

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
Facultad de Ciencias Exactas
Departamento de Física



Modelos estocásticos para epidemias recurrentes

POR LIC. PABLO PESCO

Directores: Dr. Luis Diambra y Dr. Gabriel Fabricius
Co-Director: Dra. Daniela Hozbor

Tesis presentada para optar al grado de Doctor de la Facultad de Ciencias
Exactas, Área Física
La Plata, 2017

Agradecimientos

*Moriré sin tener unidas en mi lengua
la tierra y el cielo*

Vicente Zito Lema

Agradezco especialmente a quien me dirigió y guió en la elaboración de esta tesis, el Dr. Luis Diambra, por su confianza y dedicación. Gracias al Dr. Roberto Salvarezza por su apoyo, necesario para concretar la finalización de mi doctorado. A las instituciones CONICET y AGENCIA por el apoyo institucional y económico. A la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata por brindarme la posibilidad de cursar el doctorado y obtener el título. A todas las personas que con su trabajo desarrollan la Universidad Pública aportando a este sueño colectivo.

Un agradecimiento especial para el Dr. Gabriel Fabricius, la Dra. Paula Bergero y la Dra. Daniela Hozbor con quienes trabajé en la primera etapa de la beca doctoral. A Gabriel Fabricius por dirigirme, aportar a mi formación y por su apoyo tanto en lo académico como en lo personal. A Daniela Hozbor por su generosidad y dedicación. A Paula Bergero por la experiencia compartida y el trabajo conjunto. En este grupo hemos estudiado las posibles causas de reemergencia de la *tos convulsa* mediante un modelo de transmisión de esta enfermedad estratificado en edades desarrollado previamente por el grupo [58]. Simulamos variaciones temporales en distintos parámetros del modelo, como la eficacia y el contacto efectivo, que pueden asociarse a las posibles causas de la reemergencia, y correlacionamos los resultados obtenidos en estas simulaciones con datos epidemiológicos de distintos estados de EEUU. Estos estudios fueron publicados en la revista *Epidemics* [133]. Por otro lado hemos evaluado la incidencia de la enfermedad al contemplar los retrasos en la vacunación en las primeras tres dosis DTP utilizando datos de registros públicos. Para ello se realizaron modificaciones al modelo compartimentalizado en edades, lo que permitió utilizar como parámetros del modelo los perfiles de retrasos en vacunación obtenidos a partir del registro público. El desarrollo del modelo y los principales resultados obtenidos al considerar distintos perfiles de retrasos fueron publicados en la revista

Vaccine [134]. Mediante este modelo comparamos distintas estrategias de mitigación de la enfermedad como el aumento en la cobertura vacunal, la aplicación de un refuerzo en los adolescentes y la disminución de los retrasos en la vacunación, estos resultados fueron publicados en la revista *Archivos Argentinos de Pediatría* de la Sociedad Argentina de Pediatría, con distribución en el ámbito de la salud pública [132].

La formación recibida durante el desarrollo de estos trabajos de investigación resultó una base sin la cual hubiera sido imposible el desarrollo del trabajo presente y su valor redonda en que ha sido considerado como un aporte para la comunidad científica internacional.

Agradezco a aquellas personas que me han apoyado tanto en lo académico y laboral como en lo emocional. A Gisela con quien decidimos emprender un camino. A mi familia por su apoyo y acompañamiento. A los Gatos Negros. A los compañerxs de la carrera, de la UBA y de la UNLP. A lxs compañerxs de militancia gremial, de JCP-La Plata y ATE-CONICET, por enseñarme que es natural exigir que nuestra labor científica sea considerada un trabajo. A lxs compañerxs del centro cultural, político y social Olga Vázquez y de la Ronda de Espacios Culturales Autogestivos. Al colectivo de poesía MARTA. A las personas que me han apoyado en este tiempo porque me han enseñado que actuar por lo que unx cree realmente modifica la realidad. Un agradecimiento enorme a Martina, mi sobrina recién nacida, por el amor que nos trajo y el que traerá.

Gracias a la poesía
que ante sucesivos naufragios
sigue siendo mi faro.

Los programas utilizados para realizar esta tesis son de software libre, se utilizó el lenguaje de programación fortran y el compilador gfortran para realizar las simulaciones, el graficador gnuplot, el sistema operativo linux, y el procesador de textos latex.

Resumen

En esta tesis se exponen distintas metodologías utilizadas para la modelización de la transmisión de enfermedades infecciosas. La motivación que impulsa el desarrollo de los modelos es la comprensión del comportamiento de distintas enfermedades infecciosas, sus características y las posibles causas de la reemergencia de algunas de estas. Para ello se utilizan herramientas metodológicas que permiten simular y caracterizar el comportamiento de distintos modelos epidemiológicos implementándolos de manera determinista y estocástica. Otra motivación que atraviesa el trabajo es el análisis de distintas hipótesis de reemergencia de enfermedades infecciosas. Como una de estas hipótesis se estudia en que medida las fluctuaciones poblacionales pueden dar lugar a reemergencias periódicas. Para realizar este estudio se analizó el comportamiento de las fluctuaciones como función de los parámetros en distintos modelos epidemiológicos. Otras hipótesis que se analizan es que la reemergencia de las enfermedades puedan ser causadas por cambios en el agente etiológico o en las características de la transmisión de la enfermedad. Para simular estos efectos realizamos variaciones dinámicas en los parámetros del modelo. Por otro lado también se propone un modelo en el que se simula la selección de cepas inmunes a la vacunación.

En el capítulo introductorio (Cap. 1) se brinda un breve marco acerca de la epidemiología como campo de estudio, su contexto histórico y el modelado de sistemas epidémicos. Se realiza una caracterización de los modelos utilizados por la comunidad científica para la simulación de la transmisión de una enfermedad infecciosa en una población y su relación con las enfermedades que simulan. Finalmente se expone el modelo compartimental *SIR* como una herramienta de simulación a la que nos referiremos a lo largo del trabajo.

En el capítulo 2 se analiza la implementación matemática determinista del modelo *SIR* y se exponen herramientas de análisis que luego se utilizarán en otros modelos. En la formulación determinista se obtiene la dependencia de los valores estacionarios de las variables (fracción de individuos infectados, susceptibles y recuperados) como función de los parámetros del modelo (tiempo de recuperación o duración de la infección, esperanza de vida y contacto infectivo). Luego se realiza un estudio de estabilidad lineal en el punto estacionario y se caracteriza el comportamiento del sistema en su entorno.

En el capítulo 3 se analiza la implementación estocástica del modelo *SIR*. En primer lugar se exponen las simulaciones estocásticas del sistema y los resul-

tados de las mismas. Luego se parte de la descripción del sistema microscópico caracterizado por la ecuación maestra y se expone su relación con las ecuaciones de las variables macroscópicas. Se realiza la aproximación lineal del ruido que permite aproximar el comportamiento de las fluctuaciones estocásticas. Se utiliza el método LNA para aproximar de forma analítica el espectro de frecuencias asociado a las fluctuaciones poblacionales de la serie epidemiológica y se compara con el obtenido a partir de las simulaciones estocásticas con el fin de corroborar la efectividad de esta aproximación. Luego se utiliza la aproximación para hallar las características de las fluctuaciones poblacionales (frecuencia fundamental, contribución al espectro de frecuencias y ancho de banda) como función de los parámetros del modelo.

En el capítulo 4 se analiza un modelo *SIRS*, que tiene en cuenta la pérdida de inmunidad y la vacunación, con las herramientas mencionadas anteriormente a partir de una implementación determinista y una estocástica. En la implementación determinista se obtienen expresiones que caracterizan el comportamiento del sistema, se estudia la posibilidad de la erradicación de la enfermedad a partir de la vacunación, el comportamiento dinámico del sistema, la región en el área de parámetros caracterizada por una dinámica determinada. En la implementación estocástica se analiza el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales como función de los parámetros del modelo, contacto infectivo, tiempo de recuperación, eficacia de la vacunación y tiempo de pérdida de inmunidad.

En el capítulo 5 se analiza un sistema *SIRV* en el cual se agrega un compartimento de individuos vacunados V con características distintas al de recuperados R , lo que posibilita considerar distintos valores para la pérdida de inmunidad luego de la infección (inmunidad natural) o luego de la vacunación. Se estudia la dependencia de los valores estacionarios del sistema como función del tiempo medio de inmunidad natural y del tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación con el fin de analizar cual es el efecto de ambos parámetros en los valores estacionarios del sistema. En la implementación estocástica se exponen los resultados de las simulaciones. Luego se expone el desarrollo matemático que permite extender la aproximación LNA a sistemas con más de dos variables. A partir de ese desarrollo se obtienen los espectros de frecuencias de las fluctuaciones poblacionales de las variables del modelo y se analiza su comportamiento en distintas regiones del espacio de parámetros.

En el capítulo 6 se expone un estudio de distintas hipótesis acerca de las causas de la reemergencia de enfermedades infecciosas con un modelo *SIRS*. Se modelan hipótesis acerca de las causas de resurgencia asociadas al cambio de determinados parámetros del modelo. En particular se simula la pérdida de eficacia de la vacuna y el cambio en el contacto infectivo. Luego se presenta un modelo que posee cepas bacterianas resistentes a los anticuerpos generados por vacunación.

En el capítulo 7 se exponen las principales conclusiones del trabajo realizado.

Índice general

| | |
|--|-----------|
| Agradecimientos | 2 |
| 1. Introducción | 9 |
| 1.1. Epidemiología | 9 |
| 1.2. Enfermedades infecciosas | 13 |
| 1.2.1. Periodo interepidémico | 14 |
| 1.2.2. Métodos paliativos | 15 |
| 1.3. Enfermedades emergentes y reemergentes | 17 |
| 1.3.1. Enfermedades reemergentes | 17 |
| 1.3.2. Enfermedades emergentes | 21 |
| 1.4. Descripción matemática de modelos epidemiológicos | 24 |
| 1.4.1. Modelo <i>SIR</i> | 29 |
| 1.4.2. Incidencia | 31 |
| 1.4.3. Número reproductivo básico R_0 | 31 |
| 1.4.4. Parámetros epidémicos | 32 |
| 1.5. Hipótesis de reemergencia | 34 |
| 2. Descripción macroscópica determinista del modelo <i>SIR</i> | 35 |
| 2.1. Implementación determinista del modelo <i>SIR</i> | 35 |
| 2.1.1. Sistema de ecuaciones | 36 |
| 2.1.2. Solución estacionaria | 37 |
| 2.1.3. Incidencia y número reproductivo básico R_0 | 40 |
| 2.2. Análisis de estabilidad lineal | 41 |
| 2.3. Comportamiento dinámico del sistema | 45 |
| 2.3.1. Retrato de fases y nulclinas | 48 |
| 2.4. Modelo <i>SIR</i> y periodicidad de las epidemias | 50 |
| 3. Descripción microscópica estocástica del modelo <i>SIR</i> | 53 |
| 3.1. Modelos con fluctuaciones | 53 |
| 3.1.1. Caracterización de las fluctuaciones y sus fuentes | 54 |
| 3.1.2. Fluctuaciones utilizadas en los modelos epidemiológicos | 55 |
| 3.1.3. Descripción determinista y estocástica | 56 |
| 3.2. Implementación estocástica del modelo <i>SIR</i> | 57 |
| 3.2.1. Método de Montecarlo | 58 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 3.2.2. | Dependencia con el número de individuos N | 61 |
| 3.2.3. | Comportamiento periódico de las fluctuaciones estocásticas | 62 |
| 3.3. | Ecuación maestra | 64 |
| 3.3.1. | Variables macroscópicas y microscópicas | 67 |
| 3.4. | Aproximación lineal del ruido (LNA) | 69 |
| 3.4.1. | Análisis de las fluctuaciones poblacionales | 73 |
| 4. | Modelo $SIRS$ con vacunación y pérdida de inmunidad | 77 |
| 4.1. | Modelo $SIRS$ con vacunación y pérdida de inmunidad | 77 |
| 4.2. | Implementación matemática determinista | 79 |
| 4.2.1. | Solución estacionaria | 79 |
| 4.2.2. | Incidencia y número reproductivo básico R_0 | 83 |
| 4.2.3. | Análisis de estabilidad lineal | 84 |
| 4.3. | Implementación estocástica | 87 |
| 4.3.1. | Análisis de las fluctuaciones poblacionales | 90 |
| 5. | Modelo $SIRV$ | 99 |
| 5.1. | Modelo $SIRV$ | 99 |
| 5.2. | Implementación matemática determinista | 100 |
| 5.2.1. | Solución estacionaria | 101 |
| 5.2.2. | Incidencia | 104 |
| 5.2.3. | Análisis de estabilidad lineal | 105 |
| 5.3. | Implementación estocástica | 106 |
| 5.3.1. | Análisis de las fluctuaciones poblacionales | 109 |
| 6. | Reemergencia: Análisis de distintas hipótesis | 119 |
| 6.1. | Variaciones dinámicas en la eficacia de la vacunación p | 120 |
| 6.1.1. | Modelo $SIRS$ sin pérdida de inmunidad | 120 |
| 6.1.2. | Modelo $SIRS$ con pérdida de inmunidad | 122 |
| 6.2. | Variaciones dinámicas del contacto infeccioso β | 123 |
| 6.3. | Modelo con cepas diversas | 125 |
| 6.3.1. | Implementación matemática determinista | 127 |
| 7. | Conclusiones | 135 |
| | Bibliografía | 140 |
| A. | Integración numérica | 155 |
| A.1. | Integración numérica | 155 |

Capítulo 1

Introducción

En la sección 1.1 de este capítulo se da una breve descripción histórica acerca de las epidemias y el desarrollo de la epidemiología como rama de estudio. En la sección 1.2 se especifica el concepto de enfermedad infecciosa y se presentan otros conceptos asociados como el periodo interepidémico, la incidencia, el número reproductivo básico y los principales métodos de control de enfermedades. En la sección 1.3 se expone el problema de la emergencia y reemergencia de distintas enfermedades infecciosas a nivel mundial, sus características y posibles causas. En la sección 1.4 se realiza una exposición de los modelos epidemiológicos, sus características e implementaciones. Luego se presenta el modelo SIR como un modelo básico, que se analiza en detalle en los próximos capítulos, y el valor de sus parámetros en relación con los datos epidemiológicos de distintas enfermedades infecciosas. Finalmente en la sección 1.5 se exponen las hipótesis de reemergencia de las enfermedades infecciosas que se analizarán en esta tesis.

1.1. Epidemiología

La epidemiología es una rama científica que ante la necesidad de explicar procesos complejos utiliza herramientas y marcos conceptuales de diversas ciencias como la medicina, la biología, la matemática, la estadística, entre otras. En un sentido histórico no está acotada por un significado específico sino que se redefine según su desarrollo y es en función de este proceso como se la define en la actualidad.

A lo largo de la historia del ser humano se observan enfermedades que por sus características inciden de manera repentina sobre gran parte de la población de una determinada región generando una morbi-mortalidad considerable [98]. A este tipo de enfermedades se las llama epidémicas y se desarrollan en poblaciones que adquieren cierta densidad poblacional [21]. El término epidemia también puede referirse a enfermedades no infecciosas que son de escala poblacional como es el caso de la diabetes en la actualidad. En este trabajo analizaremos las epidemias

debidas a enfermedades infecciosas y dentro de ellas las que no se transmiten a través de vectores.

Históricamente las epidemias causaron problemas de salud a escala poblacional, poniendo en riesgo la supervivencia de distintas civilizaciones. Las primeras descripciones de enfermedades colectivas datan de la civilización egipcia, según algunos autores allí se desarrolló la peste bubónica [131]. Las plagas en Egipto causaron cambios notables en la forma de vida de la población ya que incidieron en las características de las relaciones sociales [125].

Muchos escritores se refieren a pestilencias o plagas en Grecia. En diversos textos antiguos hay registros de prácticas preventivas y también pueden hallarse las plagas como motivo de la literatura griega [47]. En la civilización Griega se contabilizan la epidemia de peste en Atenas y la Tifoidea en Siracusa [18]. Se atribuye al pensador Hipócrates el comienzo de la epidemiología temprana al desarrollar las primeras descripciones de casos clínicos reales de personas con enfermedades como tétanos, tifus y tisis [145]. De hecho la palabra epidemiología proviene de la palabra epidémico (epi “sobre”, demos “pueblo” y logos “estudio”) utilizada por Hipócrates para referirse a las características de una enfermedad [103].

La introducción de la peste negra (Muerte negra) en 1347 dio lugar a una epidemia que abarcó toda Europa causando la muerte de entre 15 y 23 millones de personas, lo que representó entre un cuarto y un tercio de la población Europea [174]. En esa época la población aceptaba ampliamente la doctrina del contagio aéreo según la cual el riesgo de contraer la enfermedad aumentaba si se estaba en contacto con otros enfermos [103]. Fue tan devastadora la epidemia que se desarrollaron múltiples formas de control entre ellas el aislamiento sanitario, la cuarentena y la protección de las fronteras [99].

El encuentro entre Europeos y Americanos nativos también causo epidemias que devastaron a la sociedad originaria siendo ésta una de las causas más importantes de la destrucción de la cultura autóctona [74]. Según algunos autores las consecuencias de las pestes en América son incluso más importantes que las ocurridas en Europa [56].

Durante el surgimiento de los estados modernos comienza a utilizarse la estadística para conocer de manera precisa las fuerzas del estado, empezando con los registros de nacimientos, mortalidad y enfermedad. De esta forma surgen las estadísticas sanitarias que llevaron un registro preciso de los casos de enfermedad y muerte de la población. Estos registros posibilitaron el estudio de los fenómenos epidémicos con las herramientas de las ciencias modernas [103].

A mediados del siglo XIX el anestesiólogo londinense John Snow estudió con herramientas estadísticas los brotes de cólera para descubrir las causas de la enfermedad, en este caso la contaminación de las aguas con materia fecal [149]. La forma que lo llevó a hallar las causas, a partir de la prueba de distintas hipótesis, resultó un marco procedimental para el desarrollo de la epidemiología como área de conocimiento [57, 145].

La utilización de la matemática en el campo epidemiológico data del desarrollo

de Daniel Bernoulli, en 1760, con el fin de demostrar las ventajas de la inoculación contra la viruela [20, 27]. En este trabajo se tiene en cuenta una población compuesta por individuos que poseen distintos estados epidemiológicos, con respecto a una enfermedad determinada, suponiendo que las tasas de transición entre individuos de cada compartimento son constantes. Con este modelo se calculó la probabilidad de que un individuo de una determinada edad aún no haya contraído la enfermedad infecciosa, a lo que se llama función de supervivencia, y el efecto de la de vacunación en la misma [51].

El investigador Ronald Ross en 1901 examinó el rol del mosquito en la transmisión de la Malaria utilizando herramientas matemáticas. En trabajos posteriores calculó cual debe ser la reducción en la población de mosquitos para erradicar la enfermedad, es decir que utilizó un modelo epidemiológico para ensayar una política pública de prevención de la enfermedad [16].

La idea de que la evolución de una epidemia depende del número de individuos susceptibles e infectados fue desarrollada en primer lugar por Hamer (1906) y actualmente es conocida como la ley de acción de masas por su equivalencia con las reacciones químicas.

En el año 1927 Kermack y Mc Kendrick publican un artículo en el que proponen un modelo matemático, implementado en ecuaciones diferenciales, que simula la transmisión de una enfermedad infecciosa [90]. Este modelo divide a la población en compartimentos según el estado epidemiológico de los individuos y propone interacciones como la infección, la recuperación y la muerte, procesos que cambian el estado epidemiológico de los individuos. En este artículo logran correlacionar la dinámica de la población de infectados, simulada a través del modelo matemático, con datos epidemiológicos de la epidemia de peste de Bombay entre los años 1905 y 1906 (Figura 1.1). También desarrollan el teorema del umbral, según el cual la introducción de un número de individuos infectados en una población de susceptibles puede provocar el desarrollo de un pico epidémico si se supera un determinado umbral, en caso contrario el brote desaparece. Este trabajo es la base sobre la cual se desarrolla el modelado matemático de enfermedades infecciosas. El uso de modelos compartimentales fue dinamizado con la posibilidad de implementación del cálculo computacional, lo que permitió simular un amplio espectro de modelos a partir de distintos métodos de cálculo numérico. Los modelos compartimentales fueron complejizándose con el fin de simular el comportamiento de distintas enfermedades incluyendo las características particulares de estas.

Por otro lado también se han desarrollado métodos inferenciales que evalúan la correlación entre datos epidemiológicos y posibles indicadores de riesgo o de políticas de salud [3, 42, 112]. Existen abordajes que estudian los condicionantes sociales en la distribución de la salud y el bienestar de la población, factores que implican riesgos de contraer determinadas enfermedades [19, 95].

Teniendo en cuenta su desarrollo histórico la epidemiología puede definirse como el estudio de la distribución y los determinantes de los estados o eventos relacionados con la salud en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio

a la prevención y control de problemas de salud [98]. En las últimas 3 décadas el campo de estudio de la epidemiología se expandió enormemente tanto en sus usos como en sus métodos [116].

Hoy en día la epidemiología es utilizada para describir el espectro clínico de una enfermedad, conocer los mecanismos de transmisión de la enfermedad, conocer la historia natural de los sistemas biológicos, realizar diagnósticos poblacionales, identificar factores que producen el riesgo de adquirir la enfermedad y testear la eficacia de distintas estrategias de mitigación. Principalmente es utilizada para generar información requerida por los profesionales de salud pública para desarrollar, implementar y evaluar políticas de salud [49].

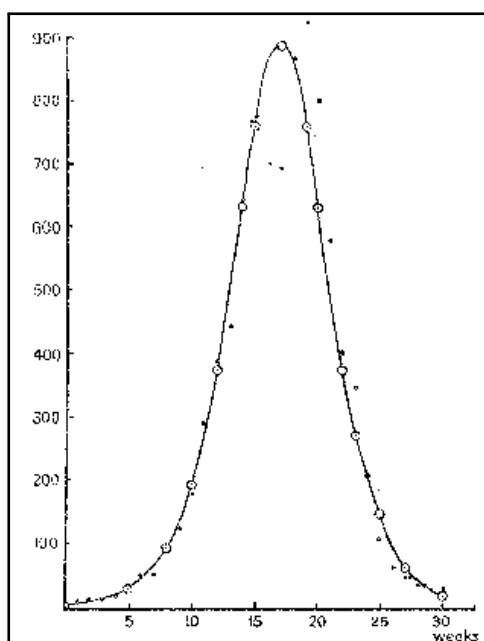


Figura 1.1: Casos de peste en la isla de Bombay durante el periodo desde el 17 de diciembre de 1905 al 21 de julio de 1906 (puntos negros) e incidencia calculada mediante el modelo propuesto por Kermack y Mc Kendrick (puntos blancos unidos por la curva) [90]. La ordenada representa el número de muertes por semana y la abscisa denota el tiempo en semanas. Al menos 80% a 90% de los casos reportados terminaron con la muerte de los individuos infectados. La curva calculada se extrae de las fórmulas obtenidas al proponer el modelo epidemiológico compartimental.

En esta tesis nos avocaremos a la rama de la epidemiología que utiliza herramientas matemáticas y estadísticas para la construcción de modelos de transmisión de enfermedades que no requieren vectores para transmitirse. Estos modelos pueden ser utilizados para la corroboración de hipótesis sobre las enfermedades, la predicción de la incidencia sobre la población y el testeo de distintas estrategias de control. En particular se estudia la implementación de distintos modelos

matemáticos con el fin de caracterizarlos y comprender sus aciertos y limitaciones a la hora de simular el comportamiento de una enfermedad infecciosa en una población. Mediante la implementación de modelos también se exploran distintas hipótesis sobre la reemergencia de las enfermedades infecciosas.

1.2. Enfermedades infecciosas

Llamamos enfermedad infecciosa a la manifestación clínica de la infección causada por microorganismos en un huésped. La existencia de microorganismos fue demostrada por van Leeuwenhoek (1632-1723) al examinar una gota de agua mediante el uso de los primeros microscopios hallando un mundo formado de diminutos “animáculos” [120]. La teoría de infección por microorganismos, según la cual estos serían causantes de las enfermedades infecciosas, fue iniciada por Henle en 1840 y desarrollada por Koch, Lister y Pasteur a finales del siglo XIX y principios del siglo XX [27]. Los microorganismos patógenos causantes de enfermedades infecciosas pueden clasificarse según su tamaño y complejidad en bacterias, virus, hongos o protozoos.

