, Math Biosci. **180**, 293-305.
- Stauffer, D. y A. Aharony. 1994. *Introduction to Percolation Theory*, 2nd ed., CRC Press.
- Strogatz, Steven H. 2001. *Exploring Complex Networks*, Nature **410**, 268-276.
- Travers, Jeffrey y Stanley Milgram. 1969. *An Experimental Study of the Small World Problem*, Sociometry **32**, no. 4, 425-443.
- U.S. Census Bureau, Population Division. 2009. *World Population Summary*, disponible en <http://www.census.gov/ipc/www/idb/index.php>.
- Watts, D. J. y S. H. Strogatz. 1998. *Collective dynamics of small-world networks*, Nature **393**, no. 6684, 440-442.
- Watts, Duncan J., Roby Muhamad, Daniel C. Medina, y Peter S. Dodds. 2005. *Multiscale, resurgent epidemics in a hierarchical metapopulation model*, Proc. Nat. Acad. Sci **102**, no. 32, 11157-11162.
- Weisstein, Eric W. y Tony Weisstein. *Kermack-McKendrick Model*, MathWorld-A Wolfram Web Resource, disponible en mathworld.wolfram.com/Kermack-McKendrickModel.html.
- Wilensky, U. 1998. *NetLogo Percolation model*, disponible en <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/Percolation>. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL.

Xia, Yingcun, Ottar N. Bjørnstad, y Bryan T. Grenfell. 2004. *Measles metapopulation dynamics: a gravity model for epidemiological coupling and dynamics*, Am. Nat. **164**, no. 2, 267-281.