La interacción entre el ser humano y los microorganismos puede llevar a una colonización transitoria, una relación simbiótica crónica o bien la aparición de una enfermedad dependiendo de la virulencia del microorganismo y la respuesta inmunitaria del anfitrión [120]. Los síntomas como la tos, estornudos, fiebre, etc. se producen como una reacción del cuerpo a la colonización de los microorganismos. Al ser invadido por microorganismos el cuerpo reacciona generando una respuesta inmunitaria innata y una adaptativa. La inmunidad innata o pasiva actúa desde el inicio del proceso infeccioso, responde rápidamente a la invasión de microorganismos (primeras horas o días) generando mecanismos de defensa local y casi siempre logra erradicar la infección. La inmunidad adaptativa debe reconocer a los patógenos para generar mecanismos de eliminación de los mismos. Esta respuesta tarda días o semanas pero su especificidad la hace más efectiva. La respuesta inmune adaptativa genera una memoria inmunitaria activa que nos protege de una nueva infección y acorta el tiempo de respuesta a la infección. Este efecto es utilizado en la vacunación para generar respuesta inmune específica a través de la inoculación con microorganismos inactivados o atenuados [59].

Una vez que el agente etiológico logra infectar al huésped la enfermedad pasa por un periodo de incubación, uno de desarrollo y uno de convalecencia. En el periodo de incubación el patógeno logra infectar aunque aún no se observan los síntomas de la infección. El periodo de desarrollo inicia con la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad. El periodo de convalecencia es en el cual se vence a la enfermedad y el individuo se recupera, este periodo está asociado a la generación de respuesta inmunitaria específica.

Los microorganismos causantes de las enfermedades infecciosas son transmitidos a través de una población por medios diversos, de manera que se pueden clasificar en transmisibles o de transmisión directa y no transmisibles o de trans-

misión indirecta. La transmisión directa es la transferencia de un agente causal desde un huésped a otro a través del contacto físico directo: de sus secreciones, sus mucosas o a partir de la contaminación del aire (a través de la tos) como en el caso de la gripe. La transmisión indirecta ocurre cuando existe otro agente intermedio que transmite la enfermedad al huésped susceptible y es portador de la bacteria o virus. Este es el caso de las enfermedades transmitidas por vectores como el Chagas, la Malaria y la Chikungunya, cuyo vector es el mosquito, o en el caso del hantavirus cuyo vector es la rata. Existen también enfermedades que poseen transmisión vertical, es decir que se transmiten de madre a hijo al nacer, como es el caso del VIH.

Los mecanismos de contagio y la evolución de las enfermedades infecciosas dependen del agente etiológico, la respuesta inmune del huésped, las características sociales de la población, la infraestructura sanitaria, la población de vectores y su dinámica, los indicadores climáticos, entre otros factores. Resulta necesario considerar estas características a la hora de desarrollar modelos epidemiológicos realistas.

1.2.1. Periodo interepidémico

Muchas enfermedades infecciosas presentan, en su evolución temporal, una serie de picos epidémicos en muchos casos con una periodicidad bien definida. Este es el caso de la Viruela, la Rubéola, el Sarampión, la tos convulsa, entre otras. En general se trata de enfermedades con una alta tasa de ataque que por su gran infectividad se contraen en la infancia [23]. En la figura 1.2 se observa la serie epidemiológica del Sarampión entre 1944 y 1964 en Inglaterra y Gales, previamente a la introducción de la vacunación. Las vacunas contra el sarampión se pusieron a disposición en Inglaterra y Gales en febrero de 1966, dos años antes del inicio del programa nacional en mayo de 1968.

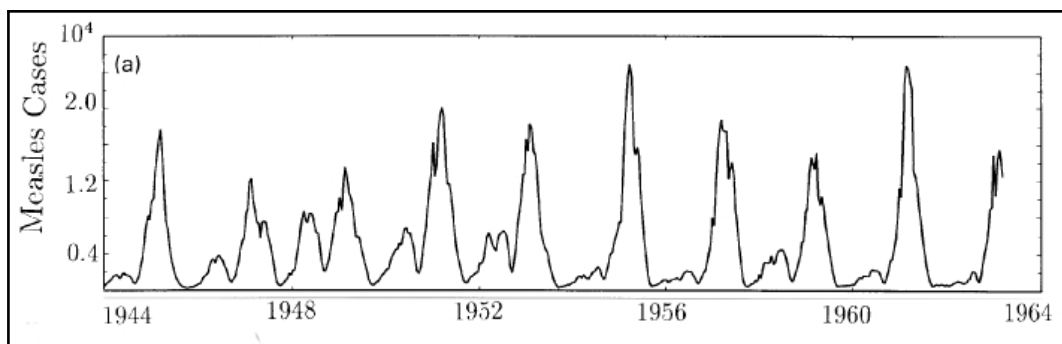


Figura 1.2: Casos de Sarampión en Inglaterra y Gales entre 1944 y 1964 (Finkenstadt 2000) [63]. La naturaleza de la enfermedad presenta picos epidémicos periódicos. El programa nacional de vacunación en Inglaterra y Gales comienza en mayo de 1968 por lo que esta serie corresponde al periodo prevacunacional [62].

Muchas enfermedades infecciosas muestran un comportamiento periódico, lo cual puede ser explicado a partir del modelo *SIR* antes mencionado. Aunque en muchos trabajos se define a esta naturaleza como picos de reemergencia o resurgencia en este trabajo no utilizaremos estas palabras para hablar de este efecto sino que hablaremos de picos epidémicos periódicos. En cambio llamaremos reemergencia al comportamiento de una enfermedad cuya incidencia crece en relación a los valores obtenidos luego de políticas de prevención y control como la introducción de la vacunación.

1.2.2. Métodos paliativos

Los métodos paliativos más comunes para el control y erradicación de una enfermedad infecciosa son la vacunación, los antibióticos, el aislamiento de la persona infectada, el aseo y el control poblacional de los vectores. El aislamiento de la persona infectada fue común durante las plagas en Europa a partir del siglo XVII [146]. Este método conduce a una reducción directa del número de infectados en la población. El aislamiento debe durar lo mismo que la enfermedad para que no ocurran nuevas infecciones [26]. La cuarentena es el aislamiento de las personas que estuvieron en riesgo de infección pero no presentan síntomas [106]. El aseo y cuidado a la exposición fueron ampliamente aceptados con la introducción de la teoría del germen y generó una disminución en el contacto infectivo entre personas [36].

El control poblacional de los vectores se basa en la eliminación de comunidades del vector causante de la transmisión de la enfermedad. Es común observar este tipo de políticas sanitarias para controlar la población de mosquitos (Figura 1.3) vector de enfermedades como el Dengue, la Malaria y la Chikungunya.

Los antibióticos son sustancias químicas utilizados para destruir las bacterias y ayudar al sistema inmunológico a la recuperación. Es usual que los microorganismos desarrollen resistencia frente a los antibióticos [120].

La vacunación es la inoculación en un humano con el agente etiológico de una enfermedad inactivado o muerto, en el caso de las vacunas celulares, o de sus toxinas, en el caso de las vacunas acelulares. Existen enfermedades en las cuales aún no se ha desarrollado un método de producción de vacunas que proporcionen inmunidad. La utilización de este método de control en muchas regiones ha llevado a una considerable reducción de los casos y la mortalidad asociada a algunas enfermedades e incluso a su erradicación.



Figura 1.3: Campaña para el control del mosquito, vector del Dengue. Ministerio de salud, Gobierno de Entre Ríos, Argentina [15]. El mosquito se cría en zonas urbanas, los huevos se depositan en recipientes que contienen agua.

El efecto protector de la vacunación a nivel poblacional está definido por la eficacia de la vacunación. Al hablar de eficacia nos referimos a la efectividad de la vacuna multiplicada por la cobertura de la vacunación (ec. 1.1). La efectividad de la vacuna es el efecto protector que causa la vacunación en un individuo en un sistema controlado. Esta medida define la efectividad que tiene la vacuna para generar respuesta en el sistema inmunológico. Por ejemplo una forma de definir la efectividad de una vacuna es la aplicación de la misma en individuos y la medición de la generación de anticuerpos específicos luego de la aplicación. La cobertura de la vacunación es la fracción de individuos que son vacunados sobre el total de individuos en una población determinada. Es decir que este parámetro está asociado al alcance de las políticas públicas de salud.

$$E_{fi} = \text{Cobertura} \times \text{Efectividad} = p. \quad (1.1)$$

De este modo la eficacia representa la fracción de población que recibe una dosis efectiva de vacunación [166]. Las prácticas actuales incluyen la vacunación infantil sistemática contra sarampión, parotiditis, rubéola, tétanos, difteria, tos convulsa, H. influenzae tipo b, neumococo, meningococo, varicela, rotavirus, polio (vacuna inactivada), VHA y VHB [106]. En la figura 1.4 se observa el calendario de vacunación desarrollado por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina en 2017.

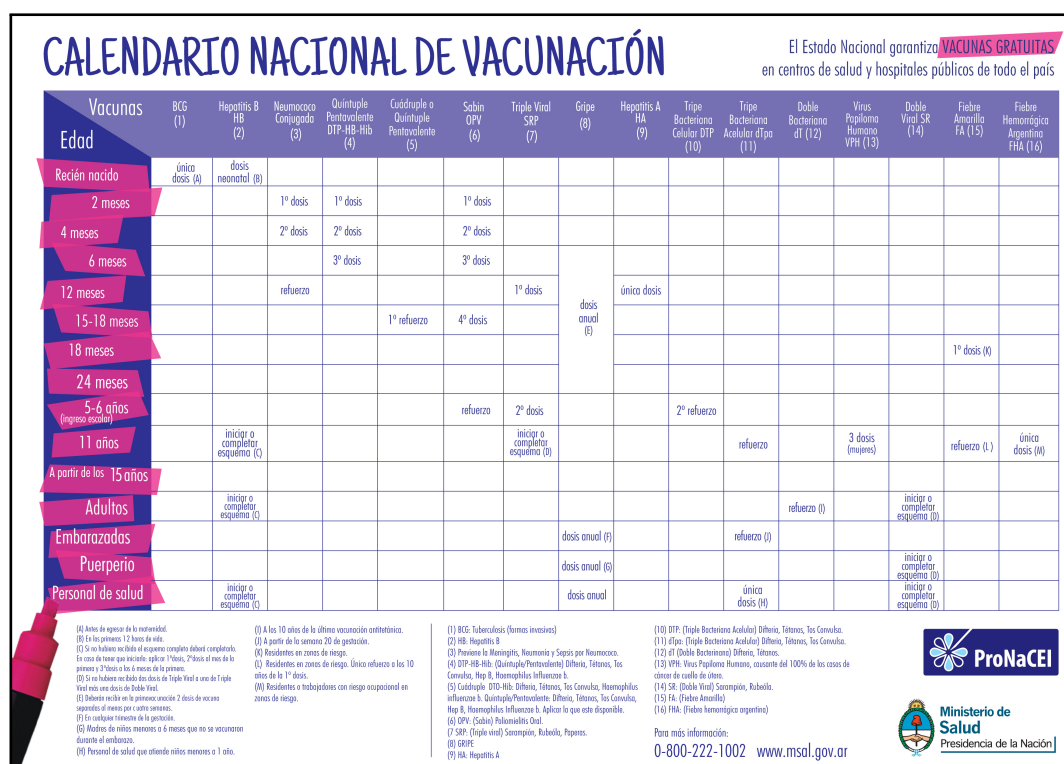


Figura 1.4: Calendario de Vacunación obligatoria publicado por el Ministerio de salud de la nación Argentina [111].

1.3. Enfermedades emergentes y reemergentes

Muchas enfermedades infecciosas que han sido causa de epidemias fueron controladas en los siglos pasados mediante políticas públicas de salud como la vacunación, el aseo y saneamiento [7]. Sin embargo en la actualidad se ha observado la reemergencia de muchas de estas enfermedades, incluso en casos en que las políticas de salud siguen actuando en forma preventiva, por ejemplo mediante la vacunación. En este contexto se llama reemergentes a enfermedades que existían en el pasado, fueron controladas mediante políticas de salud y, a pesar de que estas se siguen aplicando, en la actualidad su incidencia está en aumento [115].

Además de las enfermedades reemergentes, también se observa la emergencia de nuevas enfermedades producidas por patógenos aún no conocidos en una región determinada. Las enfermedades emergentes son definidas como enfermedades infecciosas que no existían en una población determinada y su incidencia está en aumento en las últimas dos décadas [117, 167].

1.3.1. Enfermedades reemergentes

Algunas de las enfermedades reemergentes son la tuberculosis, el cólera (en el continente americano), la peste (en la India y Perú), la tos convulsa, el dengue,

la difteria y la poliomielitis entre otras [13, 104, 122, 138].

Los factores que intervienen en la reemergencia de enfermedades infecciosas son numerosos y diversos y en muchos casos pueden combinarse. Entre estos factores podemos mencionar los cambios en la demografía o en las condiciones sociales de la población afectada, modificaciones en el medioambiente, cambio climático, resistencia a la vacunación por parte de la población, evolución de los agentes patógenos respecto a los utilizados en la formulación de la vacuna, resistencia de la enfermedad a los antimicrobianos, cambio en la sensibilidad de la vigilancia y disminución de la eficacia de la vacuna [45, 142].

A continuación se describen algunas de las enfermedades infecciosas reemergentes con el fin de ejemplificar estos casos y sus características principales. También se exponen las posibles causas de su reemergencia.

- **Malaria:** La malaria fue controlada en muchas regiones a partir de campañas antimaláricas hace entre 40 y 45 años [96]. Sin embargo no ha sido erradicada en muchos países de África, Sudamérica y Sudeste de Asia. Esta enfermedad es causada por parásitos del género *Plasmodium* y es transmitida por el mosquito del género *Anopheles*, principal vector de esta enfermedad [167]. Es posible también que una embarazada transmita la enfermedad vía placenta o que sea transmitida por transfusiones sanguíneas. Aún no fue posible el desarrollo de una vacuna que pueda generar inmunidad a esta enfermedad. Por otro lado la enfermedad generó resistencia a los antimicrobianos en las regiones en donde es endémica [122]. En la figura 1.5 se observa la serie epidemiológica de casos de Malaria en China y su correlación con las precipitaciones, factor clave en la reproducción y desarrollo del vector [66].

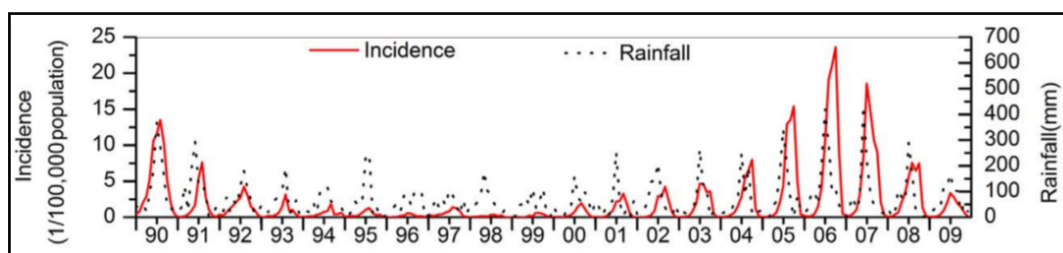


Figura 1.5: Serie epidemiológica de Malaria al norte de la provincia de Anhui, China, entre 1990 y 2009. También se observan las precipitaciones ya que el desarrollo del mosquito, vector de la enfermedad, está fuertemente asociado a estas. Tomado de Gao 2012 [66].

- **Difteria:** La difteria es una enfermedad contagiosa reemergente provocada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*. Esta enfermedad se trasmite por contacto directo. Luego de la introducción de la vacuna a nivel mundial (incluida en el calendario por la OMS en 1974) se produjo una caída de las

tasas de incidencia y letalidad debidas a la enfermedad [13, 14]. Sin embargo en el inicio de la década de los 90 se observó un patrón de reemergencia de difteria a lo largo de Rusia [163]. Entre las posibles causas de la reemergencia podemos mencionar el cambio en la cepa bacteriológica respecto a la utilizada para la fabricación de la vacuna [107]. En la figura 1.6 se observa la serie epidémica en la Unión Soviética entre 1965 y 1994 [77].

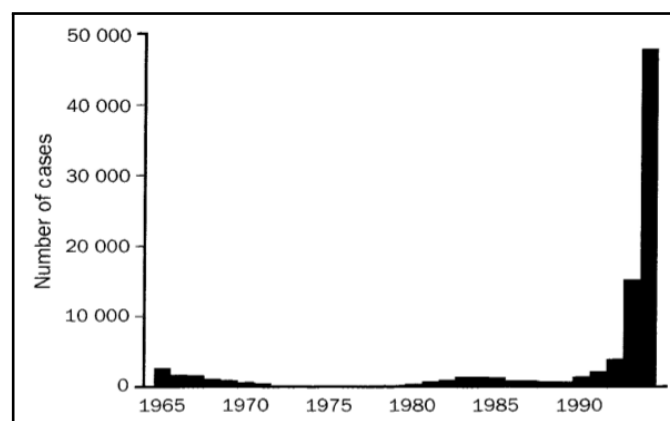


Figura 1.6: Casos de difteria en la Unión Soviética entre los años 1965-94. Se observa la reemergencia de la enfermedad a partir de la década de 1990. Tomado de Hardy 1996 [77].

- **Cólera:** El cólera es una enfermedad reemergente transmitida por la bacteria *Vibrio Colerae* a través del contacto con la materia fecal, por infección o agua contaminada [129]. Luego de conocer su fuente de contagio fue controlada en muchos países mediante el saneamiento urbano. Sin embargo en enero de 1991 se inició una epidemia en Perú que se extendió a toda Latinoamérica. También se observaron epidemias en Zambia, India, Tailandia y Malasia [167]. La transmisión de esta enfermedad está fuertemente relacionada con el saneamiento cloacal y la infraestructura [44]. Por otro lado numerosos estudios asocian las epidemias de cólera con factores ambientales como las precipitaciones [102]. En la figura 1.7 se observan los casos de cólera en los distintos continentes entre 1989 y 2015, se observa la reemergencia de la enfermedad principalmente en África y América [43].

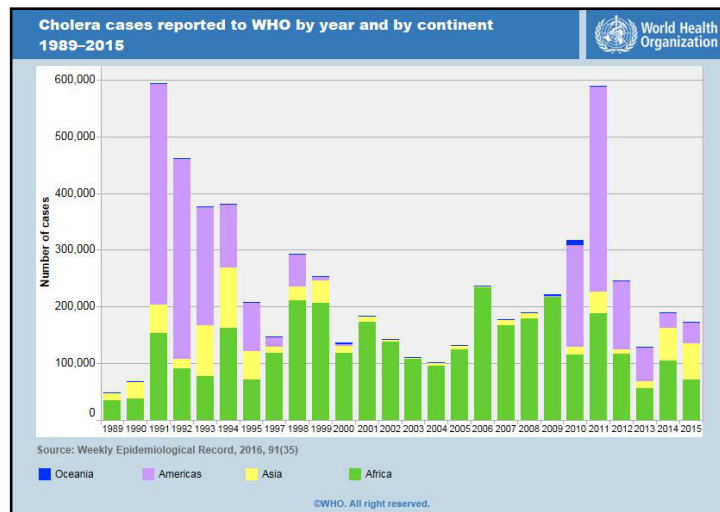


Figura 1.7: Casos de cólera reportados por la Organización Mundial de la Salud entre 1989 y 2015 desglosados por continentes [43]. Se observa un pico de reemergencia de la enfermedad en el 2011 en el continente americano.

- **Pertussis:** La tos convulsa es una enfermedad infecciosa reemergente. Su principal agente etiológico es la bacteria *Bordetella Pertussis*. Es transmitida en forma directa por las partículas expelidas por la persona enferma al toser. Los síntomas son una fuerte tos paroxística con sensación de asfixia y ataca mayormente a niños y recién nacidos. Luego de la introducción de la vacuna (actualmente DTP) esta enfermedad presentó una disminución a nivel mundial. Sin embargo en los últimos 30 años se ha observado el incremento en su incidencia incluso llegando a valores prevacunales en países en los cuales existe una cobertura vacunal adecuada como Australia, EEUU, entre otros [33, 35, 46, 135]. En la figura 1.8 se observan los casos de pertussis registrados en Argentina entre 2007 y 2012 [88].



Figura 1.8: Casos de tos convulsa notificados entre 2007 y 2012 en Argentina. Tomado de Hozbor 2009 [88]. Se observa un crecimiento en el número de casos.

Entre las posibles causas de su reemergencia se encuentran el cambio en la notificación de la enfermedad, alteraciones en el agente etiológico respecto al de la formulación de la vacuna y cambios en los contactos sociales.

- Tuberculosis: En 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis como la principal causa de muerte entre las causadas por las enfermedades infecciosas prevenibles [128, 129]. Desde 1993 fue declarada como una emergencia de salud pública global [119]. Esta enfermedad re-emergente, causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch, se transmite a través de la tos o el contacto con la saliva de una persona enferma, y afecta principalmente a los pulmones. Se previene por medio de la vacuna BCG desarrollada por Pasteur entre los años 1905 y 1921 e introducida mundialmente en la década de 1950. Las causas de su reemergencia están asociadas al descuido de los programas de salud, la coinfección con VIH y la resistencia de la bacteria a los antibióticos. Los factores de riesgo están asociados a la mala alimentación y el hacinamiento. La mayor cantidad de casos de tuberculosis se observan en África (Fig. 1.9) [53].

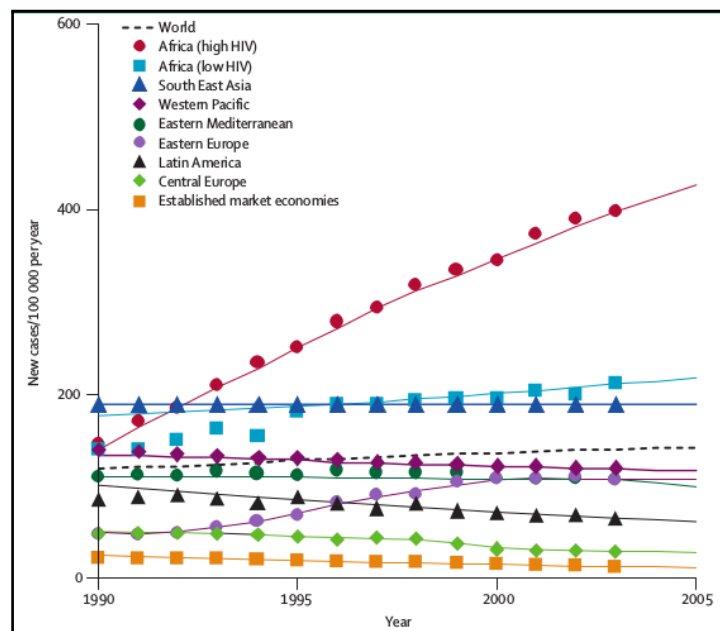


Figura 1.9: Casos de tuberculosis notificados entre 1990 y 2005 en el mundo. Se observa un crecimiento sostenido en el continente africano. Tomado de Dye 2006 [53].

1.3.2. Enfermedades emergentes

La emergencia de una enfermedad infecciosa puede ser local, cuando es transmitida a una población susceptible como en el caso del SARS o la chikungunya, o global, en el caso de una enfermedad no existente en ninguna parte del mundo

como el VIH. Las causas de la emergencia de las enfermedades pueden asociarse a introducción de un agente etiológico debido a los viajes internacionales, la introducción de una especie que funciona como reservorio o vector de una enfermedad infecciosa debido a cambios en el medioambiente o por invasión, el desarrollo de un nuevo patógeno, cambios en el cuidado y la prevención de la población, entre otras causas posibles.

- Chikungunya: La fiebre chikungunya es provocada por el virus *Chikunguña* y tiene como principal vector al mosquito de la familia Aedes. El desarrollo biológico del mosquito se ve afectado por las precipitaciones de manera que los factores climáticos están asociados a la dinámica de esta enfermedad [155]. En 2004 se observó una emergencia de Chikungunya en Europa y países de alrededor del Océano Índico. Las causas se pueden asociar a factores climáticos, a los grandes niveles de virología de los individuos infectados y la distribución de la enfermedad a lo largo del mundo, precisamente a regiones donde la población aún no tiene inmunidad [151]. En las regiones en las que no existía esta enfermedad se considera emergente. En la figura 1.10 se observa un esquema de la transmisión de la Chikungunya a lo largo del mundo [165].

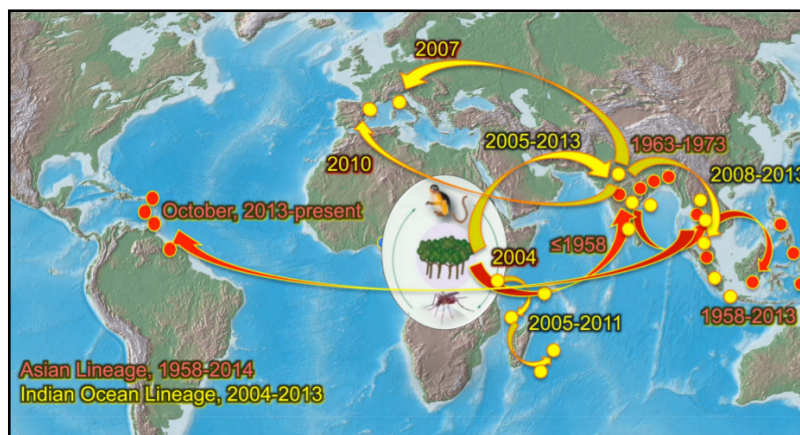


Figura 1.10: Invasión de la enfermedad chikungunya desde África hasta otras regiones en las que esa enfermedad es emergente. Tomado de Weaver 2014 [165]

- VIH: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Esta enfermedad de transmisión sexual surgió a principios en la década de 1970 y se extendió a lo largo del mundo. La principal forma de prevención del SIDA es la profilaxis. En la figura 1.11 se observan los casos de VIH en distintas regiones [136]. Este es un ejemplo típico de una enfermedad emergente ya que no se conocían casos de la enfermedad con anterioridad.

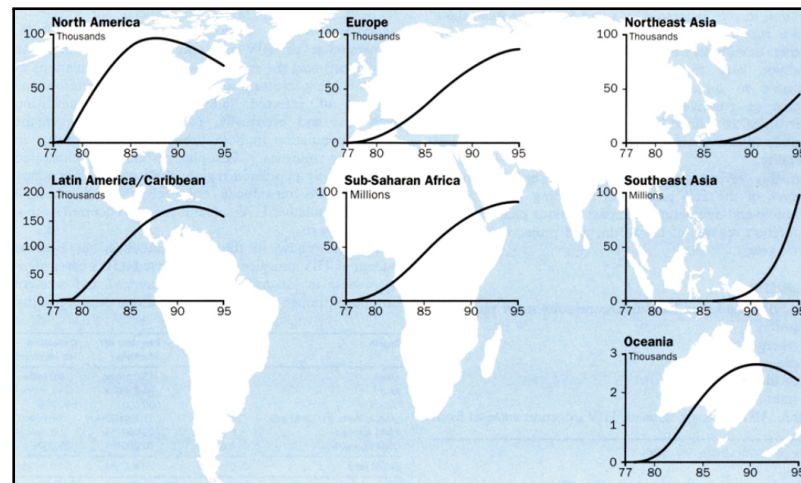


Figura 1.11: Casos de SIDA entre 1977 y 1995 en distintas regiones del mundo. Tomado de Quinn 1996 [136]. No existen registros de esta enfermedad anteriores a la década de 1970 por lo que es descrita como una enfermedad emergente.

En general las causas del aumento en la incidencia de una enfermedad emergente se debe a que son enfermedades que se introducen en poblaciones susceptibles y por esa razón su incidencia crece provocando epidemias.

En América las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes con mayor incidencia entre 1999 y 2003 fueron la malaria, la fiebre amarilla, el dengue hemorrágico, el VIH, el carbunco y el SARS, así como la infección por hantavirus y por el virus del Nilo occidental [139].

Las enfermedades emergentes y reemergentes están expandiéndose a lo largo del mundo lo que requiere de políticas de salud pública internacionales [60, 115]. En la figura 1.12 se observan los focos de transmisión de las enfermedades emergentes y reemergentes. A su vez en la comunidad científica se generan hipótesis acerca de las posibles causas de estas reemergencias. En este contexto han surgido numerosos trabajos científicos que intentan dar cuenta de estos fenómenos utilizando diversas hipótesis [138]. Incluso algunos autores hablan de una transición epidemiológica global caracterizada por la emergencia de nuevos patógenos y re-emergencia de enfermedades que habían sido controladas [17, 78]. Para comprender los alcances de estas enfermedades y desarrollar políticas de control sobre las mismas, debemos interpretarlas dentro de una ecología global con carácter dinámico [167, 171].

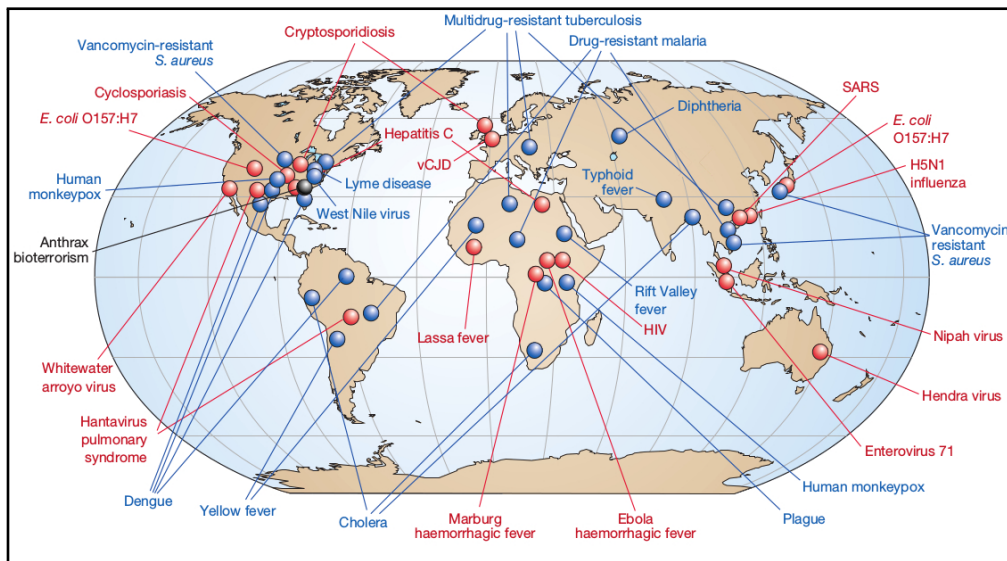


Figura 1.12: Focos epidémicos de enfermedades emergentes y reemergentes en el mundo. Los puntos rojos representan las enfermedades emergentes, los azules las enfermedades reemergentes. Tomado de Morens 2004 [115].

Las características de las enfermedades infecciosas demuestran la necesidad de desarrollar herramientas que permitan comprender las causas del comportamiento de las series epidémicas. En este contexto los modelos matemáticos que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas son fundamentales para testear distintas hipótesis acerca de la emergencia y reemergencia de enfermedades. Cuanto más realistas resultan estos modelos mayor es la confianza en ellos a la hora de evaluar políticas paliativas, analizar hipótesis respecto a las características de la enfermedad y su control, predecir el comportamiento de la incidencia de la enfermedad en el tiempo y comprender su naturaleza [27, 82].

1.4. Descripción matemática de modelos epidemiológicos

Los modelos matemáticos que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas surgen como una manera de comprender las características de las series epidemiológicas en función del tiempo. Estos nos permiten corroborar hipótesis respecto a las formas de transmisión de las enfermedades, simular su comportamiento, conocer la incidencia de la enfermedad en una subpoblación determinada y ensayar distintas políticas de salud orientadas a la prevención y control de una enfermedad [8].

Las características de los modelos de transmisión de enfermedades dependen de las características de la enfermedad a modelar, sus causas, la naturaleza del agente etiológico, las características sociales de la población en riesgo, las carac-

terísticas de la población de vectores asociada y las hipótesis que quieran testarse. Con el avance de las investigaciones fueron desarrollándose modelos con nuevas complejidades que dan cuenta de diversas características de las epidemias [28].

Los modelos matemáticos históricamente utilizados para simular epidemias son los que están basados en compartimentos [82, 89]. En estos modelos se consideran fracciones de una población (compartimentos) con un determinado estado epidemiológico (susceptibles Sus, infectados Inf, recuperados Rec, etc.) y por medio de procesos, como la infección o la recuperación las poblaciones en cada compartimento, evolucionan en el tiempo. Dependiendo de las características de la enfermedad que se quiera estudiar, o bien del grado de descripción al que se quiera llegar con el modelo, los compartimentos pueden tener más especificaciones como la edad de los individuos o subpoblaciones, el sexo, lugar geográfico en el cual se encuentra una población o un individuo y parámetros sociales, entre otras posibilidades [8, 81].

Independientemente de su estructura la descripción matemática de los modelos puede ser diversa [68]. En la figura 1.13 se observan las distintas características de la estructura de un modelo epidemiológico y de su implementación.

Los modelos basados en compartimentos pueden ser descritos de manera determinista o estocástica [29]:

- La descripción determinista es también conocida como continua y en general las variables que utiliza son las fracciones de población con un determinado estado infectológico, o en un determinado compartimento. Los procesos que cambian el estado infectológico de los individuos son simulados como tasas de variación entre las variables. Su implementación se realiza por medio de ecuaciones diferenciales acopladas y sus resultados son deterministas, es decir que dos implementaciones que parten de la misma condición inicial mostrarán una dinámica idéntica. Dependiendo de su complejidad estas ecuaciones pueden resolverse exactamente o numéricamente utilizando métodos computacionales.
- En la implementación estocástica las variables son discretas y su variación es probabilística. Se consideran procesos que pueden ocurrir con una determinada probabilidad y se sortea la posibilidad de su ocurrencia en forma estocástica en cada paso temporal, obteniendo así la dinámica. En esta descripción dos implementaciones con los mismos parámetros y valores iniciales arrojarán resultados distintos [10, 148]. Su implementación se realiza a través de algoritmos computacionales como Montecarlo o Gillespie [69, 118]. La utilización de modelos estocásticos permite obtener como resultado series epidemiológicas con características realistas que no pueden obtenerse mediante la implementación determinista, como la fluctuación respecto del estado de equilibrio o la posibilidad de erradicación de la enfermedad.

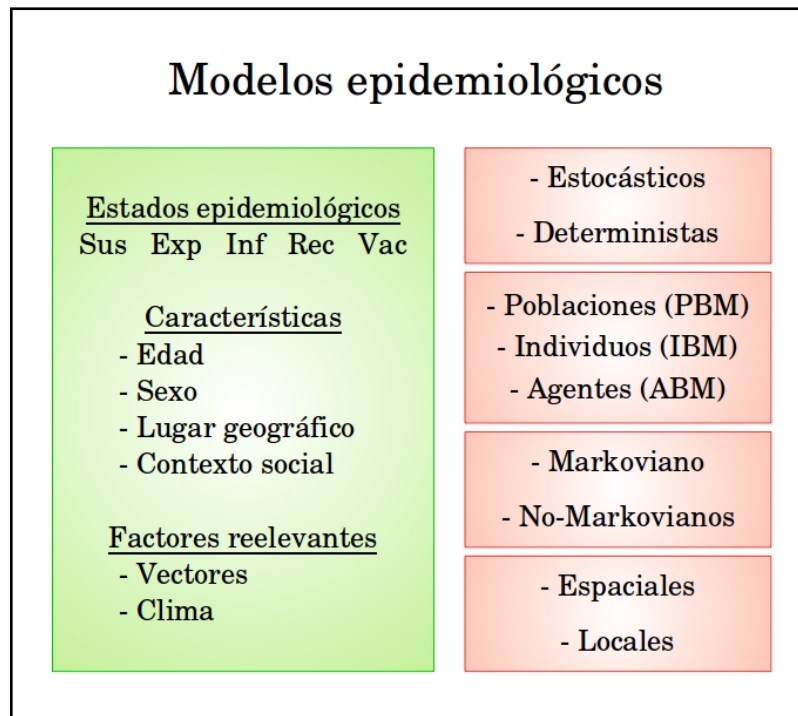


Figura 1.13: Los modelos epidemiológicos compartimentales simulan una población dividida en compartimentos que identifican el estado epidemiológico de los individuos o subpoblaciones. Los estados epidemiológicos que se tienen en cuenta están asociados a las características de la enfermedad, si ésta tiene un estado de exposición (*Exp*) en la cual los individuos pueden infectar pero no muestran síntomas, si estos están vacunados (*Vac*), etc. En el modelo también se pueden agregar características como la edad, el sexo, el lugar geográfico o indicadores sociales, entre otros, con el fin de calcular incidencias específicas o evaluar distintas hipótesis. A su vez se puede considerar la dinámica poblacional de los vectores asociados a la enfermedad y los factores climáticos, entre otros factores relevantes. Por ejemplo, al simular una enfermedad cuyo vector es el mosquito, como la Malaria o el dengue, los factores climáticos son determinantes. Los modelos también pueden caracterizarse por su implementación cuyas características se observan en los recuadros rojos. En general su elección está asociada a las hipótesis que se quieran estudiar de las epidemias. Estas características son independientes entre sí, por ejemplo un modelo puede ser determinista y modelar a la población como individuos o bien una realizar una descripción de campo medio en toda la población.

A su vez entre los modelos se pueden identificar tres descripciones con grado de complejidad creciente que podemos distinguir por el tipo de variables que utilizan. Los modelos basados en poblaciones (PBM del inglés Population Based Model), en individuos (IBM del inglés Individual Based Model) o en agentes (ABM del inglés Agent Based Model) [24, 109]:

- La descripción del modelo basado en poblaciones (PBM) es conocida también como descripción macroscópica o de campo medio. En la misma las variables dinámicas del modelo son las fracciones de población con determinado estado epidemiológico y son continuas. Estas fracciones varían en el tiempo según las tasas de los procesos que se implementan. No es necesario que la población esté representada por un número entero, ya que no se identifica la cantidad de individuos, y las fracciones de población pueden ser tan pequeñas como lo permita la simulación computacional. En general estos modelos son implementados a partir de un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas y su comportamiento es determinista por lo que no presentan fluctuaciones estocásticas. El contacto infectivo entre individuos puede ser representado por un único parámetro, aunque también se pueden utilizar matrices para modelar el contacto entre subpoblaciones con características específicas como la edad [40, 173]. Estos modelos son fenomenológicos pero es posible, a partir de un modelo poblacional, derivar un modelo de individuos asociado y viceversa [109].
- La descripción del modelo basada en individuos (IBM) es también conocida como descripción microscópica. En esta descripción también se supone una cantidad de personas en una población. Las variables son el número de individuos con un determinado estado epidemiológico y son discretas. En este caso todos los individuos tienen las mismas características ante la enfermedad, es decir que no es necesario identificar a cada individuo sino el número de individuos en cada estado epidemiológico [24, 30]. Esta descripción muestra una dinámica con fluctuaciones poblacionales provocadas por la estocasticidad del sistema, producto de la discretitud de las variables y la probabilidad de los procesos. En general se utilizan procesos de Markov y la dinámica de la probabilidad de los estados del sistema está definida por la ecuación maestra.
- La descripción mediante agentes (ABM) se basa en captar las características o atributos propios de cada agente. Con características nos referimos a la susceptibilidad a la infección, la naturaleza de los contactos infectivos, el tiempo de recuperación, entre otros parámetros que pueden tener un valor particular para cada agente. Los modelos basados en agentes permiten evaluar estrategias específicas e individuales y suele modelarse el contacto social entre agentes por medio de redes [1, 2, 144]. En general la implementación de estos modelos es costosa computacionalmente y es relativamente complejo llegar a resultados interpretables, aunque permite describir la transmisión de una enfermedad con un mayor grado de realismo.

En las descripciones basadas en individuos (IBM) o agentes (ABM) los modelos pueden caracterizarse como Markovianos o no-Markovianos según su implementación [162].

- En los Markovianos el estado epidemiológico actual de los agentes e individuos depende únicamente del momento inmediatamente anterior a su evaluación. En este sentido la implementación no tiene memoria de estados anteriores. La mayor parte de los modelos que se encuentran en la literatura tienen esta característica.
- En el caso de la implementación no-Marcoviana el estado epidemiológico actual no depende únicamente del momento anterior a su evaluación sino de uno o varios estados anteriores [55, 71, 172].

Los modelos también pueden caracterizarse en puntuales o espaciales [68]:

- En los modelos puntuales las variables no dependen del espacio y varían solo con el tiempo.
- Los modelos espaciales contemplan el espacio utilizando sus propiedades topológicas, geométricas o geográficas.

Las características mencionadas anteriormente para la implementación de modelos son independientes de la estructura epidemiológica de los mismos. En ese sentido están más asociadas a las correlaciones e hipótesis que quieran testearse que a las características de la enfermedad. En cambio la estructura del modelo esta fuertemente asociada a las características de la enfermedad a simular, como los estados epidemiológicos a tener en cuenta, el efecto de los factores climáticos, la dinámica poblacional de los vectores asociados a la enfermedad, entre otras.

Existen muchas variantes de estados epidemiológicos posibles, los más comunes son susceptibles *Sus*, infectados *Inf* y recuperados *Rec*. En las enfermedades en las que existe la inoculación por medio de vacunas puede identificarse el estado infectológico de vacunado *Vac* lo que permite evaluar distintas hipótesis acerca de la inmunidad conferida por la vacunación [64, 134]. Esto puede ser importante en enfermedades como la tos convulsa, la difteria y otras enfermedades inmunoprevenibles. En muchas enfermedades es determinante el uso de un estado de expuestos *Exp* en el cual los individuos pueden contagiar la enfermedad pero no presentan síntomas comunicables de la misma [61, 89]. En enfermedades de transmisión sexual es necesario un tratamiento especial en las hipótesis respecto al contacto infectivo y la estructura social, muchas veces se trabaja con redes de contactos o bien una matriz de contactos entre distintas subpoblaciones [9, 25, 79].

También puede modelarse el comportamiento poblacional de los vectores y los indicadores climáticos, en el caso de enfermedades que dependan de estos factores como es el caso de la malaria [123, 156], el dengue [32, 48, 130] o la chikungunya [52]. En el caso del mosquito como vector, su proliferación está fuertemente asociada con las precipitaciones y la presencia del humano u otros animales. La humedad, la temperatura y la precipitación son variables fundamentales para explicar porque estas enfermedades son endémicas en regiones tropicales y en menor medida en las subtropicales. Para estudiar el patrón de invasión de una enfermedad asociada a un vector que se traslada es necesario pensar en un modelo que

tenga en cuenta la geografía de la zona, este podría ser el caso de las enfermedades antes mencionadas o el hantavirus. En el caso del cólera posiblemente sea necesario desarrollar un modelo con información espacial de los acuíferos [160].

En este trabajo se analizan distintos modelos epidemiológicos e implementaciones con el fin de caracterizar su comportamiento. Se utilizan modelos simples en los cuales no se tienen en cuenta vectores ni subpoblaciones con características específicas. A continuación se presentará un modelo compartimental básico *SIR* sobre el cual se aplicarán modificaciones para dar cuenta de distintas características de las enfermedades con el fin de simular situaciones realistas.

1.4.1. Modelo *SIR*

El modelo compartimental *SIR* simula la transmisión de una enfermedad infecciosa en una población realizando hipótesis simples y realistas respecto a su transmisión. Con este modelo es posible obtener algunas de las características generales de distintas enfermedades infecciosas, como el comportamiento durante la epidemia y picos epidémicos periódicos con una amplitud decreciente en el tiempo. Si bien el modelo *SIR* es uno de los más sencillos y estudiados, al alejarse un poco del modelo y agregar nuevos procesos o compartimentos, la dinámica obtenida puede ser difícil de analizar e implementar en términos matemáticos. Sin embargo puede observarse que el comportamiento de las variables en otros modelos es similar al del modelo *SIR* por lo que su comprensión permite el análisis de modelos más complejos y la interpretación de los resultados. Es decir que si bien al complejizar los modelos se complejiza la posibilidad de estudiarlos en forma analítica, la dinámica de las variables tiene un comportamiento similar a la del modelo *SIR*.

El modelo *SIR* supone una población que puede ser compartimentalizada según el estado epidemiológico de los individuos que la componen en tres conjuntos, individuos Susceptibles *S*, Infectados *I* y Recuperados *R*. A su vez existen procesos que cambian el estado epidemiológico de los individuos como la infección, la recuperación y la muerte. Si bien el modelado de la mortalidad no es parte del modelo *SIR* original, en los modelos desarrollados en este trabajo tenemos en cuenta este proceso. Se considera una población con una cantidad definida de individuos N y con una cantidad inicial de individuos infectados $I(t = 0) = I_0$. En todo momento la suma de los individuos de todos los compartimentos debe ser igual a la población total N .

En el modelo los individuos nacen susceptibles, pueden infectarse al entrar en contacto infectivo con otros individuos infectados y después de un tiempo recuperarse, luego de lo cual permanecen inmunes y no pueden volver a infectarse. En la figura 1.14 se observa un esquema del modelo. Las tasas de transición, representadas con letras griegas, determinan una proporción de remoción de individuos desde un compartimento a otro por unidad de tiempo.

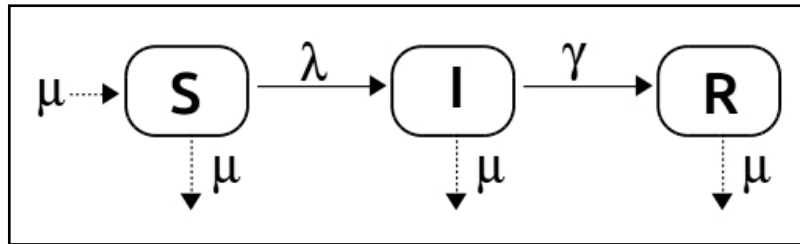


Figura 1.14: Esquema del modelo epidemiológico *SIR* con nacimientos y mortalidad. S, I y R son los compartimentos de susceptibles, infectados y recuperados respectivamente. Las flechas representan los procesos por los cuales los individuos cambian de estado epidemiológico o compartimento. Las letras griegas son las tasas o probabilidades por unidad de tiempo de estos procesos según se utilice una formulación determinista o estocástica.

En este modelo los individuos nacen susceptibles a una tasa de nacimiento μ por unidad de tiempo. La infección se da a una tasa λ , la cual es igual a la tasa de contacto infeccioso β multiplicada por la proporción de infectados de la población y la cantidad de individuos susceptibles $\lambda = \beta SI/N$ [89]. De manera que los individuos susceptibles disminuyen proporcionalmente a la fracción de población infectada con la cual está en contacto multiplicada por el número de individuos susceptibles y por la tasa de contacto infeccioso β .

La tasa de contacto infeccioso β a su vez es el producto de la tasa media de contacto por la probabilidad de infección debida a ese contacto. Al modelar de esta forma el proceso de contagio e infección se está utilizando la hipótesis de campo medio, es decir que el contacto entre individuos de distintos compartimentos es proporcional al número de individuos en cada compartimento, en este sentido no se tiene en cuenta una estructura espacial. La tasa de recuperación γ es la tasa por unidad de tiempo con la que los individuos infectados se recuperan y puede calcularse como $\gamma = \frac{1}{t_{rec}}$, donde t_{rec} es el tiempo medio de recuperación. Independientemente de su estado infectológico los individuos mueren a la misma tasa con la que ocurren los nacimientos μ de manera que la población permanece constante, es decir que no se tiene en cuenta una mayor mortalidad debido a la infección. La tasa de nacimiento y muerte se puede calcular como $\mu = \frac{1}{t_{vida}}$ donde t_{vida} es la esperanza de vida de los individuos de la población. Este modelo no identifica a cada individuo sino que utiliza el número total de individuos dentro de cada compartimento, es decir, la cantidad de individuos con un estado epidemiológico determinado.

A partir de esta descripción es posible construir una de implementación estocástica basada en individuos (IBM), y otra determinista basada en poblaciones (PBM). Las tasas de transición de la formulación determinista se interpretan como las probabilidades de transición por unidad de tiempo en la simulación estocástica. Estas dos formulaciones coinciden en el límite en el que se promedian infinitas simulaciones estocásticas, o bien el número de individuos de la población tiende a infinito en la implementación estocástica, y el paso de integración

Δt de las ecuaciones en la implementación determinista tiende a cero. En este límite también coincide con la solución exacta del sistema de ecuaciones. La implementación matemática determinista se basa en un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas que rigen la dinámica de las variables. En general es más sencilla de implementar computacionalmente y permite un análisis dinámico del sistema de ecuaciones, pero no pueden dar cuenta de algunas características propias de la implementación estocástica como las fluctuaciones estocásticas en las series temporales de las variables.

1.4.2. Incidencia

Un concepto utilizado en la epidemiología para medir la morbimortalidad asociada a una enfermedad es la incidencia. Esta se define como el número de nuevos infectados en un determinado intervalo temporal [21, 26]. En general la unidad en la cual se mide esta variable es la cantidad de casos nuevos por año en una población de 100000 habitantes. Las instituciones de salud pública muchas veces realizan esta medición correlacionándola con posibles factores de riesgo asociados a la enfermedad o bien de interés como la edad, el estado de inmunidad, entre otros. Esta medición es útil para comparar los resultados arrojados por los modelos epidemiológicos y los datos establecidos a través del registro público. En los modelos epidemiológicos la incidencia puede hallarse integrando los casos nuevos en un intervalo temporal. Para distintos modelos deterministas puede hallarse una expresión de la incidencia en el estado estacionario como función de los parámetros del modelo.

1.4.3. Número reproductivo básico R_0

El número reproductivo básico R_0 es un concepto clave en la epidemiología y es definido como el número promedio de infecciones causadas por un individuo infectado cuando es introducido en una población de individuos susceptibles. Este valor captura la capacidad reproductiva de la enfermedad [113] y está asociado a la infectividad de la enfermedad y las características del contacto infectivo. El interés de este parámetro reside en que es un valor umbral que define el crecimiento o decrecimiento en la incidencia de la epidemia.

Si la cantidad de individuos susceptibles en una población multiplicada por el número reproductivo básico es menor a uno ($sR_0 < 1$) cada individuo infectado producirá menos de un infectado nuevo durante su infección, lo que predice que la infección decrecerá [80]. Si ($sR_0 > 1$) el patógeno se transmitirá en la población de susceptibles y por lo tanto la infección crecerá. Al llegar al estado estacionario se debe cumplir que cada individuo, en el tiempo en el que se encuentra infectado, infecte solo a un susceptible, de manera que se cumple que $sR_0 = 1$. En este sentido el parámetro R_0 determina el comportamiento de la epidemia y es un modo de caracterizar a distintas enfermedades infecciosas.

Otra de las formas de definir el valor de R_0 , avocada específicamente a simular políticas de prevención de enfermedades, consiste en hallar un parámetro que tenga la característica de ser un umbral a partir del cual la enfermedad es endémica, es decir que no puede ser erradicada. En una infección epidémica simulada se pueden ensayar políticas de control para llevar a $R_0 < 1$ por ejemplo mediante la vacunación. De esta manera el parámetro R_0 también representa un umbral que predice las características de la transmisión de una enfermedad en una población [8].

1.4.4. Parámetros epidémicos

Los parámetros utilizados para implementar un modelo como el *SIR* están relacionados con las características poblacionales y las características de la enfermedad infecciosa. Con el fin de caracterizar distintas enfermedades Hethcote expone un cuadro con distintos valores para el tiempo de incubación, la infectividad, la duración del tiempo de infectividad y otras características (Tabla 1.1) [82].

| Enfermedad | Tiempo de incubación (días) | Duración de la infección (días) | Infectividad |
|--------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------|
| Sarampión | 9-12 | 5-7 | Alta |
| Viruela | 12-14 | 10 | Media |
| Rubéola | 17-20 | 14 | Media |
| Paperas | 10-20 | 7 | Media |
| Tos convulsa | 7-10 | 14+ | Alta |
| Polio | 5-20 | Larga | Alta |
| Varicela | 13-17 | 20-30 | Alta |
| Herpes | 5-8 | Larga | Media |
| Tétanos | 7+ | 21-30 | Baja |
| Difteria | 2-6 | 20 | Media |

Tabla 1.1: Tiempo de incubación, duración de la infección e infectividad para distintas enfermedades infecciosas. Tomado del trabajo de Hethcote 2000 [82].

El tiempo de duración de la infectividad, durante el cual el infectado puede contagiar la enfermedad, es un parámetro que puede asociarse directamente con el valor del tiempo medio de duración de la enfermedad t_{rec} en el modelo *SIR* antes descrito y su inversa es la tasa media de recuperación por unidad de tiempo $\gamma = \frac{1}{t_{rec}}$.

De los valores descritos se tomó un tiempo medio de duración de la infección, o de recuperación, de $t_{rec} = 10$ días como un valor realista para utilizar en la implementación de modelos epidemiológicos a lo largo del trabajo.

Por otro lado, utilizando el modelo *SIR* como hipótesis, se puede calcular el número reproductivo básico R_0 de diversas enfermedades a partir de datos

epidemiológicos (Tabla 1.2) [6–8].

| Infeción | Localización geográfica | Periodo temporal | R_0 |
|--------------|-------------------------|------------------|--------|
| Sarampión | Cirencester, Inglaterra | 1947-50 | 13-14 |
| | Inglaterra y Gales | 1950-68 | 16-18 |
| | Kansas, USA | 1918-21 | 5-6 |
| | Ontario, Canadá | 1912-13 | 11-12 |
| | Willesden, Inglaterra | 1912-13 | 11-12 |
| | Ghana | 1960-8 | 14-15 |
| | Nigeria oriental | 1960-8 | 16-17 |
| Tos convulsa | Inglaterra y Gales | 1944-1978 | 16-18 |
| | Maryland, USA | 1943 | 16- 17 |
| | Inglaterra y Gales | 1950-68 | 16-18 |
| | Ontario, Canadá | 1912-13 | 10-11 |
| Varicela | Maryland, USA | 1913-17 | 7-8 |
| | New Jersey, USA | 1912-21 | 7-8 |
| | Baltimore, USA | 1943 | 10-11 |
| | Inglaterra y Gales | 1944-68 | 10-12 |
| Difteria | Nueva York, USA | 1918-19 | 4-5 |
| | Maryland, USA | 1908-17 | 4-5 |
| Escarlatina | Maryland, USA | 1908-17 | 7-8 |
| | Nueva York, USA | 1918-19 | 5-6 |
| | Pensilvania, USA | 1910-16 | 6-7 |
| Paperas | Baltimore, USA | 1943 | 7-8 |
| | Inglaterra y Gales | 1960-80 | 11-14 |
| | Países Bajos | 1970-80 | 11-14 |
| Rubéola | Inglaterra y Gales | 1960-70 | 6-7 |
| | Alemania occidental | 1970-7 | 6-7 |
| | Checoslovaquia | 1970-7 | 8-9 |
| | Polonia | 1970-7 | 11-12 |
| | Gambia | 1976 | 15-16 |
| Poliomelitis | USA | 1955 | 2-5 |
| | Países Bajos | 1960 | 6-7 |
| HIV | Inglaterra y Gales | 1981-5 | 2-5 |
| | Nairobi, Kenia | 1981-5 | 11-12 |
| | Kampala, Uganda | 1985-7 | 10-11 |

Tabla 1.2: Número reproductivo básico calculado para distintas epidemias de diferentes enfermedades. Tomado del trabajo de Anderson, 1993 [8].

A lo largo de la tesis utilizaremos un valor para el número reproductivo básico de $R_0 = 15$. El número reproductivo básico no determina un valor de los parámetros sino su relación. En la sección 2 se verá que esto equivale a tomar un valor del contacto infectivo de $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$ (ec. 2.14).

Como parámetro que reproduce el comportamiento poblacional se utilizará una

natalidad y mortalidad que cumplan con que el tiempo medio de vida es igual la esperanza de vida promedio que tomaremos como $t_{vida} = 75$ años lo que equivale a una tasa media de natalidad y mortalidad de $\mu = \frac{1}{75} \frac{1}{a}$. En todos los casos se considera un número de individuos constante, de manera que las tasas de mortalidad y natalidad son iguales e independientes del estado epidemiológico de los individuos.

1.5. Hipótesis de reemergencia

En este trabajo se desarrollan y analizan modelos epidemiológicos que pueden caracterizar distintas enfermedades infecciosas con parámetros realistas. Con estos modelos se analizan diferentes hipótesis acerca de la reemergencia de una enfermedad infecciosa:

- En primer lugar se estudia el origen de los picos epidémicos de carácter periódico observado en enfermedades como la tos convulsa, la Rubéola, la Viruela, entre otras. La periodicidad de las epidemias en estas enfermedades no tiene un correlato obvio con fuerzas externas y existen fuertes evidencias que estos picos epidémicos periódicos son intrínsecos al sistema. En este sentido se estudian las fluctuaciones poblacionales en diferentes modelos estocásticos y sus características en función de los parámetros.
- Se propone como posible causa de reemergencia una disminución dinámica en la eficacia de la vacuna, en el caso de enfermedades prevenibles, y se estudia esta hipótesis en distintos modelos.
- Se estudia también el efecto de un cambio dinámico en el contacto infeccioso, como consecuencia de variaciones en la infectividad del agente etiológico o bien cambios en las características de los contactos poblacionales.
- Por último se analiza la hipótesis de que la cepa bacteriana de la vacuna, en una enfermedad prevenible, difiera de la cepa circulante. Este efecto no recae únicamente en la eficacia de la vacunación sino que su comportamiento puede caracterizarse como un sistema similar al de dos enfermedades coexistiendo e interactuando en una misma población.

Capítulo 2

Descripción macroscópica determinista del modelo SIR

Los modelos epidemiológicos que simulan la transmisión de una enfermedad infecciosa son susceptibles de diferentes implementaciones matemáticas o computacionales, cada una con un nivel descriptivo diferente. En la sección 2.1 se introduce el modelo SIR en su implementación determinista. Se presenta el sistema de ecuaciones asociado, se calculan los valores estacionarios de las variables y su relación con los parámetros del modelo. También se calcula la incidencia y el número reproductivo básico R_0 en el estado de equilibrio. En la sección 2.2 se realiza una descripción del sistema dinámico mediante un análisis de estabilidad lineal hallando la frecuencia característica de oscilación del sistema en la cercanía del punto de equilibrio y su dependencia con los parámetros del modelo. En la sección 2.3 se exponen los resultados de las simulaciones realizadas a partir de métodos computacionales y se analiza la dinámica del sistema. En la sección 2.4 se presenta una discusión acerca del carácter periódico de las epidemias y su relación con distintos modelos e implementaciones que intentan simular este efecto.

2.1. Implementación determinista del modelo SIR

La implementación matemática determinista de los modelos epidemiológicos se basa en considerar fracciones de una población con un determinado estado epidémico y, a partir de ese estado, modelizar la evolución hacia un nuevo estado por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas. En estas ecuaciones las variables dependientes, que describen la cantidad (o fracción) de individuos en los compartimentos epidemiológicos, son variables continuas. Las variables del sistema cambian en el tiempo debido a procesos como nacimientos, muertes, infecciones y otras posibles causas que producen el traslado de individuos de un compartimento a otro. Estas variaciones quedan definidas por tasas de

transición por unidad de tiempo asociadas a los procesos, usualmente constantes, que son los parámetros del modelo.

2.1.1. Sistema de ecuaciones

En la implementación determinista del modelo *SIR* cada individuo de la población es asociado a un estado epidemiológico. Llamamos S al número de individuos en el compartimento de susceptibles, I al de infectados y R al de recuperados. La suma de estos tres números naturales es igual al número total de individuos en la población $S + I + R = N$.

La evolución temporal de la cantidad de individuos susceptibles en este modelo viene dada por la ecuación diferencial 2.1. La variación del número de susceptibles esta determinada por tres procesos, representados por los términos a la derecha de la ecuación: nacimientos, infección y muerte, respectivamente.

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \lambda S - \mu S. \quad (2.1)$$

Los nacimientos aumentan el valor de susceptibles a una tasa μN por unidad de tiempo. El término $\lambda = \beta I/N$ es la fuerza de infección y representa la tasa por unidad de tiempo con la que se remueven individuos del compartimento de susceptibles y son agregados al de infectados. De manera que los individuos susceptibles disminuyen proporcionalmente a la fracción de población infectada con la cual está en contacto multiplicada por la tasa de contagio β . El término μS representa la mortalidad aplicada a los individuos susceptibles. En este modelo simplificado se supone a la tasa de mortalidad y de natalidad como un mismo parámetro μ .

En el caso del número de individuos infectados, su dinámica en función del tiempo está determinada por la ecuación

$$\frac{dI}{dt} = \lambda S - \gamma I - \mu I. \quad (2.2)$$

El primer término de la derecha representa la fracción de susceptibles que al infectarse integran el compartimento de infectados. El segundo término corresponde a los individuos infectados que se recuperan a una tasa γ de manera que este parámetro representa la tasa de recuperación por unidad de tiempo y puede calcularse como la inversa del tiempo medio de recuperación t_{rec} . El producto μI representa la mortalidad de los infectados. Finalmente la dinámica del número de individuos recuperados se obtiene mediante la ecuación

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R. \quad (2.3)$$

El primer término representa los individuos infectados que se recuperan e integran el compartimento de recuperados. La tasa μR representa la mortalidad de los

individuos recuperados. Como vemos la tasa de mortalidad es la misma para todos individuos independientemente de su estado epidemiológico, lo que constituye una de las simplificaciones que asume este modelo. Esto implica que el número total de individuos permanecerá constante, lo que puede corroborarse observando que la suma de estas tres ecuaciones es igual a cero y representa la variación del número total de individuos ($\frac{dN}{dt} = 0$). Al hallar una cantidad que se conserva podemos reducir la dimensionalidad del sistema dinámico. Dividiendo las variables por el total de individuos se puede trabajar con las fracciones de individuos en cada compartimento: $s = \frac{S}{N}$, $i = \frac{I}{N}$ y $r = \frac{R}{N}$ de manera que $s + i + r = 1$. La dinámica de las fracciones de población está determinada por el siguiente sistema de ecuaciones

$$\frac{ds}{dt} = -\lambda s - \mu s + \mu, \quad (2.4)$$

$$\frac{di}{dt} = \lambda s - \gamma i - \mu i, \quad (2.5)$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i - \mu r. \quad (2.6)$$

Dado que en todo momento se cumple que $r = 1 - s - i$, una de las variables es linealmente dependiente de las otras y el sistema puede reducirse a un sistema de dos ecuaciones con dos variables.

Estas ecuaciones son no-lineales y no tienen una solución analítica, es decir que no puede hallarse en forma exacta las funciones que las satisfacen para todo tiempo. Sin embargo es posible hallar analíticamente expresiones para el estado estacionario y caracterizar la dinámica del sistema en torno de este estado.

Para visualizar la dinámica de las variables se realizaron simulaciones computacionales que integran las ecuaciones diferenciales utilizando el método de Euler [75]. Este método fue utilizado en la implementación determinista de los modelos y se desarrolla en el apéndice A.

2.1.2. Solución estacionaria

Los estados de equilibrio del sistema, o puntos fijos, son los valores de las variables que anulan las ecuaciones llevando al sistema a un estado de equilibrio estacionario. Estos se calculan igualando las ecuaciones diferenciales 2.4-2.6 a cero, obteniendo el sistema de ecuaciones acopladas

$$\frac{ds}{dt} = 0 \Rightarrow -\beta i s - \mu s + \mu = 0, \quad (2.7)$$

$$\frac{di}{dt} = 0 \Rightarrow \beta i s - \gamma i - \mu i = 0, \quad (2.8)$$

$$\frac{dr}{dt} = 0 \Rightarrow \gamma i - \mu r = 0, \quad (2.9)$$

resolviendo estas ecuaciones se obtienen dos soluciones

$$(s^*, i^*, r^*) = \begin{cases} (1, 0, 0) & \text{en el caso trivial} \\ \left(\frac{\gamma+\mu}{\beta}, \frac{-\mu}{\beta} + \frac{\mu}{\mu+\gamma}, \frac{-\gamma}{\beta} + \frac{\gamma}{\mu+\gamma}\right) & \end{cases} \quad (2.10)$$

Estos son los puntos fijos o de equilibrio del sistema, es decir que son estados en el cual el sistema no evoluciona. Como veremos es posible realizar un análisis de estabilidad de los puntos fijos con el fin de analizar la dinámica en torno a los mismos (Sección 2.2). En el primer caso de la ecuación 2.10, el caso trivial, no hay infectados y por lo tanto la infección no puede propagarse. En este caso todos los individuos resultan susceptibles. Este es un punto fijo inestable al que solo se puede llegar eligiendo ese estado como condición inicial. En el segundo caso podremos, con herramientas de análisis dinámico y como se verá en la siguiente sección, clasificar al punto como un punto fijo estable al cual convergen las variables luego de su dinámica transitoria.

Con el fin de obtener resultados realistas se tomarán valores de los parámetros antes descritos en la sección 1.4.4. Estos valores son: el tiempo de recuperación $t_{rec} = 1/\gamma = 10$ días, el contacto infectivo $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$ y la esperanza de vida $t_{vida} = \frac{1}{\mu} = 75$ años. Utilizando estos parámetros en el modelo se pueden calcular las fracciones de poblaciones en cada compartimento en el estado estacionario

$$(s^*; i^*; r^*) = (6,6691 \cdot 10^{-2}; 3,41 \cdot 10^{-4}; 9,32968 \cdot 10^{-1}). \quad (2.11)$$

Esto significa que para una población con $N = 100000$ habitantes el modelo predice alrededor de 6669 individuos susceptibles, 93297 recuperados y 34 infectados.

En la figura 2.1 A se observa la fracción de infectados en el estado estacionario como función del contacto infectivo β para distintos valores del tiempo de recuperación t_{rec} .

Al aumentar el contacto infectivo aumenta la cantidad de infectados en el estado estacionario hasta llegar a la asíntota horizontal dada por la ecuación $i_{(\beta \rightarrow \infty)}^* = \frac{\mu}{\gamma+\mu}$. Este valor caracteriza una situación en la cual todos los individuos susceptibles se infectan y la población se divide unicamente en infectados y recuperados. Por otro lado para cada valor del tiempo de recuperación t_{rec} existe un valor de β mínimo por debajo del cual el valor estacionario de infectados es cero y la epidemia se extingue. Ese valor puede hallarse igualando el valor estacionario de la fracción de infectados a cero: $\beta_{(i^*=0)} = \mu + \gamma$. Es decir que si el contacto infectivo es menor que la suma de las tasas de muerte y recuperación ($\beta < \mu + \gamma$) la enfermedad no logra transmitirse.

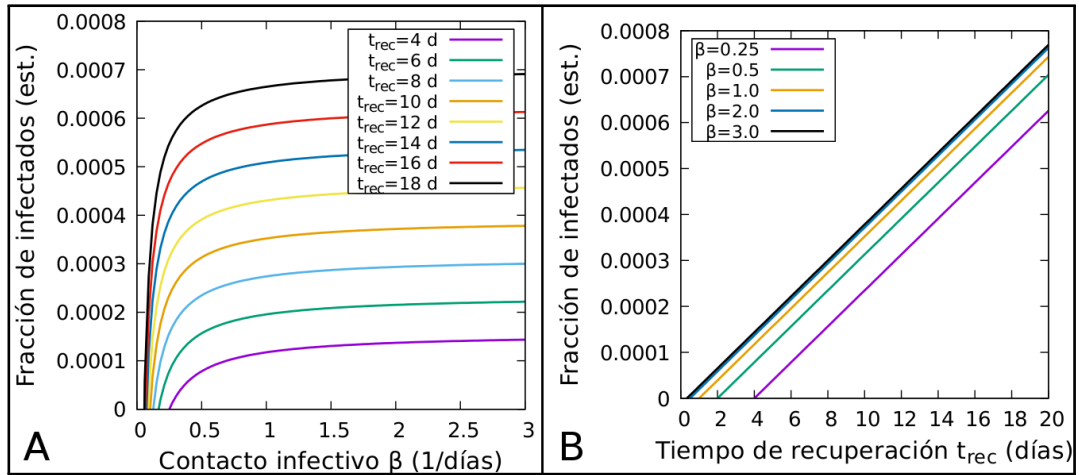


Figura 2.1: A - Fracción de infectados del estado estacionario como función de los parámetros en el modelo *SIR*. La fracción de infectados crece con el contacto infeccioso β hasta llegar a una asíntota horizontal. B - La fracción de individuos infectados crece de manera lineal con el tiempo de recuperación t_{rec} .

Si ahora graficamos la dependencia del valor estacionario de la fracción de infectados con el tiempo de recuperación t_{rec} se observa que la fracción de infectados aumenta proporcionalmente al aumento de este parámetro. Esta dependencia puede observarse en la figura 2.1 B.

Al considerar un tiempo de recuperación mayor los individuos infectados poseen la capacidad de infectar por más tiempo y el número de infectados en el estado estacionario crece proporcionalmente. Es decir que la fracción de individuos infectados aumenta linealmente con el tiempo de recuperación t_{rec} y aumenta al aumentar el contacto infeccioso β de manera homogéfica acercándose a un valor asíntótico.

En el caso de los individuos susceptibles la dependencia de su valor estacionario como función de los parámetros del modelo se encuentra en la ecuación 2.10. La fracción de individuos susceptibles disminuye en forma inversamente proporcional con el contacto infeccioso β . Esto se debe a que al aumentar la capacidad infectiva de los individuos infectados la fracción de susceptibles disminuye hasta el límite en el que tiende a cero. En el caso del aumento en el tiempo de recuperación (o duración de la infección) t_{rec} la fracción de susceptibles disminuye en forma inversamente proporcional hasta llegar a la asíntota dada por la ecuación $s^* = \frac{\mu}{\beta}$ que surge de tomar el límite de la fracción de susceptibles del estado estacionario (ec. 2.10) cuando el tiempo de infección tiende a infinito o lo que es equivalente, la tasa de recuperación γ es igual a cero.

Es decir que al aumentar el contacto infeccioso o el tiempo de recuperación en ambos casos aumenta el total de infecciones y la fracción de individuos susceptibles en el estado estacionario disminuye de manera inversamente proporcional a estos parámetros.

2.1.3. Incidencia y número reproductivo básico R_0

Como se señaló en la introducción la incidencia de una epidemia está definida como el número de nuevos infectados por unidad de tiempo. Esta cantidad puede visualizarse como una serie temporal o calcularse en el estado estacionario. La incidencia en el modelo *SIR* es dada por la ecuación

$$Inc = \lambda S = \beta siN. \quad (2.12)$$

Donde β es el contacto infectivo y N es el número de individuos considerado en el modelo. Este valor corresponde al número de casos nuevos por unidad de tiempo.

Para obtener la incidencia en un determinado intervalo temporal debe realizarse la integral de esta cantidad en el intervalo. En el caso del estado estacionario este valor es

$$Inc^* = \beta s^* i^* N = \mu \left(1 - \frac{\gamma + \mu}{\beta}\right) N. \quad (2.13)$$

Con estos parámetros y en una población de $N = 100000$ individuos, el modelo *SIR* prevé una incidencia de $Inc \simeq 3,4$ casos nuevos por día, lo que equivale a un total de 1240 casos nuevos de enfermedad por año.

Por otro lado el número reproductivo básico R_0 puede calcularse como el número de infectados medio que produce un individuo infectado en una población de susceptibles. Al llegar al estado estacionario se debe cumplir que cada individuo, en el tiempo en el que se encuentra infectado, infecte a su vez a un solo individuo, de forma que el total de infectados permanece constante. En ese caso en el estado estacionario del modelo *SIR* se cumple la ecuación

$$R_0 s^* = 1 \quad , \quad R_0 = \frac{1}{s^*} = \frac{\beta}{\gamma + \mu}. \quad (2.14)$$

Este valor del número reproductivo básico es propio del modelo *SIR*, al tener en cuenta la posibilidad de distintos grupos de susceptibles esta definición puede complejizarse y cambia su expresión en función de los parámetros ya que el valor estacionario de individuos susceptibles puede cambiar.

Otra forma de interpretar este parámetro surge al pedir que la fracción de infectados no aumente en el tiempo. Para ello se parte de la ecuación que define la dinámica de la fracción de infectados

$$\frac{di}{dt} = i(\beta s - (\gamma + \mu)) = \beta i \left(s - \frac{1}{R_0}\right), \quad (2.15)$$

de manera que para que la fracción de infectados no crezca es necesario que $s^* - \frac{1}{R_0} < 0$ lo que es equivalente a $s^* R_0 < 1$. Este es el llamado teorema del umbral.

Con los parámetros antes descritos para el modelo *SIR* el número reproduc-

tivo básico es $R_0 \simeq 15$.

2.2. Análisis de estabilidad lineal

Para caracterizar el comportamiento de las soluciones de la implementación determinista en general se realiza un análisis de estabilidad lineal en una región próxima a los puntos fijos. Este se basa en la aproximación lineal de las ecuaciones diferenciales alrededor del punto fijo, lo que permite analizar su estabilidad y comportamiento. Para ejemplificarlo partamos del sistema de ecuaciones diferenciales que establecen la dinámica del modelo *SIR*

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si - \mu(s - 1) = g(s, i), \quad (2.16)$$

$$\frac{di}{dt} = (\beta s - \gamma - \mu)i = h(s, i). \quad (2.17)$$

La ecuación para la variable r es linealmente dependiente de éstas ya que cumplen que su suma es igual a uno ($r = 1 - s - i$) por lo que se puede reducir el número de variables a dos simplificando el análisis. En esta ecuación se introdujeron las funciones $g(s, i)$ y $h(s, i)$ ambas no-lineales. Puede probarse que si estas funciones son continuas y sus derivadas parciales también según el teorema de Cauchy-Lipschitz, la solución de la ecuación es única [72]. Analizaremos en primer lugar la estabilidad del sistema en el punto fijo dado por $(s^*, i^*) = (\frac{\gamma+\mu}{\beta}, \frac{-\mu}{\beta} + \frac{\mu}{\mu+\gamma})$.

Realizando el cambio de variables $u = (s - s^*)$ y $v = (i - i^*)$ para simplificar la notación, el sistema de ecuaciones 2.16-2.17 puede escribirse según la ecuación

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} g(s^* + u, i^* + v) \\ h(s^* + u, i^* + v) \end{pmatrix}. \quad (2.18)$$

En esta ecuación el punto fijo se encuentra en los valores $(u^*, v^*) = (0, 0)$. A partir de este cambio de variables se puede expandir el sistema de ecuaciones en series de Taylor alrededor del punto fijo [72, 153] obteniendo la ecuaciones

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} g(s^*, i^*) \\ h(s^*, i^*) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial g}{\partial s} & \frac{\partial g}{\partial i} \\ \frac{\partial h}{\partial s} & \frac{\partial h}{\partial i} \end{pmatrix}_{(s^*, i^*)} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} + O(2). \quad (2.19)$$

El primer término de la ecuación 2.19 se anula ya que por punto fijo: $g(s^*, i^*) = h(s^*, i^*) = 0$. Suponiendo que los términos de orden cuadrático $O(2)$ pueden ser despreciados se obtiene un sistema linearizado. Esta es una buena aproximación para pequeños apartamientos respecto al punto fijo y cuando los autovalores obtenidos en el sistema de ecuaciones son distintos de cero. A partir de aquí trabajaremos con la aproximación a primer orden con el fin de analizar la dinámica cercana al punto fijo, a lo que se llama análisis de estabilidad lineal. Las variables del sistema de ecuaciones linearizado son u_l y v_l y puede escribirse en función de

la matriz de derivadas parciales, o Jacobiano \mathbf{J}^* del sistema, evaluada en el punto fijo como

$$\begin{pmatrix} \dot{u}_l \\ \dot{v}_l \end{pmatrix} = \mathbf{J}^* \begin{pmatrix} u_l \\ v_l \end{pmatrix}. \quad (2.20)$$

Para realizar el análisis de estabilidad en el modelo *SIR* se calcula el jacobiano del sistema de ecuaciones 2.16-2.17 obteniendo

$$J = \begin{pmatrix} -\beta i - \mu & -\beta s \\ \beta i & \beta s - (\mu + \gamma) \end{pmatrix}, \quad (2.21)$$

al evaluarlo en el punto fijo que queremos analizar $(s^*, i^*) = (\frac{\gamma + \mu}{\beta}, \frac{-\mu}{\beta} + \frac{\mu}{\mu + \gamma})$ se obtiene la ecuación

$$J^* = \begin{pmatrix} \frac{-\beta\mu}{\gamma + \mu} & -(\gamma + \mu) \\ -\mu + \frac{\beta\mu}{\gamma + \mu} & 0 \end{pmatrix}. \quad (2.22)$$

Para obtener la solución del sistema linearizado propondremos al vector (u_l, v_l) como un vector de funciones exponenciales en el tiempo

$$\begin{pmatrix} u_l \\ v_l \end{pmatrix} = \mathbf{I}e^{\lambda t} \begin{pmatrix} u_0 \\ v_0 \end{pmatrix}, \quad (2.23)$$

donde u_0 y v_0 son independientes del tiempo. Substituyendo la ecuación 2.23 en 2.20 se obtiene la ecuación

$$\lambda \mathbf{I}e^{\lambda t} \begin{pmatrix} u_0 \\ v_0 \end{pmatrix} = \mathbf{J}^* e^{\lambda t} \begin{pmatrix} u_0 \\ v_0 \end{pmatrix}, \quad (2.24)$$

cuya solución existe si (u_0, v_0) es autovector de la matriz jacobiana \mathbf{J}^* y λ su autovalor asociado. De manera que los autovalores λ son las raíces de la ecuación

$$\det(\lambda \mathbf{I} - \mathbf{J}^*) = 0. \quad (2.25)$$

Esta ecuación es llamada ecuación característica. Expandiendo el determinante se obtiene la ecuación cuadrática

$$\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0. \quad (2.26)$$

Donde τ es la traza de la matriz \mathbf{J}^* y Δ su determinante. Los autovalores calculados a partir de la ecuación característica 2.26 satisfacen las relaciones

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}(\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}) \quad , \quad \Delta = \lambda_1\lambda_2 \quad , \quad \tau = \lambda_1 + \lambda_2. \quad (2.27)$$

El signo del término dentro de la raíz define si la dinámica cercana al punto fijo

tendrá oscilaciones. En caso de ser $4\Delta > \tau^2$ la dinámica será oscilatoria alrededor del punto fijo que puede en ese caso puede caracterizarse como un foco. Sí $4\Delta < \tau^2$ el punto fijo se denomina como un nodo y la dinámica no presenta oscilaciones. En ambos casos la estabilidad está dada por el signo de τ . Si $\tau < 0$ tendremos focos o nodos estables y en caso de que $\tau > 0$ se observan focos o nodos inestables. En el caso de que $\Delta < 0$ el punto fijo puede ser caracterizado como un punto silla con una dirección en la cual es atractor y otra en la cual es repulsor.

La ecuación característica 2.25 en el caso del sistema de ecuaciones del modelo *SIR* está dada por la ecuación

$$\det \begin{pmatrix} \lambda + \frac{\beta\mu}{\gamma+\mu} & \gamma + \mu \\ \mu - \frac{\beta\mu}{\gamma+\mu} & \lambda \end{pmatrix} = 0, \quad (2.28)$$

los autovalores de esta matriz son

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\beta\mu}{2(\gamma + \mu)} \pm \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\beta\mu}{\gamma + \mu} \right)^2 + \mu(\mu + \gamma - \beta)}. \quad (2.29)$$

En la ecuación 2.30 se escriben los parámetros antes mencionados para realizar el análisis del comportamiento dinámico como función de los autovalores (ec: 2.27) con los parámetros del modelo *SIR*, lo que define las posibles dinámicas del sistema. Para un rango de valores realistas de los parámetros se cumple que $\beta > \mu + \gamma$, y $\frac{\beta\mu}{\gamma+\mu} > 0$ ya que las tasas son positivas.

$$\Delta = \lambda_1\lambda_2 = \mu(\beta - \mu - \gamma) > 0, \quad \tau = \lambda_1 + \lambda_2 = -\frac{\beta\mu}{\gamma + \mu} < 0. \quad (2.30)$$

$$(2.31)$$

Es decir que la dinámica tendrá un foco o un nodo estable en el punto de equilibrio [153]. Suponiendo que escribimos a los autovalores como $\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\omega_0$ la oscilación alrededor del foco tendrá una frecuencia natural ω_0 y un decaimiento α dados por las ecuaciones

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{1}{4}\tau^2 - \Delta} = \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\beta\mu}{\gamma + \mu} \right)^2 + \mu(\mu + \gamma - \beta)} \quad (2.32)$$

$$\alpha = \frac{1}{2}\tau = -\frac{\beta\mu}{2(\gamma + \mu)}. \quad (2.33)$$

En la figura 2.2 se observa el esquema de la dinámica del sistema como función de los parámetros del modelo, la curva separa dos espacios en los cuales la dinámica del sistema es distinta. Para valores de β y t_{rec} por debajo de la curva el sistema posee un nodo estable por lo que la dinámica converge al punto de equilibrio sin oscilar. En el caso de que estos parámetros se encuentren por encima de la curva el sistema converge al punto fijo realizando oscilaciones. Por debajo

de la curva la enfermedad se extingue ya que la fracción de infectados es $i^* \leq 0$.

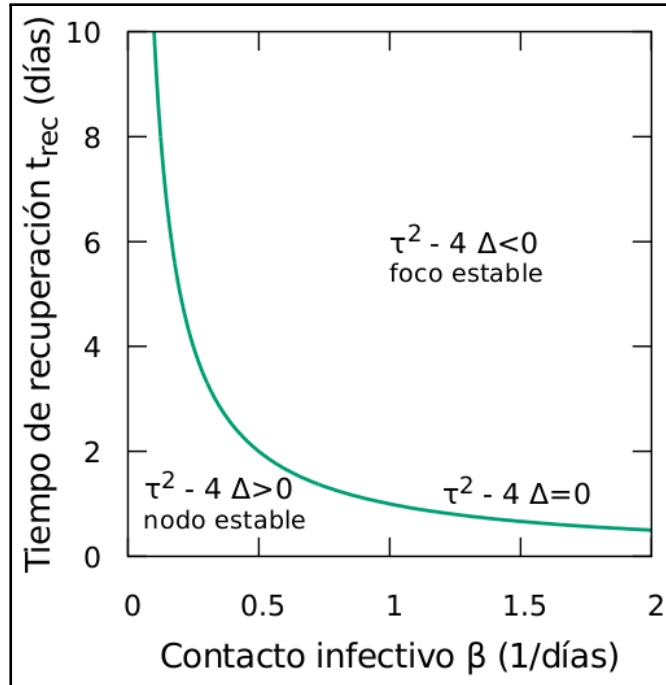


Figura 2.2: Esquema de la dinámica del sistema *SIR* como función del contacto infeccioso β y el tiempo de recuperación t_{rec} para una tasa de natalidad-mortalidad $\mu = \frac{1}{75} \frac{1}{a}$. Se utilizó un rango de 0 a 10 días de duración de la enfermedad y un valor de entre 0 y $2 \frac{1}{d}$ para la tasa de contacto infeccioso β . Por encima de la curva el punto fijo al cual convergen las variables es un foco estable, es decir que las variables convergen al punto fijo realizando oscilaciones. Por debajo de la curva se obtiene un nodo estable pero en esta región el valor estacionario de infectados es menor a cero y la epidemia se extingue.

Para realizar este mismo estudio en el punto fijo $(s^*, i^*) = (1, 0)$ podemos partir de la expresión de la matriz jacobiana 2.21 y evaluarla en este punto fijo, de manera que se obtiene la ecuación

$$J^* = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta \\ 0 & \beta - (\mu + \gamma) \end{pmatrix}, \quad (2.34)$$

los autovalores de esta matriz son

$$\lambda_1 = -\mu < 0, \quad \lambda_2 = \beta - (\mu + \gamma) > 0, \quad (2.35)$$

con lo cual el punto fijo es un punto silla, tiene una dirección atractora (s) y otra repulsora (i).

2.3. Comportamiento dinámico del sistema

En esta sección analizaremos el comportamiento dinámico del sistema a partir de la integración numérica de las ecuaciones 2.4-2.6. Para realizar la integración numérica de este sistema se utilizó el método de Euler (Apéndice A). Los parámetros utilizados en el modelo se encuentran en la tabla 2.1.

| Parámetro | | Valor utilizado |
|------------|---------------------------------|-----------------|
| dt | Paso temporal | 0,001 días |
| β | Tasa de contacto infeccioso | 1,5 1/días |
| t_{rec} | Tiempo de recuperación promedio | 10 días |
| γ | Tasa de recuperación | 0,1 1/días |
| t_{vida} | Esperanza de vida | 75 años |
| t_{fin} | Tiempo final de la corrida | 200 años |

Tabla 2.1: Parámetros utilizados al implementar computacionalmente la integración numérica del modelo *SIR*. El paso temporal es el paso de integración del modelo. Para obtener la dinámica de las variables se implementó computacionalmente el método de Euler (Anexo A).

Dado que el sistema posee un punto fijo estable es de esperar que al pasar el tiempo las variables converjan a los valores estacionarios. Es decir que independientemente de los valores iniciales, al realizar la simulación y dejar evolucionar a las variables un tiempo considerable, se obtienen como resultado los valores de equilibrio del sistema de ecuaciones. En la tabla 2.2 se realiza una comparación de los valores estacionarios obtenidos mediante la simulación numérica luego de un tiempo de integración de 200 años y los obtenidos de manera analítica al hallar el estado de equilibrio de las ecuaciones diferenciales.

| Variable | <i>SIR</i> Exacto | <i>SIR</i> simulación Numérico |
|----------|-----------------------------|-----------------------------------|
| s^* | $6.66927592 \cdot 10^{-2}$ | $6.6692759194 \cdot 10^{-2}$ |
| i^* | $3.65143677 \cdot 10^{-4}$ | $3.65143682 \cdot 10^{-4}$ |
| r^* | $9.329420970 \cdot 10^{-1}$ | $9.329420971 \cdot 10^{-1}$ |

Tabla 2.2: Comparación de los valores estacionarios para el sistema *SIR* resuelto en forma exacta y los obtenidos a partir de la integración numérica de las ecuaciones. En la simulación se introdujo un valor inicial para las variables y se integró el sistema en un total de 200 años con el fin de obtener un valor estable.

La diferencia entre el valor hallado mediante la integración y el calculado en forma analítica arroja un error relativo del orden de 10^{-8} . Esto indica que la simulación resulta una buena aproximación del resultado analítico.

Si bien en modelos sencillos es posible encontrar los valores estacionarios y analizar su estabilidad, al complejizarlos este estudio puede tornarse difícil. En este sentido la integración numérica permite hallar los valores de equilibrio del sistema y el comportamiento dinámico las variables. En la Figura 2.3 se observa el resultado de la integración como función del tiempo. La condición inicial utilizada representa a una población con gran mayoría de susceptibles (0,99), unos pocos recuperados ($9,999 \cdot 10^{-3}$) o resistentes a la infección y una fracción muy pequeña de infectados ($1,0 \cdot 10^{-7}$). El resultado representa la evolución de una epidemia luego de la introducción de unos pocos infectados en una población susceptible.

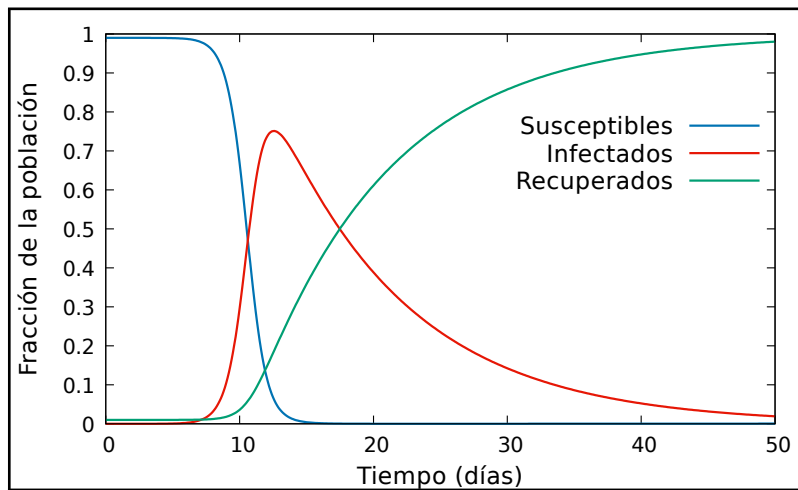


Figura 2.3: Simulación del modelo *SIR* mediante la integración numérica utilizando el método de Euler. Fracción de sujetos susceptibles, infectados y recuperados en función del tiempo. Este modelo simula un pico epidémico ocurrido luego de introducir un número pequeño de infectados en una población susceptible.

Utilizando parámetros realistas se puede observar un pico de infectados que supera al 70% de la población en un tiempo de alrededor de 2 semanas y luego un decaimiento de la infección debido a la inmunidad adquirida por los infectados luego de su recuperación.

En la figura 2.4 se observa la dinámica en una escala temporal más amplia. Luego del primer pico epidémico el sistema se comporta en forma oscilatoria generando picos epidémicos periódicos de menor amplitud. Puede observarse que al principio la fracción de susceptibles y de infectados varía enormemente y a medida que el tiempo aumenta se acercan a su valor estacionario, el punto fijo estable del sistema, realizando oscilaciones periódicas.

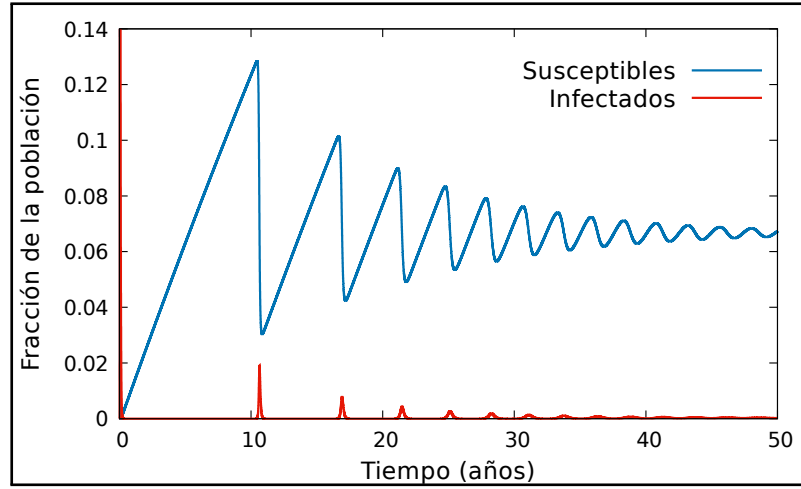


Figura 2.4: Implementación numérica del modelo *SIR*. Fracción de susceptibles e infectados en función del tiempo. Al integrar las ecuaciones para un tiempo mayor se observan oscilaciones que representan picos epidémicos periódicos de la enfermedad.

El periodo de los picos epidémicos se estabiliza cuando las variables se acercan al punto fijo estable. Este comportamiento se desprende de los autovalores del sistema 2.29. Haciendo las aproximaciones $\mu \ll \gamma \ll \beta$ y $\mu\beta \ll \gamma$ se llega a las expresiones de los autovalores que se observan en la ecuación 2.36. Estas aproximaciones implican que la tasa de muerte sea mucho menor a la tasa de recuperación y ésta, a su vez, mucho menor que la tasa de contacto infectivo, lo cual es lógico para toda infección que se transmita en una población. La aproximación $\mu\beta \ll \gamma$ es coherente con los parámetros antes descritos 1.4.4.

$$\lambda_{1,2} \simeq -\frac{\beta\mu}{2\gamma} \pm \sqrt{-\beta\mu}, \quad (2.36)$$

$$\simeq -\frac{\beta\mu}{2\gamma} \pm i\sqrt{\beta\mu}. \quad (2.37)$$

La parte real del autovalor representa la tasa de decaimiento de la amplitud de la oscilación (envolvente) y la parte imaginaria la frecuencia natural de oscilación cerca del punto fijo. Para los valores antes mencionados $\mu = \frac{1}{75}\frac{1}{a}$, $\gamma = \frac{1}{10}\frac{1}{d}$ y $\beta = 1,5\frac{1}{d}$ se obtiene

$$\frac{\beta\mu}{2\gamma} \simeq \frac{15}{150} = 0,1 \frac{1}{a} \quad y \quad \sqrt{\beta\mu} \simeq 2,70 \frac{1}{a}. \quad (2.38)$$

$$(2.39)$$

Este valor de la frecuencia puede interpretarse como un periodo en años de $\tau \simeq 2,3$ años. El tiempo medio de decaimiento, que viene dado por la parte real de los autovalores, resulta de 10 años utilizando los parámetros antes mencionados.

La dinámica oscilatoria muestra de que manera la acumulación de individuos susceptibles genera nuevas epidemias en forma periódica.

A partir de este modelo puede hallarse el periodo interepidémico para distintas enfermedades asumiendo que pueden ser simuladas a partir de un modelo *SIR* y conociendo sus parámetros. Mediante un modelo similar, agregando el compartimento de expuestos, May y Anderson han podido simular el periodo interepidémico de muchas enfermedades y comparado con los de las epidemias [8]. Estos valores pueden observarse en la tabla 2.3.

| Enfermedad | Periodo interepidémico observado (años) | Localización y periodo temporal | Suma de periodos de latencia e infección (días) | Periodo interepidémico calculado (años) |
|---------------|---|----------------------------------|---|---|
| Sarampión | 2 | Inglatera y Gales, 1948-68 | 12 | 2 |
| | 2 | Aberdeen, Escocia, 1883-1902 | | 2 |
| | 2 | Baltimore, EEUU, 1900-27 | | 2 |
| | 2 | París, Francia, 1880-1910 | | 2 |
| Rubéola | 1 | Yaounde, Camerún, 1968-75 | | 1-2 |
| | 3.5 | Manchester, Reino Unido, 1916-83 | 18 | 4-5 |
| Paperas | 3.5 | Glasgow, Escocia 1929-64 | | 4-5 |
| | 3 | Inglatera y Gales 1948-82 | 16-26 | 3 |
| Poliomielitis | 2-4 | Baltimore, EEUU, 1928-73 | | 3-4 |
| | 3-5 | Inglatera y Gales 1948-65 | 15-23 | 4-5 |
| Viruela | 5 | India, 1868-1948 | 10-14 | 4-5 |
| Varicela | 2-4 | New York City, EEUU, 1928-72 | 18-23 | 3-4 |
| | 2-4 | Glasgow, Escocia, 1929-72 | | 3-4 |
| Escarlatina | 3-6 | Inglatera y Gales, 1897-1978 | 15-20 | 4-5 |
| Difteria | 4-6 | Inglatera y Gales, 1897-1979 | 16-20 | 4-5 |
| Pertussis | 3-4 | Inglatera y Gales, 1948-85 | 27 | 3-4 |

Tabla 2.3: Periodo interepidémico observado y calculado mediante el modelado matemático a partir de un modelo *SEIR* utilizando los parámetros de distintas enfermedades [8].

Esta tabla muestra en que medida el modelado epidemiológico puede explicar el comportamiento periódico de distintas enfermedades infecciosas.

2.3.1. Retrato de fases y nulclinas

Es útil para analizar la evolución y el comportamiento de las variables realizar un retrato de fases. Este consiste en analizar la evolución temporal de las variables $(\frac{\partial s}{\partial t}, \frac{\partial i}{\partial t})$ en función de las variables (s, i) , dada por el sistema de ecuaciones diferenciales 2.4-2.5. En este retrato una simulación se observa como una trayectoria en el plano. También pueden hallarse las nulclinas del sistema de ecuaciones. Sobre estas curvas la variación de las distintas variables es nula y se obtienen igualando a cero las ecuaciones diferenciales que rigen la dinámica de cada variable. La nulclina de la variable s se obtiene al igualar su derivada a cero

$\frac{\partial s}{\partial t} = 0$ y es análogo en el caso de i , obteniendo las ecuaciones

$$\frac{\partial s}{\partial t}(s, i) = g(s, i) = 0 \Rightarrow i = \frac{\mu(s-1)}{\beta s} \quad \text{nulclina } s, \quad (2.40)$$

$$\frac{\partial i}{\partial t}(s, i) = h(s, i) = 0 \Rightarrow i = 0 ; s = \frac{\gamma + \mu}{\beta} \quad \text{nulclinas } i. \quad (2.41)$$

En la curva nulclina de la variable s la componente de la velocidad en esta dirección es nula, es decir que sobre esa curva solo tendrá dirección en i , siendo análogo en el caso de las nulclinas de i . La intersección de las nulclinas nos dan los valores de los puntos fijos (ec. 2.10).

En la figura 2.5 se observa el campo de velocidades del sistema representado por los vectores $(\frac{\partial s}{\partial t}, \frac{\partial i}{\partial t})$ evaluados en los distintos valores de s e i que conforman el campo.

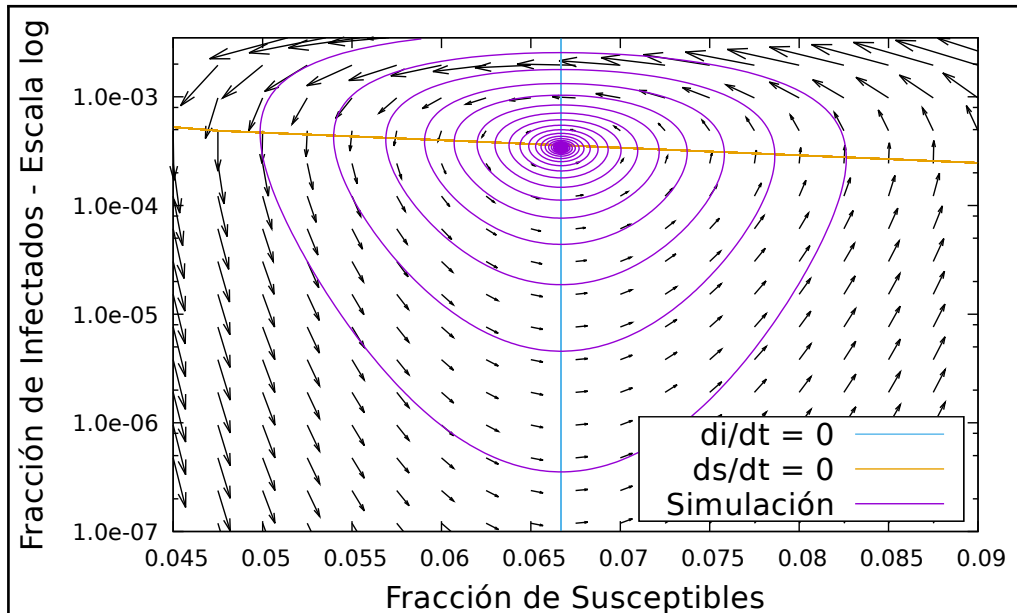


Figura 2.5: Retrato de fases ($s-i$) en el modelo SIR . Se utilizó la escala logarítmica en el eje \hat{y} . Los vectores indican las velocidades $(\frac{\partial s}{\partial t}, \frac{\partial i}{\partial t})$ para distintos puntos del espacio. Las variables del sistema convergen a un foco estable realizando oscilaciones que decaen en amplitud. Las curvas en colores representan las nulclinas del sistema.

Estos vectores representan la velocidad que experimentan las variables en cada punto del retrato de fases. En línea continua violeta se observa la trayectoria de las variables en el espacio $s-i$ para una implementación del modelo. Los vectores son tangentes a esta trayectoria y su longitud representa el módulo de la velocidad. Las funciones graficadas representan las nulclinas del sistema, es decir las curvas para las cuales $\frac{\partial s}{\partial t} = 0$ (en color amarillo) o $\frac{\partial i}{\partial t} = 0$ (celeste). En esta figura

se observa el punto fijo foco estable al cual convergen las variables realizando oscilaciones con una amplitud decreciente.

Los picos epidémicos periódicos observados en la evolución temporal de las variables se observan en el retrato de fases como espirales que convergen al foco atractor. Este encuentra en la intersección de las nulclinas. Salvo para una población totalmente susceptible o sin infectados este es el único punto fijo al cual convergen las variables por lo que, independientemente de los valores iniciales, la dinámica será similar para distintas implementaciones tanto en el valor del punto fijo (valores estacionarios de las variables) como en el carácter oscilatorio del sistema.

En general los sistemas matemáticos que representan enfermedades infecciosas tienen como característica de su dinámica un foco estable alrededor del cual las variables evolucionan. Esto implica que este tipo de sistemas son oscilatorios y presentan reemergencias periódicas, un efecto observado en diferentes enfermedades.

Incluso aunque el sistema colapse a un punto fijo las fluctuaciones poblacionales, tenidas en cuenta en la formulación estocástica, provocarían reemergencias con un periodo característico, como se verá al estudiar el modelo estocástico.

2.4. Modelo *SIR* y periodicidad de las epidemias

Una vez introducido el modelo *SIR* en su implementación determinista podemos volver a la discusión introducida en la sección 1.2.1 acerca de la naturaleza oscilatoria de las enfermedades infecciosas, en las que se observan picos periódicos. En esta implementación el modelo *SIR* reproduce series epidemiológicas que producen picos periódicos con amplitudes que disminuyen con el tiempo, llegando rápidamente al valor estacionario. Esto no es compatible con las series epidemiológicas de algunas enfermedades como el sarampión, paperas, rubéola, varicela, poliomielitis, difteria, tos ferina e influenza, ya que en estas la amplitud de los picos no decae con el tiempo [83, 150]. Como solución a esta problemática históricamente se propusieron distintas hipótesis como la variación estacional del contacto infectivo, las ecuaciones con retrasos y las fluctuaciones estocásticas [73].

- En los modelos con variación estacional el contacto infectivo varía en el tiempo con un periodo de un año. Entre las posibles causas de este efecto podemos mencionar las condiciones climáticas para la supervivencia del agente etiológico fuera del huésped, cambios en la inmunidad del huésped, cambios en el comportamiento del huésped debido a las actividades escolares o laborales. Estos factores favorecen la transmisión del agente etiológico en determinadas estaciones o periodos del año. Sin embargo aún no es claro como incide cada factor en la determinación del contacto infectivo y por otro lado su importancia relativa depende del contexto local [73]. Comúnmente

este efecto es modelado como una variación periódica en el contacto infectivo como se observa en la siguiente ecuación

$$\beta = \beta_0(1 + \beta_1 \cos(\omega t)). \quad (2.42)$$

Este tipo de modelos, en su implementación determinista, funcionan como un oscilador forzado con una frecuencia determinada y típicamente oscilarán con la misma frecuencia con la que se lo fuerza. Con esta modificación del modelo *SIR* se obtuvieron resultados que pueden dar cuenta de los picos epidémicos anuales de las series epidemiológicas de algunas enfermedades [101, 170]. Sin embargo en el caso de la rubéola, la tos convulsa, la poliomielitis, la varicela, entre otras enfermedades, esta hipótesis no coincide con la periodicidad de los picos epidémicos de las series temporales, los cuales son plurianuales (2 a 6 años) [7, 50]. Por otro lado, dependiendo de los parámetros, si la frecuencia natural de oscilación del sistema y el forzamiento son comparables, se obtiene un comportamiento caótico [152].

- En las ecuaciones con retrasos el estado actual de las variables depende de la historia del sistema en tiempos anteriores, son modelos no Markovianos. Estas implementaciones pueden dar lugar a picos epidémicos periódicos y explicar de esta forma el carácter periódico de las epidemias pero bajo hipótesis muy específicas [84]. Sin embargo también llevan a resultados incoherentes y, dependiendo de su implementación, la dinámica puede depender de las condiciones iniciales y no presentar resultados realistas [38, 50, 85].
- La otra forma de obtener picos epidémicos sostenidos es a partir de la implementación estocástica del modelo. En este caso se observan fluctuaciones estocásticas respecto a los valores de equilibrio, debidas a la aleatoriedad de los procesos y la discretitud de las variables [12]. Estas fluctuaciones muestran un comportamiento periódico asociado a las características estructurales del modelo y a la amplificación de las fluctuaciones estocásticas. Aún no es muy abundante la bibliografía respecto al análisis de las fluctuaciones estocásticas en sistemas epidemiológicos y como depende su comportamiento de las variables de los modelos [4].

En el siguiente capítulo se presentará una implementación estocástica del modelo *SIR* y un análisis del comportamiento de las fluctuaciones estocásticas en función de los parámetros del modelo.

Capítulo 3

Descripción microscópica estocástica del modelo SIR

En este capítulo se introduce la descripción microscópica IBM del modelo SIR y el formalismo matemático que nos permite analizar el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales. En la sección 3.1 se exponen las distintas maneras de considerar fluctuaciones en los modelos a partir de diversas fuentes de incerteza o variación. En la sección 3.2 se implementa la descripción microscópica del modelo SIR . En la sección 3.3 se expone el desarrollo matemático de la descripción microscópica, su ecuación maestra y su relación con la descripción macroscópica. En la sección 3.4 se realiza la aproximación lineal del ruido y se utiliza esta aproximación para estudiar el comportamiento de las fluctuaciones estocásticas en el modelo SIR como función de los parámetros relevantes del modelo. Mediante este estudio se caracteriza el espacio de parámetros en función de las características de las fluctuaciones poblacionales.

3.1. Modelos con fluctuaciones

Los procesos asociados a la transmisión de enfermedades infecciosas son muy complejos. Una modelización realista debería representar fielmente el contacto infectivo entre las distintas personas, la evolución de la infección en el cuerpo, la respuesta inmune particular de cada individuo infectado, los registros históricos de nacimientos y muertes de la población, entre otros procesos. Dada la amplitud de escalas temporales y la complejidad intrínseca de estos procesos, es prácticamente imposible la construcción de modelos con tal grado de detalle. Para llegar a planteos conducentes en general se utilizan modelos poblacionales en los cuales las características de los procesos son promediados en toda la población. Esta aproximación da lugar a los modelos basados en poblaciones (PBM) con los que es posible simular a grandes rasgos el comportamiento de las series epidemiológicas utilizando tasas promedio de ocurrencia de procesos como la infección, la recuperación, etc. Esta descripción del modelo SIR fue expuesta en el capítulo

previo (cap. 2). Sin embargo estos modelos reducidos son incapaces de reproducir algunas propiedades interesantes de las epidemias reales [38].

Una de las características de estos modelos es que son deterministas, es decir que dada una condición inicial existirá una única trayectoria que representará el comportamiento de los observables. En ese sentido no pueden reproducir las fluctuaciones observadas en los registros epidemiológicos. Para obtener una dinámica que pueda representar ese comportamiento en general se tiene en cuenta cierta estocasticidad debida a diversas fuentes.

3.1.1. Caracterización de las fluctuaciones y sus fuentes

Hay varias formas de obtener y reproducir fluctuaciones como las observadas en las series epidemiológicas. A continuación exponemos tres posibles caracterizaciones de estas fluctuaciones en función de su origen, su efecto y su relación con el modelo. En este sentido las caracterizaciones descritas aquí intentan describir un marco general que clarifique estos efectos.

Una vez definido el sistema de estudio como una población y un conjunto de procesos que cambian el estado epidemiológico de la misma podemos diferenciar a las fluctuaciones por su naturaleza en dependientes de la densidad poblacional e independientes de la densidad poblacional. Esta caracterización es comúnmente utilizada en los modelos de dinámica poblacional [143].

- Dependientes de la densidad poblacional: En este caso los procesos dependen del número de individuos que se tienen en cuenta en las poblaciones a modelar. Esa dependencia puede ser causal, en el caso de tasas que dependen explícitamente del tamaño de la población, o estadística, en el caso de las fluctuaciones poblacionales dadas por la probabilidad de los procesos y la discretitud del sistema [4].
- Independientes de la densidad poblacional: En el caso de procesos independientes del tamaño del sistema. Los efectos perturbativos en este caso pueden clasificarse en verticales, laterales o funcionales. Los verticales influyen en las tasas de los procesos, un ejemplo es la consideración de variaciones estocásticas en alguna de las tasas de transición en un modelo PLM determinista. Los laterales tienen en cuenta la estocasticidad de las variables del sistema, puede aparecer al tener en cuenta la indeterminación de las mismas. En el caso de los funcionales pueden ser funciones temporales, un ejemplo son las perturbaciones estacionales introducidas para simular la variación de contactos infectivos entre niños debido a los recesos escolares [50].

En gran parte de la bibliografía específica sobre modelado epidemiológico es común hallar una caracterización de las fluctuaciones relacionada con el resultado que se obtiene en la dinámica del sistema al aplicarlas en el modelo. En este sentido podemos diferenciar a las fluctuaciones como pasivas o activas [22, 38].

- Pasivas: En este caso la fluctuación es agregada a un esqueleto determinista de forma que en la dinámica resultante se obtiene un comportamiento similar al no perturbado con pequeñas variaciones debidas al ruido. Puede obtenerse al agregar ruido estocástico en las variables utilizando una implementación determinista.
- Activas: En este caso las fluctuaciones interactúan con el esqueleto del sistema cambiando su dinámica. Este es el caso de considerar dinámicas con procesos a tiempo fijos (sistemas no Markovianos). También se obtiene ruido activo al considerar la implementación estocástica IBM correspondiente al modelo PBM asociado como veremos en en la sección 3.2.

Otra caracterización posible de las fluctuaciones, que es común en los modelos de procesos moleculares, consiste en clasificarlas como intrínsecas o extrínsecas [93, 147, 154].

- Intrínsecas: Son las fluctuaciones que surgen del esqueleto interno del sistema. Pueden considerarse fluctuaciones intrínsecas las fluctuaciones poblacionales que surgen al describir un modelo en forma microscópica IBM. En este caso las fluctuaciones estocásticas tienen relación con la estructura del modelo PLM.
- Extrínsecas: Son las fluctuaciones de las variables externas a la estructura del sistema. Este es el caso de considerar factores climáticos que cambian el valor de las tasas del modelo, un ejemplo es la variación estacional del contacto infectivo expuesta en la ecuación 2.42.

Esta manera de caracterizar a los modelos proviene de una discusión en el marco de los modelos de crecimiento poblacional en la que se puso en relieve la importancia relativa de los factores intrínsecos y los extrínsecos de los modelos como forma de explicar las dinámicas de las series poblacionales [11, 41, 124].

3.1.2. Fluctuaciones utilizadas en los modelos epidemiológicos

Las fluctuaciones de un modelo epidemiológico pueden ser consideradas en distintas formas. Las más comunes simulan las fluctuaciones como variaciones en los parámetros, como efectos externos que cambian el estado epidemiológico de los individuos, de los parámetros, o de los vectores, o bien al considerar la probabilidad de los procesos y la discretitud de la población [22].

La fluctuación de los parámetros del modelo puede implementarse sumando una variación estocástica a las tasas de los procesos en la descripción determinista. En general estas fluctuaciones no dependen del tamaño de la población, son implementadas como una fluctuación vertical o lateral y no generan un cambio considerable en la dinámica del sistema. Pueden considerarse como ruido pasivo.

Es común considerar una variación en las tasas de los procesos del modelo, principalmente en el contacto infectivo, debido a la estacionalidad. Esta fluctuación no depende del tamaño de la población y es no lineal. En general interactúa con el esqueleto determinista del modelo obteniendo una dinámica de ruido activo. Este efecto puede considerarse como extrínseco al sistema.

Al considerar la finitud de la población y la probabilidad de los procesos, efectos que en general son implementados en conjunto, se tiene en cuenta una fluctuación dependiente del tamaño de la población. Estas fluctuaciones son intrínsecas del modelo y algo llamativo es que dan como resultado una dinámica activa. Para obtener estos modelos es común partir de un modelo basado en poblaciones y hallar el modelo basado en individuos asociado.

3.1.3. Descripción determinista y estocástica

La descripción determinista de los modelos epidemiológicos no puede dar cuenta de algunas características de las epidemias. El problema más claro es la imposibilidad de obtener oscilaciones sostenidas sin forzar al sistema con una variación periódica en los parámetros o mediante sistemas caóticos. Los sistemas de ecuaciones diferenciales estudiados en este trabajo como generalidad poseen un punto fijo estable, que puede caracterizarse dinámicamente como un foco atractor, por lo que en la descripción determinista las variables del sistema realizan oscilaciones en el tiempo, disminuyendo su amplitud hasta converger a los valores estacionarios [153, 169]. Si bien la frecuencia de oscilación de las variables en el estado transitorio coincide en gran medida con la periodicidad que se observa en distintas enfermedades infecciosas (tabla 2.3) estas oscilaciones no son sostenidas como en los registros epidemiológicos. Otro problema asociado a esta descripción surge al describir a las fracciones de población mediante números fraccionarios, ya que las subpoblaciones pueden ser tan pequeñas como se quiera, por lo que muchas veces se obtienen resultados poco realistas. En este sentido la descripción estocástica del modelo permite obtener resultados más realistas.

En la descripción estocástica se obtienen fluctuaciones poblacionales (con respecto al número de individuos en cada compartimento), propias del carácter probabilístico de los procesos. Estas fluctuaciones poseen una frecuencia característica que se presenta en la dinámica de las variables como picos periódicos, por lo que se ha pensado a las fluctuaciones poblacionales como una forma de explicar y predecir la periodicidad de los picos epidémicos en modelos de transmisión de enfermedades infecciosas [97]. Por otro lado, al ser la cantidad de individuos en cada compartimento una variable discreta existe una probabilidad no nula de que el número de individuos infectados sea cero en un tiempo dado, es decir que la población de infectados se recupere por completo y la enfermedad se extinga. Esto es más factible en el caso de realizar simulaciones considerando un número pequeño de individuos. Este efecto tiene correlato empírico en poblaciones pequeñas, ya que es posible que en algún momento ningún individuo este infectado y la enfermedad se extinga.

Dado un modelo basado en poblaciones es posible hallar un modelo asociado basado en individuos. Para ello se realizan dos procedimientos, por un lado se discretizan las variables del sistema, con lo cual se tiene en cuenta el tamaño de la población, el número de individuos que la integran, y la cantidad de individuos con determinado estado epidemiológico. Por otro lado se realiza una descripción estocástica en la cual las tasas de ocurrencia de los procesos con los que evoluciona el sistema en la descripción determinista macroscópica (PLM) son interpretadas como probabilidades de transición de los estados en la implementación estocástica microscópica (IBM). Dado que los procesos son estocásticos, dos simulaciones, aunque se utilicen los mismos parámetros y condiciones iniciales, presentarán trayectorias distintas. Ambas descripciones coinciden en el límite en el que se realizan simulaciones estocásticas con infinitos individuos ya que estos efectos son propios de la discretitud de la población.

En la sección siguiente se introducen las expresiones matemáticas utilizadas en la descripción basada en individuos del modelo *SIR* y se realiza la aproximación lineal del ruido (LNA) con el fin de caracterizar las fluctuaciones estocásticas como función de los parámetros del modelo. A lo largo del trabajo se analiza de que manera las fluctuaciones poblacionales introducen picos epidémicos periódicos en la dinámica del sistema y como influyen los parámetros en este efecto.

3.2. Implementación estocástica del modelo *SIR*

Para implementar el modelo *SIR* de manera estocástica se considera un conjunto de individuos que pueden ser caracterizados por su estado epidemiológico como susceptibles, infectados o recuperados. La población está compartimentalizada en estos tres subgrupos y existe un conjunto de transiciones, caracterizadas por una probabilidad de ocurrencia por unidad de tiempo, que cambian el estado epidemiológico de los individuos. En esta descripción se supone que las probabilidades de transición son iguales para cada individuo, en caso de considerarlas distintas estaríamos realizando una modelización de agentes (ABM).

En el modelo *SIR* las transiciones que llevan a los individuos de un compartimento infectivo a otro son el nacimiento, la infección, la recuperación y la muerte. En la tabla 3.1 se observa el conjunto de transiciones aplicadas a los individuos en cada paso de integración, la transición y su probabilidad por unidad de tiempo. En este modelo los individuos nacen susceptibles con una probabilidad μ por unidad de tiempo. La muerte tiene la misma probabilidad para todos los compartimentos y por lo tanto se aplica a todos los individuos sin importar su estado epidemiológico. Es posible en un mismo paso simular un proceso de nacimiento y uno de muerte sumando un sujeto al compartimento de susceptibles y restándolo de cualquiera de los otros dos compartimentos.

| Proceso | Transición | Probabilidad |
|-----------------|---|--------------|
| Infección | $(S, I, R) \rightarrow (S - 1, I + 1, R)$ | $\beta SI/N$ |
| Recuperación | $(S, I, R) \rightarrow (S, I - 1, R + 1)$ | γI |
| Muerte <i>I</i> | $(S, I, R) \rightarrow (S + 1, I - 1, R)$ | μI |
| Muerte <i>R</i> | $(S, I, R) \rightarrow (S + 1, I, R - 1)$ | μR |

Tabla 3.1: Procesos, transiciones y probabilidades en la implementación estocástica del modelo *SIR*. A cada paso temporal se sortea la ocurrencia de estos procesos con la probabilidad que tienen mediante el método de Montecarlo.

La infección se aplica a los individuos susceptibles *S* y tiene una probabilidad de ocurrencia proporcional a la fracción de individuos infectados *I/N* y al contacto infectivo por unidad de tiempo β . Los individuos infectados pueden recuperarse con una probabilidad γ por unidad de tiempo.

3.2.1. Método de Montecarlo

Para implementar la simulación estocástica se utilizó el método de Montecarlo [118]. En este algoritmo se consideran procesos que ocurren con determinada probabilidad por unidad de tiempo. A cada paso de integración Δt se sortea de manera estocástica la ocurrencia de los procesos que trasladan a los individuos de un compartimento a otro, simulando así el cambio de su estado epidemiológico, y obteniendo un nuevo número de individuos en cada subconjunto para cada tiempo.

En el caso del modelo *SIR* se generan los números aleatorios r_k con $k = 1, 2, 3, 4$. Luego, si el número aleatorio es menor que la probabilidad del proceso T_k por el paso temporal Δt , el proceso se realiza, como se muestra en las expresiones 3.1- 3.5. En caso contrario el proceso no se realiza. En estas ecuaciones se tienen en cuenta las probabilidades de los procesos de muerte de infectados y nacimiento de susceptibles $T_1 = \mu I$, muerte de recuperados y nacimiento de susceptibles $T_2 = \mu R$, infección $T_3 = \beta S \frac{I}{N}$ y recuperación $T_4 = \gamma I$.

$$S(t + \Delta t) = S(t) ; I(t + \Delta t) = I(t) \quad (3.1)$$

$$\text{Si : } r_1 < \mu I \Delta t \Rightarrow S(t + \Delta t) \rightarrow S(t + \Delta t) + 1 ; I(t + \Delta t) \rightarrow I(t + \Delta t) - 1, \quad (3.2)$$

$$\text{Si : } r_2 < \mu R \Delta t \Rightarrow S(t + \Delta t) \rightarrow S(t + \Delta t) + 1 ; R(t + \Delta t) \rightarrow R(t + \Delta t) - 1, \quad (3.3)$$

$$\text{Si : } r_3 < \beta S \frac{I}{N} \Delta t \Rightarrow S(t + \Delta t) \rightarrow S(t + \Delta t) - 1 ; I(t + \Delta t) \rightarrow I(t + \Delta t) + 1, \quad (3.4)$$

$$\text{Si : } r_4 < \gamma I \Delta t \Rightarrow I(t + \Delta t) \rightarrow I(t + \Delta t) - 1 ; R(t + \Delta t) \rightarrow R(t + \Delta t) + 1, \quad (3.5)$$

En caso contrario el sistema sigue en el mismo estado. En cada paso de integración se incrementa el paso de iteración i_t y el tiempo t

$$i_t \rightarrow i_t + 1 , t(i + 1) \rightarrow t(i) + \Delta t. \quad (3.6)$$

La simulación consiste en dar condiciones iniciales ($S(0)$, $I(0)$ y $R(0)$) y dejar evolucionar al sistema entre $t \rightarrow t + \Delta t$ a cada paso de integración obteniendo de esta manera la dinámica de las variables. Esta descripción es adecuada si las probabilidades de los procesos de intercambio entre compartimentos (tabla 3.1) son menores a 1, el valor máximo de los número aleatorios $r_k : T_i \Delta t < 1$. De otro modo podría suceder que a un paso de tiempo Δt ocurran más de un proceso del mismo tipo.

Para realizar las simulaciones se utilizaron los parámetros que se exponen en la tabla 3.2.

| Parámetros | | Valores |
|------------------------------|------------|----------------------------|
| Número de individuos | N | 10000000 |
| Paso temporal | Δt | 0,001 días |
| Tiempo total de integración | t_f | 500 años |
| Esperanza de vida | t_v | 70 años |
| Probabilidad de muerte | μ | $\frac{1}{70} \frac{1}{a}$ |
| Tiempo de recuperación | t_{rec} | 10 días |
| Probabilidad de recuperación | γ | $0,1 \frac{1}{d}$ |
| Tasa de contacto efectivo | β | $1,5 \frac{1}{d}$ |

Tabla 3.2: Parámetros utilizados en la implementación estocástica del modelo SIR.

Se tomaron condiciones iniciales cercanas a los valores de equilibrio del sistema determinista con el fin de obtener las fluctuaciones respecto a este punto. Las condiciones iniciales utilizadas fueron: $S(0) = 0,07N$, $I(0) = 0,00038N$ y $R(0) = 0,9296N$.

En la figura 3.1 A se observa el número de infectados de la descripción estocástica y la determinista. Las líneas punteadas marcan la desviación cuadrática media de la descripción estocástica. En la descripción determinista, como ya hemos visto en el capítulo 2, las variables convergen al punto de equilibrio realizando oscilaciones amortiguadas. En el caso de la estocástica se observan fluctuaciones poblacionales, alrededor del punto de equilibrio determinista, que provocan nuevos picos epidémicos.

En la descripción estocástica la probabilidad de que no haya ningún infectado y la epidemia se extinga es no nula y entonces el sistema llegará a la extinción si el tiempo de integración es tan grande como se quiera. En ese sentido no se puede hablar de un estado estacionario. Sin embargo, antes de llegar a la extinción y luego de una dinámica transitoria, las variables fluctúan alrededor de su valor medio. Ese estado se denomina cuasi-estacionario o límite de Yaglom y es el estado en el cual analizaremos las fluctuaciones poblacionales [121]. Los valores medios de las variables de la implementación estocástica en el estado cuasi-estacionario coinciden con los valores estacionarios de la implementación determinista.

En el retrato de fases (Figura 3.1 B) se puede observar el punto fijo (foco

estable) al cual convergen las variables de la descripción determinista en forma oscilatoria. En la estocástica las variables fluctúan alrededor del punto de equilibrio.

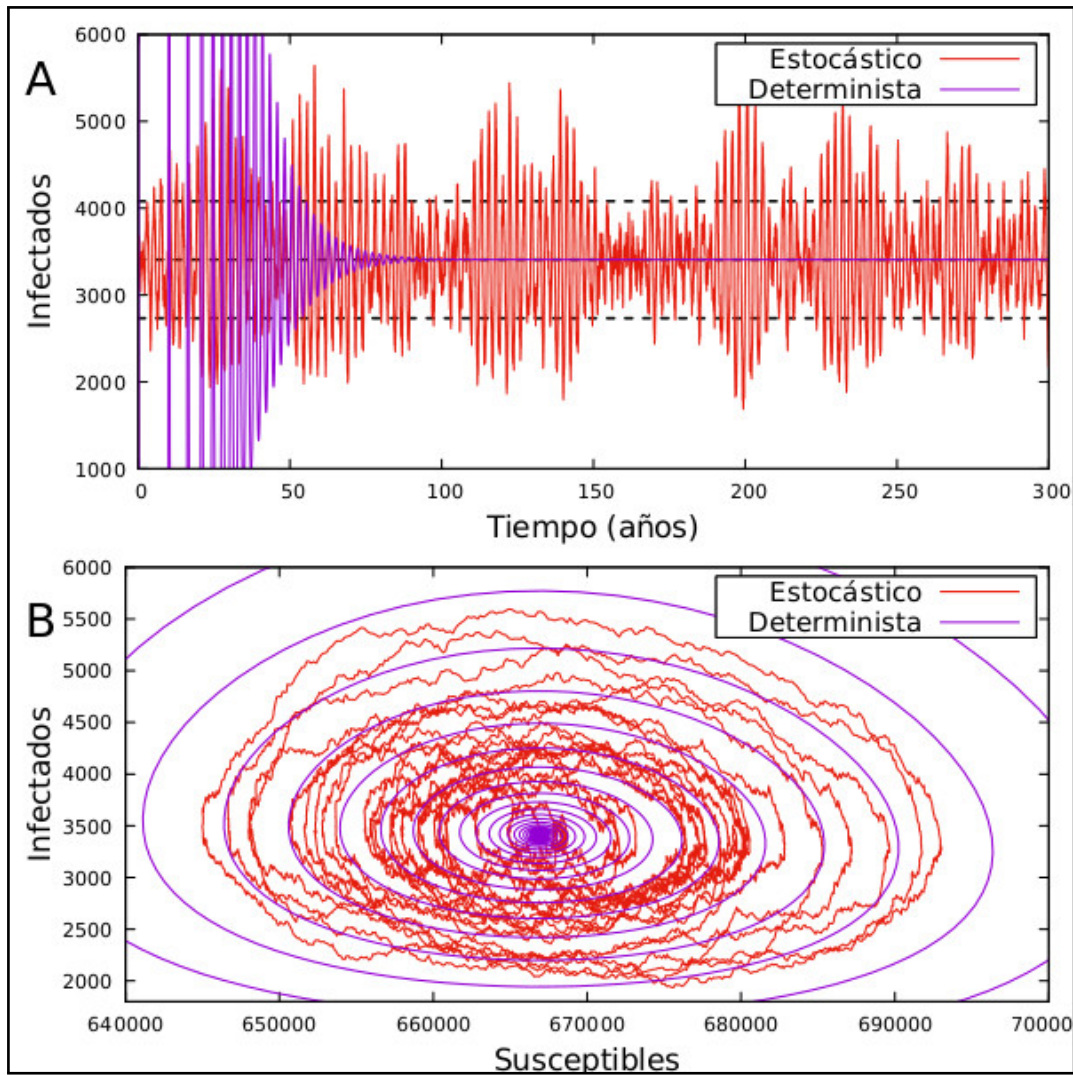


Figura 3.1: A - Número de infectados como función del tiempo para la descripción determinista (línea violeta) y la estocástica (línea roja) del modelo *SIR*. Las líneas punteadas representan la desviación cuadrática media. B - Retrato de fases $S - I$ para la dinámica en la descripción estocástica (línea roja) y la determinista (línea violeta).

Las fluctuaciones poblacionales de la descripción microscópica surgen de la discretitud de las variables y la probabilidad de los procesos. Estas fluctuaciones pueden caracterizarse como intrínsecas del modelo, activas, ya que modifican la dinámica respecto a la descripción determinista, y dependientes del número de individuos que se tienen en cuenta. El efecto por el cual las fluctuaciones estocásti-

cas producen una serie de picos de resurgencia con un periodo característico es conocido como amplificación estocástica [22].

Como resultado de la simulación se calcularon los valores medios de las variables y su desviación cuadrática media, estos valores pueden observarse en la tabla 3.3.

| Compartimento | Número de individuos promedio | Desviación cuadrática media |
|---------------|-------------------------------|-----------------------------|
| S | 667228 | 9347 |
| I | 3407 | 667 |
| R | 9329365 | 9277 |

Tabla 3.3: Valores medios y desviación cuadrática media de la cantidad de individuos en cada compartimento infectivo en el modelo *SIR* estocástico. Estos valores se obtuvieron realizando un promedio de 10 simulaciones para un mismo conjunto de parámetros.

La desviación cuadrática media representa un promedio de las desviaciones cuadráticas obtenidas en 10 realizaciones. Se observa que la desviación cuadrática media relativa es mucho mayor en el caso de los individuos infectados, es decir que las fluctuaciones estocásticas de la fracción de infectados tienen un peso mayor por lo que la desviación cuadrática media también.

A continuación se analiza como se modifica el efecto de las fluctuaciones poblacionales con el número de individuos del sistema N .

3.2.2. Dependencia con el número de individuos N

El efecto según el cual las fluctuaciones poblacionales, representadas aquí por la desviación cuadrática media, disminuyen con el número de individuos del sistema es coherente con que las variables aleatorias tienden a su valor medio si el tamaño del sistema es lo suficientemente grande [162]. Más específicamente se observa que las fluctuaciones estocásticas son del orden de la raíz del tamaño del sistema [110], de manera que las variables pueden escribirse como

$$n \approx N\phi + N^{1/2}\xi. \quad (3.7)$$

Donde N es el tamaño del sistema, ϕ las variables del sistema determinista y ξ las fluctuaciones estocásticas.

Mediante la implementación estocástica del modelo *SIR* se realizaron simulaciones con un mismo conjunto de parámetros para estudiar el promedio de las fluctuaciones estocásticas. Realizando la estadística de 10 simulaciones se calculó el valor medio de infectados y la desviación cuadrática media, los resultados pueden observarse en la figura 3.2 A. Se utilizaron 4 valores para el número de individuos $N = 1 \cdot 10^6, 1 \cdot 10^7, 1 \cdot 10^8, 1 \cdot 10^9$ y se realizó la simulación hasta un tiempo final de 100 años. En todos los casos el valor medio de infectados coincide, y

la desviación cuadrática media de las fluctuaciones disminuye cuando aumenta el número de individuos.

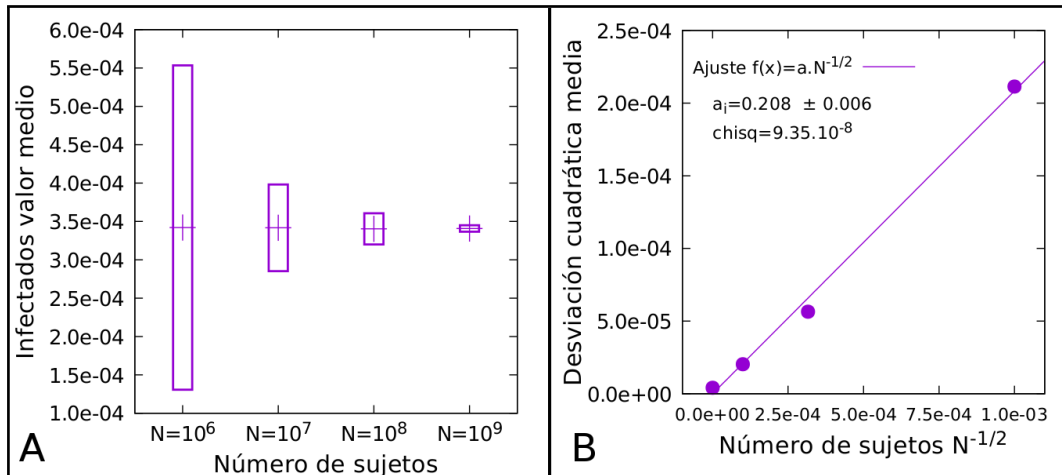


Figura 3.2: A - Modelo estocástico *SIR*, valor medio de infectados en función del número de individuos N . Las barras representan la desviación cuadrática media. B - Valor medio de la desviación cuadrática media de los individuos infectados como función de $N^{-1/2}$ donde N es el número total de individuos. Se realizaron cuatro simulaciones estocásticas del modelo *SIR* con distintos valores del número de individuos N . Se realizó un ajuste lineal con el que se obtuvo el valor del parámetro $a = 0,208$.

También se realizó un gráfico de la desviación cuadrática media del número de individuos infectados como función de $N^{-1/2}$ obteniendo puntos que pueden ser ajustados por una recta. En la figura 3.2 B se observa un ajuste lineal realizado sobre los datos, el cual arrojó un parámetro de ajuste $\text{chisq} = 9,10^{-8}$ y un valor para el factor que relaciona el tamaño del sistema con las fluctuaciones de los individuos infectados de $a_i = 0,208 \pm 0,006$. En el caso de los individuos susceptibles y recuperados se obtuvo $a_s = 2,92 \pm 0,09$ y $a_r = 2,91 \pm 0,09$ respectivamente.

El comportamiento de las fluctuaciones respecto al tamaño del sistema surge de la naturaleza discreta de las variables y la estocasticidad de los procesos, por lo cual en las descripciones estocásticas de los siguientes modelos se observará el mismo efecto. En general se tomará el valor de N como fijo a lo largo del análisis de cada modelo con el fin de que el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales mantenga su amplitud.

3.2.3. Comportamiento periódico de las fluctuaciones estocásticas

Al graficar la dinámica de ambas implementaciones en un intervalo de tiempo menor (recorte de la figura 3.1 A), como se muestra en la figura 3.3 se puede

observar el comportamiento periódico de las fluctuaciones poblacionales. Las fluctuaciones poblacionales producen una serie de picos epidémicos con una periodicidad similar a la de las oscilaciones del sistema determinista cerca del equilibrio. Este efecto propio del carácter estocástico de la descripción microscópica es caracterizado como ruido activo ya que produce un comportamiento periódico que modifica la dinámica del sistema en su descripción determinista.

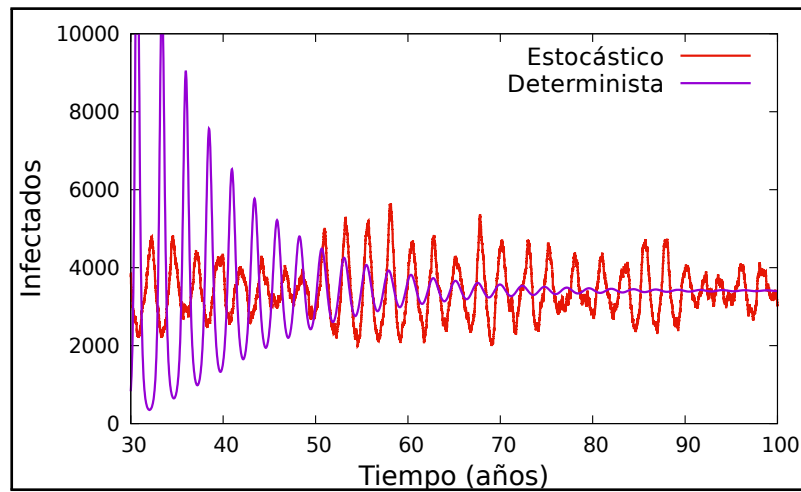


Figura 3.3: Modelo *SIR* implementado en forma estocástica (línea roja) y determinista (línea violeta), recorte de la figura 3.1 A. Las fluctuaciones poblacionales de la implementación estocástica presentan una frecuencia característica igual a la frecuencia natural de oscilación de la implementación determinista cerca del equilibrio.

A partir de las simulaciones estocásticas se obtuvieron los espectros de Fourier de las fluctuaciones poblacionales. Para ello se realizaron diez simulaciones con una misma serie de parámetros, se hallaron las series temporales de las fluctuaciones, se calculó el espectro de Fourier de estas series para cada simulación y luego se promediaron los espectros. En la figura 3.4 se puede observar el promedio de la transformada de Fourier realizada sobre las fluctuaciones poblacionales.

Las fluctuaciones poblacionales tienen asociado un espectro de potencias caracterizado por una campana con un máximo en la frecuencia $\omega_c = 2,6\frac{1}{a}$ y el periodo $\tau_c = \frac{2\pi}{\omega_c} = 2,4$ años. La frecuencia obtenida coincide con la frecuencia natural de oscilación $\omega_c = \omega_0$ dada por la ecuación 2.32 que surge de calcular los autovalores de la descripción determinista del modelo *SIR*.

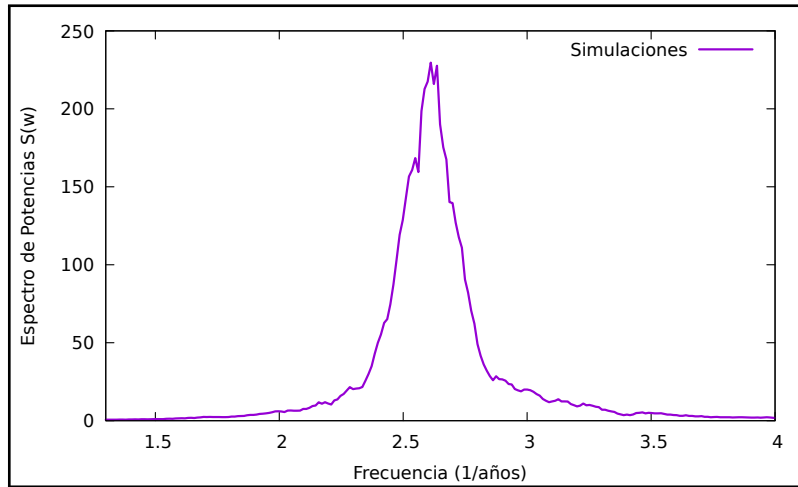


Figura 3.4: Transformada de Fourier de las fluctuaciones poblacionales. Estadística realizada sobre 10 espectros de frecuencias obtenidos en 10 simulaciones. Se observa una campana con un máximo en una frecuencia de $\omega_c = 2,6\frac{1}{a}$.

El comportamiento en frecuencias de las fluctuaciones estocásticas puede ser estudiado a partir de las simulaciones del modelo. Sin embargo, para el tipo de estudios que queremos desarrollar, deben considerarse largas series temporales o realizarse promedios de un gran número de realizaciones. Por esta razón la implementación computacional es costosa ya que el algoritmo realiza una gran cantidad de pasos de integración, lo que requiere de mucho tiempo de cómputo. Por otro lado este enfoque nos limita a estudiar casos particulares y las caracterizaciones son fenomenológicas, ya que se describe la dinámica de las fluctuaciones a partir de su comportamiento pero el mismo no puede ser explicado a partir de leyes. Estas limitaciones expresan la necesidad del desarrollo de un formalismo matemático que permita comprender de manera general el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales.

En la siguiente sección se introduce la ecuación maestra del modelo microscópico IBM a partir de la cual se realiza la expansión en series de potencias del tamaño del sistema, conocida como expansión de Van Kampen [161], con el fin de obtener expresiones analíticas que expliquen el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales.

3.3. Ecuación maestra

En un sistema microscópico los estados son modelados como un conjunto de números naturales \vec{n} que identifican el número de individuos en cada compartimento infectológico. Su dinámica está determinada por la densidad de probabilidad $P(\vec{n}, t)$ del estado \vec{n} en el tiempo t [39]. El número de individuos en cada compartimento es discreto y por lo tanto existirá un número de estados posibles

del sistema y un conjunto de procesos estocásticos que lo hace evolucionar de un estado a otro.

La solución analítica de este tipo de sistemas puede ser muy compleja pero existen aproximaciones que pueden aplicarse cuando el sistema a estudiar es ergódico y Markoviano. El sistema es ergódico si se puede hallar el valor medio temporal de una variable a partir del promedio de N realizaciones del conjunto de procesos que definen su dinámica, es decir que el promedio temporal y el promedio de ensambles coinciden. En un sistema Markoviano las probabilidades de transición entre un estado y otro no dependen de la historia completa del sistema sino del estado anterior más próximo. En el caso en el que el sistema sea Markoviano la dinámica de la función de probabilidad está determinada por la ecuación maestra [67, 162]

$$\frac{d}{dt}P(\vec{n}, t) = \sum_{\vec{n}' \neq \vec{n}} \{T(\vec{n} | \vec{n}')P(\vec{n}', t) - T(\vec{n}' | \vec{n})P(\vec{n}, t)\}, \quad (3.8)$$

El término $P(\vec{n}, t)$ representa la probabilidad de que el sistema se encuentre en el estado \vec{n} en el tiempo t . El factor $T(\vec{n} | \vec{n}')$ representa la probabilidad de transición entre estados de las variables, en este caso desde los estados \vec{n}' hasta el \vec{n} por unidad de tiempo. El término $T(\vec{n}' | \vec{n})$ representa la probabilidad de transición desde el estado \vec{n} hacia otros estados \vec{n}' .

La ecuación maestra rige la dinámica de la función probabilidad de las configuraciones de estados del sistema y es la versión diferencial de la ecuación de Chapman–Kolmogorov [94]. En este caso el número de individuos en cada compartimento (Susceptibles, Infectados y Recuperados) es un número natural, las variables son discretas y los estados posibles también.

A partir de la ecuación maestra 3.8 de la descripción microscópica IBM, y calculando los valores medios de las variables, es posible obtener las ecuaciones dinámicas del sistema macroscópico PBM definida por el sistema de ecuaciones determinista (ec. 2.4-2.5) [161]. Para ejemplificar el método tomemos un proceso discreto de Markov para una variable, por ejemplo los procesos de nacimiento $r(n)$ y muerte $g(n)$ esquematizados en la figura 3.5.

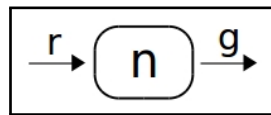


Figura 3.5: Sistema con procesos de nacimiento r y muerte g .

La probabilidad de que el sistema evolucione desde cualquier estado n' hasta el estado n puede escribirse como $T(n|n')$ y dado que evoluciona entre estados consecutivos $T(n|n') = 0$ a no ser que $n' = n \pm 1$. El término $T(n|n')$ representa la probabilidad de que el sistema evolucione desde el estado n hacia otros estados n' y es nulo $T(n'|n) = 0$ a no ser que $n = n'$. Las probabilidades de transición

para el modelo que queremos caracterizar pueden escribirse como

$$T(n|n') = r(n')\delta_{n-1,n'} + g(n')\delta_{n+1,n'}, \quad (3.9)$$

$$T(n'|n) = -r(n)\delta_{n',n} - g(n)\delta_{n',n}, \quad (3.10)$$

Donde $r(n)$ y $g(n)$ son funciones no negativas y usualmente analíticas. La ecuación maestra para un modelo de este tipo puede escribirse como en la ecuación

$$\frac{dP(n,t)}{dt} = r(n-1)P(n-1,t) + g(n+1)P(n+1,t) - [r(n) + g(n)]P(n,t), \quad (3.11)$$

El primer término representa la probabilidad de transición del estado $n-1$ hacia el estado n a través de un proceso de nacimiento. El segundo término representa la probabilidad de transición desde el estado $n+1$ hacia el estado n debido al proceso de muerte. Los procesos de muerte y nacimiento aplicados sobre la probabilidad del estado n definen la probabilidad de remoción por unidad de tiempo de ese estado hacia los estados $n-1$ y $n+1$ respectivamente. En la siguiente ecuación se definen los operadores diferenciales $\mathbf{E}^{\pm 1}$ aplicados a una función $l(n)$.

$$\mathbf{E}^{-1}l(n) = l(n-1), \quad \mathbf{E}^{+1}l(n) = l(n+1), \quad (3.12)$$

Introduciendo los operadores diferenciales la ecuación maestra puede escribirse como

$$\frac{dP(n,t)}{dt} = (\mathbf{E}^{-1} - 1)[r(n)P(n,t)] + (\mathbf{E}^{+1} - 1)[g(n)P(n,t)], \quad (3.13)$$

Multiplicando la ecuación 3.13 por la variable n y realizando el promedio sobre el sistema se obtiene

$$\frac{d\bar{n}}{dt} = \frac{1}{N} \sum_n^N \{r(n-1)P(n-1,t) - g(n+1)P(n+1,t)\}. \quad (3.14)$$

Cuando el número de individuos tiende a infinito el promedio temporal coincide con el valor medio de la variable [67]. Si las funciones son lineales se cumple que el valor medio de la función coincide con la función evaluada en el valor medio de la variable $\langle r(n) \rangle = r(\langle n \rangle)$, en caso de que no fueran lineales esta es una aproximación de campo medio [161]. Realizando estas aproximaciones se obtiene la ecuación macroscópica de la variable n

$$\frac{d}{dt}\langle n \rangle = r(\langle n \rangle) - g(\langle n \rangle), \quad (3.15)$$

Aplicando este razonamiento a los procesos estocásticos de la ecuación maestra se obtienen las ecuaciones macroscópicas que definen la dinámica de la descripción determinista. Es decir que los valores medios de la descripción microscópica siguen

la dinámica de las variables de la descripción macroscópica. Si el tamaño del sistema es Ω el comportamiento de la variable macroscópica ϕ está dado por la ecuación $\phi = \langle n \rangle \Omega^{-1}$.

En el caso del sistema *SIR* puede escribirse la ecuación maestra (ec. 3.8) mediante la ecuación

$$\begin{aligned} \frac{dP(S, I, R, t)}{dt} = & (\mathbf{E}_S^{+1} \mathbf{E}_I^{-1} - 1) \beta SI/N P(S, I, R, t) + \\ & (\mathbf{E}_I^{+1} \mathbf{E}_R^{-1} - 1) \gamma I P(S, I, R, t) + (\mathbf{E}_S^{-1} \mathbf{E}_I^{+1} - 1) \mu I P(S, I, R, t) + \\ & (\mathbf{E}_S^{-1} \mathbf{E}_R^{+1} - 1) \mu R P(S, I, R, t) \end{aligned} \quad (3.16)$$

Donde $\mathbf{E}_S^{\pm 1}$, $\mathbf{E}_I^{\pm 1}$ y $\mathbf{E}_R^{\pm 1}$ son los operadores diferenciales para cada estado epidemiológico. Se tuvieron en cuenta los procesos de infección, recuperación, nacimiento y muerte.

Al multiplicar por las variables y calcular los promedios se obtienen las ecuaciones

$$\langle \dot{S} \rangle = -\beta \langle S \rangle \langle I \rangle / N - \mu \langle S \rangle + \mu N, \quad (3.17)$$

$$\langle \dot{I} \rangle = \beta \langle S \rangle \langle I \rangle / N - \gamma \langle I \rangle - \mu \langle I \rangle, \quad (3.18)$$

$$\langle \dot{R} \rangle = \gamma \langle I \rangle - \mu \langle R \rangle. \quad (3.19)$$

Dado que una de las variables es linealmente dependiente es posible escribir la ecuación maestra como

$$\begin{aligned} \frac{dP(S, I, t)}{dt} = & (\mathbf{E}_S^{+1} \mathbf{E}_I^{-1} - 1) \beta SI/N P(S, I, t) + \\ & (\mathbf{E}_S^{-1} - 1) \mu (N - S) P(S, I, t) + (\mathbf{E}_I^{+1} - 1) (\gamma + \mu) I P(S, I, t). \end{aligned} \quad (3.20)$$

3.3.1. Variables macroscópicas y microscópicas

Como vimos el comportamiento de los valores medios de las variables $\langle n_i \rangle$ de la descripción microscópica IBM coincide con el comportamiento de las variables de la descripción macroscópica PLM multiplicadas por el tamaño del sistema $\Omega \phi_i$. En general el comportamiento de las variables de la descripción microscópica puede caracterizarse como una serie de fluctuaciones estocásticas respecto al valor de las variables de la descripción determinista [161]

$$\vec{n}(t) \approx \Omega \vec{\phi} + \Omega^{\frac{1}{2}} \vec{\xi}(t), \quad (3.21)$$

Donde el término $\vec{\xi}(t)$ representa las fluctuaciones estocásticas. El desvío cuadrático medio estará dado por

$$\sqrt{\sum \vec{\xi}^2(t)} \approx \Omega^{-\frac{1}{2}} \sqrt{\sum (\vec{n}(t) - \Omega \vec{\phi})^2}. \quad (3.22)$$

Cuando el tamaño del sistema, en este caso el número de individuos en la población, tiende a infinito $\Omega \rightarrow \infty$, las fluctuaciones se extinguen y la dinámica es equivalente a la macroscópica $\lim_{\Omega \rightarrow \infty} \vec{n} = \Omega \vec{\phi}$ [108].

En general se puede hallar la relación entre la expresión de los operadores diferenciales de la descripción macroscópica y las tasas de los procesos de la descripción microscópica. En un sistema Marcoviano la ecuación maestra puede escribirse utilizando el operador diferencial $\mathbf{E}^{-S_{ij}}$ que actúa sobre una función removiendo S_{ij} individuos de n_i . De manera que $\mathbf{E}^{-S_{ij}} g(n_1, n_2, \dots, n_i, \dots, n_N) = g(n_1, n_2, \dots, n_i - S_{ij}, \dots, n_N)$ y $\mathbf{E}^{-S_{ij}} \mathbf{E}^{-S_{kj}} g(n_1, n_2, \dots, n_i, \dots, n_N) = g(n_1, n_2, \dots, n_i - S_{ij}, \dots, n_k - S_{kj}, \dots)$ [54]. Suponiendo que existe un número R de procesos posibles y llamando f_j a las probabilidades de transición entre estados, a partir de la ecuación maestra 3.8 se obtiene la ecuación

$$\frac{d}{dt} P(\vec{n}, t) = \sum_{j=1}^R \left[\left(\prod_{i=1}^{\Omega} \mathbf{E}^{-S_{ij}} - 1 \right) \tilde{f}_j(\vec{n}) P(\vec{n}, t) \right], \quad (3.23)$$

Esta es la ecuación maestra para varias variables escrita en términos del operador diferencial. Las funciones $\tilde{f}_j(\Omega, \vec{n})$ son la probabilidad de transición entre los estados por unidad de tiempo. La matriz S_{ij} es llamada matriz estequiométrica ya que es utilizada en la descripción de reacciones químicas. Esta matriz conecta los procesos con las variables implicadas en ellos y está compuesta por unos y ceros. Esta misma notación se utilizará en el capítulo 5.

Si el tamaño del sistema crece indefinidamente las probabilidades de transición del sistema microscópico coinciden con las tasas de los procesos del sistema macroscópico

$$\lim_{\Omega \rightarrow \infty} \tilde{f}_j(\Omega, \vec{n}) = f_j(\vec{\phi}). \quad (3.24)$$

De esta manera, con los componentes de la ecuación maestra, puede obtenerse el sistema de ecuaciones de la descripción macroscópica por medio de la ecuación

$$\frac{d\vec{\phi}_i}{dt} = \sum_{j=1}^R S_{ij} \vec{f}_j(\vec{\phi}) \quad ; \quad i = 1, \dots, N. \quad (3.25)$$

En el caso del modelo *SIR* la matriz \mathbf{S} y el vector \vec{f} , al considerar el sistema simplificado de la ecuación 3.20 están dadas por

$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 \\ 1 & -1 & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.26)$$

$$\vec{f} = (\beta si, (\gamma + \mu)i, \mu(1 - s)), \quad (3.27)$$

su producto da como resultado el conjunto de ecuaciones dinámicas 2.4-2.5 del

sistema macroscópico.

3.4. Aproximación lineal del ruido (LNA)

Un condicionante de la descripción microscópica IBM es la escasa posibilidad de obtener expresiones analíticas que puedan caracterizar el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales, ya que no es posible resolver en forma analítica la ecuación maestra (ec. 3.23). Para estudiar estas fluctuaciones es necesario realizar aproximaciones. Una aproximación posible consiste en realizar una expansión de la ecuación maestra en potencias del tamaño del sistema, es decir la dimensión de las variables Ω . Esta es la llamada expansión de Van Kampen quien realizó y generalizó este desarrollo [161].

La aproximación del ruido estocástico a primer orden no nulo es lo que se llama aproximación lineal del ruido (LNA) y permite obtener la ecuación de Fokker-Panck que rige la dinámica de las fluctuaciones. Esta aproximación parte de la hipótesis de que las variables microscópicas son descritas por la dinámica de las macroscópicas $\Omega\vec{\phi}(t)$ más un término de orden $\sqrt{\Omega}$ que representa las fluctuaciones poblacionales [22]

$$\vec{n} = \Omega\vec{\phi}(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\vec{\xi}(t). \quad (3.28)$$

El vector $\vec{\xi}(t)$ representa a las fluctuaciones poblacionales en función del tiempo para cada variable. Esta hipótesis reproduce el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales descrito en la sección 3.2.2, es decir que las fluctuaciones son proporcionales a la raíz del tamaño del sistema. El desarrollo de esta aproximación para un sistema general, con más de dos variables, es detallado en la sección 5.3.1.

En el caso del sistema *SIR* descrito en esta sección la aproximación se puede realizar partiendo de la ecuación 3.28 y utilizando las soluciones del sistema de ecuaciones deterministas linearizado ec. 2.20 obteniendo las ecuaciones de Langevin para las fluctuaciones [4, 108, 148]

$$\frac{du}{dt} = J_{11}u + J_{12}v + \Omega^{-1/2}\Gamma_1(t), \quad (3.29)$$

$$\frac{dv}{dt} = J_{21}u + J_{22}v + \Omega^{-1/2}\Gamma_2(t). \quad (3.30)$$

Donde las componentes J_{ij} de la matriz Jacobiana están evaluadas en el punto fijo del sistema. En esta ecuación Γ_i es un ruido blanco Gaussiano cuyo promedio es nulo y su función de correlación está dada por $\langle \Gamma_i(t)\Gamma_j(t') \rangle = \mathbf{D}_{ij}\delta(t-t')$. La matriz \mathbf{D} es la matriz de difusión y se relaciona con la matriz estequiométrica \mathbf{S} y las tasas de transición $\vec{f}(\vec{\phi})$ de la ecuación 3.25 según

$$\mathbf{D} = \mathbf{S} \text{diag}(\vec{f}(\vec{\phi}))\mathbf{S}^T \quad (3.31)$$

Para analizar el comportamiento de las fluctuaciones estocásticas en esta aproximación se realiza la transformada de Fourier de las ecuaciones 3.29-3.30 obteniendo las ecuaciones

$$-iw\tilde{u} = J_{11}\tilde{u} + J_{12}\tilde{v} + \tilde{\Gamma}_1\Omega^{-1/2}, \quad (3.32)$$

$$-iw\tilde{v} = J_{21}\tilde{u} + J_{22}\tilde{v} + \tilde{\Gamma}_2\Omega^{-1/2}. \quad (3.33)$$

Donde el símbolo tilde $\tilde{}$ denota la aplicación de la transformada de Fourier. Despejando las variables del sistema de ecuaciones se obtienen las ecuaciones

$$\tilde{u} = \Omega^{-1/2} \frac{J_{12}\tilde{\Gamma}_2 - (iw + J_{22})\tilde{\Gamma}_1}{(iw + J_{22})(iw + J_{11}) - J_{21}J_{12}}, \quad (3.34)$$

$$\tilde{v} = \Omega^{-1/2} \frac{J_{21}\tilde{\Gamma}_1 - (iw + J_{11})\tilde{\Gamma}_2}{(iw + J_{22})(iw + J_{11}) - J_{21}J_{12}}. \quad (3.35)$$

Para obtener el espectro se debe multiplicar por el conjugado e integrar en el tiempo. Utilizando que $\langle \Gamma_i, \Gamma_j \rangle = D_{ij}$ [67] se obtienen los espectros de potencias de las variables

$$S_1(w) = \langle |\tilde{s}(w)|^2 \rangle = \frac{\Omega}{\pi} \frac{D_{22}J_{12}^2 - 2D_{12}J_{12}J_{22} + D_{11}J_{22}^2 + D_{11}^2w^2}{|A(w)|^2}, \quad (3.36)$$

$$S_2(w) = \langle |\tilde{i}(w)|^2 \rangle = \frac{\Omega}{\pi} \frac{D_{11}J_{21}^2 - 2D_{21}J_{21}J_{11} + D_{22}J_{11}^2 + D_{22}^2w^2}{|A(w)|^2}, \quad (3.37)$$

el término $A(w)$ puede calcularse según la ecuación

$$A(w) = (-iw)^2 + iw(J_{11} + J_{22}) + (J_{11}J_{22} - J_{12}J_{21}) \quad (3.38)$$

$$= (-iw)^2 + iw \operatorname{tr}(\mathbf{J}^*) + \det(\mathbf{J}^*). \quad (3.39)$$

Los elementos de las matrices \mathbf{J}^* y \mathbf{D}^* son conocidos en términos de los parámetros del modelo y el punto fijo. Introduciendo los siguientes parámetros

$$\alpha_1 = D_{11}J_{22}^2 + D_{22}J_{12}^2 - 2D_{12}J_{12}J_{22}, \quad (3.40)$$

$$\alpha_2 = D_{22}J_{11}^2 + D_{11}J_{21}^2 - 2D_{21}J_{21}J_{11}, \quad (3.41)$$

$$\beta_1 = D_{11}^2, \quad (3.42)$$

$$\beta_2 = D_{22}^2, \quad (3.43)$$

y utilizando que $\Delta = \det(\mathbf{J})$ y $\tau = \operatorname{tr}(\mathbf{J})$ el espectro de potencias para cada población se escribe según la ecuación

$$S_i(w) = \frac{\alpha_i + \beta_i w^2}{[(w^2 - \Delta)^2 + \tau^2 w^2]}. \quad (3.44)$$

En esta expresión se omitió el factor multiplicativo $\frac{\Omega}{\pi}$. Este resultado fue obtenido

por Alonso et al [4]. La resonancia del sistema estará en el valor de la frecuencia que haga más pequeño al denominador. Minimizando el denominador se obtiene la frecuencia $\omega_c = \omega_0 = \sqrt{\frac{1}{4}\tau^2 - \Delta}$, que coincide con la calculada en la ecuación 2.32. Es decir que la frecuencia con mayor contribución en el espectro de frecuencias w_c es igual a la frecuencia de oscilación del sistema determinista cerca del punto fijo w_0 .

Explícitamente en el caso del modelo *SIR* la matriz \mathbf{D} puede calcularse como

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} 2\mu & \frac{\mu(-\beta-\gamma+\mu)}{\beta} \\ \frac{\mu(-\beta+\gamma+\mu)}{\beta} & \frac{-2\mu(-\beta+\gamma+\mu)}{\beta} \end{pmatrix}. \quad (3.45)$$

Reemplazándola en la ecuación 3.40 se obtienen las siguientes expresiones para los espectros de la serie de susceptibles e infectados

$$S_S(w) = \frac{2\mu(\gamma + \mu)^2 w^2}{[\gamma^2 \mu + 2\gamma \mu^2 + \mu^3 + \beta \mu(-\gamma - \mu) + (\gamma + \mu)w^2]^2 + \beta^2 \mu^2 w^2}, \quad (3.46)$$

$$S_I(w) = \frac{2\mu(\beta - \gamma - \mu)(\beta^2 \mu^2 + (\gamma + \mu)^2 w^2)}{\beta[\gamma^2 \mu + 2\gamma \mu^2 + \mu^3 + \beta \mu(-\gamma - \mu) + (\gamma + \mu)w^2]^2 + \beta^2 \mu^2 w^2}. \quad (3.47)$$

Sistemas de dos variables, como este, fueron estudiados anteriormente por otros autores [12, 148]. En el caso de los modelos epidemiológicos se ha optado en general por simplificarlos y llevarlos a dos variables sacrificando, muchas veces, detalles interesantes del modelo. Al agregar más variables se hace necesario utilizar la aproximación lineal del ruido en su formulación matricial poco estudiada para el caso de modelos epidemiológicos, este desarrollo se realiza en la sección 5.3.1 [24].

La aproximación LNA proporciona una descripción de escala mesoscópica del sistema ya que permite tener en cuenta a primer orden las fluctuaciones estocásticas sin llegar al nivel de descripción microscópico caracterizado por la ecuación maestra. Por otro lado mediante esta aproximación se obtiene una expresión analítica del espectro de frecuencias de las fluctuaciones poblacionales lo cual permite realizar un estudio de las características de su comportamiento como función de los parámetros. En la figura 3.6 A se puede observar el promedio del análisis de Fourier de las fluctuaciones poblacionales presentado en la figura 3.4 y el cálculo teórico utilizando esta aproximación.

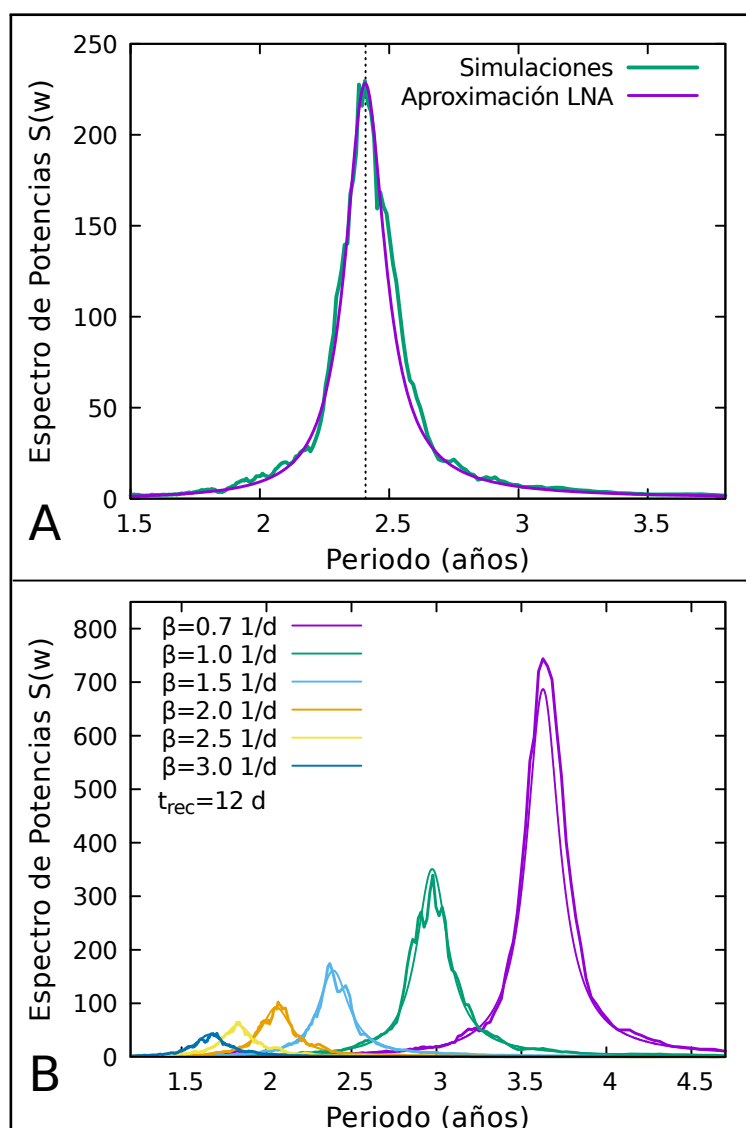


Figura 3.6: A - Espectro de frecuencias promediado para 10 simulaciones estocásticas y aproximación lineal LNA en el modelo *SIR*. Se utilizó una tasa de contacto infeccioso de $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$, un tiempo de recuperación de $t_{rec} = 10$ días y una esperanza de vida de $t_{vida} = 75$ años. B - Espectros de Fourier de las fluctuaciones poblacionales en la implementación estocástica. Comparación con la aproximación lineal del ruido (LNA) para distintos valores del parámetro contacto infeccioso β .

Se calculó la frecuencia con mayor contribución en el espectro de potencias, en este caso su valor es $w_c = 2,61 \frac{1}{a}$, lo cual implica un periodo de 2,4 años, y coincide con el obtenido a partir del cálculo de los autovalores que caracterizan la dinámica de la implementación determinista (sección 2.3).

En la figura 3.6 B se observan los espectros de Fourier para distintos valores del contacto infeccioso β y los obtenidos con el método LNA como función del periodo.

Ambos espectros se comportan de igual forma al cambiar la parametrización. Estas figuras muestran que la aproximación explica en una amplia región del parámetro β el comportamiento de las fluctuaciones estocásticas.

Es decir que mediante la aproximación LNA se obtiene una expresión analítica que refleja el comportamiento del espectro de Fourier de las fluctuaciones estocásticas, su frecuencia característica y la forma de la campana. Teniendo esto en cuenta en la siguiente sección se utiliza la aproximación LNA para estudiar las características de las fluctuaciones en función de los parámetros del modelo.

3.4.1. Análisis de las fluctuaciones poblacionales

En esta sección se caracteriza el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales a partir de las expresiones obtenidas con la aproximación LNA (ecs. 3.46-3.47). Se calculó la frecuencia característica w_c del espectro de Fourier, su contribución y el factor de calidad Q_{90} como función de los parámetros del modelo *SIR*. El factor de calidad Q_{90} de una oscilación se define como la razón entre la frecuencia con máxima contribución y el ancho de la campana $Q_{90} = \frac{w_c}{\Delta w}$, donde el ancho Δw se calcula considerando dos puntos cuya amplitud es del 90% con respecto a la amplitud del máximo. Este factor manifiesta que tan representativa es la frecuencia característica en la serie temporal.

En la figura 3.7 A se observa el periodo característico (en escala logarítmica) de las fluctuaciones poblacionales como función del contacto infectivo β y el tiempo de recuperación t_{rec} . En esta figura se observa una curva separatriz por encima de la cual la dinámica presenta picos epidémicos periódicos. Por debajo de la separatriz la epidemia se extingue. Esta curva viene dada por la inecuación 2.30, graficada en la figura 2.2.

En la figura 3.7 B se observa la amplitud (en escala logarítmica) de la frecuencia característica en el espectro de Fourier como función de los mismos parámetros.

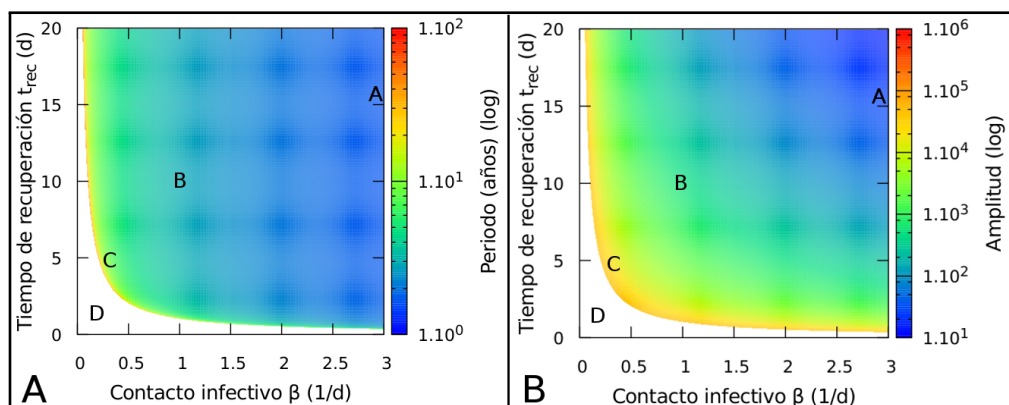


Figura 3.7: A - Periodo característico de las fluctuaciones en escala logarítmica como función de los parámetros del modelo *SIR* utilizando la aproximación LNA. Las letras A, B, C y D caracterizan distintas regiones del espacio de parámetros. B - Amplitud de la frecuencia característica de las fluctuaciones poblacionales en función de los parámetros en un modelo *SIR*, escala logarítmica. Con amplitud nos referimos a la contribución de la frecuencia característica en el espectro de Fourier.

En estas figuras se observan distintos comportamientos diferenciados por las letras A, B, C y D. Para un valor del contacto infeccioso de $\beta = 3 \frac{1}{d}$ y valores altos en el tiempo de recuperación $t_{rec} = 16$ días (caso A) se observan fluctuaciones estocásticas con un periodo bajo de alrededor de 1 año y una amplitud baja. En el caso B tenemos un contacto infeccioso igual a $\beta = 1 \frac{1}{d}$ y un tiempo de recuperación de $t_{rec} = 10$ días, se observa un periodo mayor de alrededor de 2 años con una amplitud mayor. En el caso C, con un valor de $\beta = 0,3 \frac{1}{d}$ y un tiempo de recuperación de $t_{rec} = 5$ días, se observan picos epidémicos con un periodo alto, del orden de los 9 años, y una amplitud muy alta debido a la acumulación de individuos susceptibles. Por debajo de la curva separatriz (caso D) la epidemia se extingue.

En la figura 3.8 A se observa el espectro de frecuencias en escala logarítmica para los puntos considerados en las figuras anteriores A, B, C y D. Se observa que la amplitud crece con el periodo y a medida que los parámetros se acercan a la curva separatriz por debajo de la cual la epidemia no se propaga (curva $\beta = 0,2 \frac{1}{d}$ y $t_{rec} = 2$ días). Mediante la aproximación LNA también se calculó el factor de calidad Q_{90} de las fluctuaciones en función de los parámetros (Figura 3.8 B). El factor de calidad Q_{90} aumenta sensiblemente al acercarse a la curva separatriz. Es decir que a medida que los parámetros toman valores cercanos a esta curva el periodo interepidémico de las fluctuaciones se hace más definido.

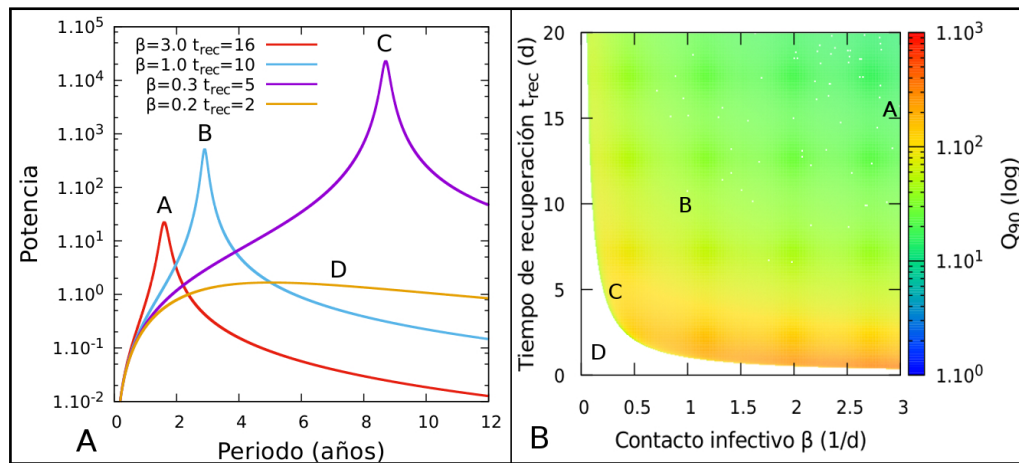


Figura 3.8: A - Espectro de frecuencias obtenidos mediante la aproximación LNA para las tres series de parámetros A, B, C y D. A medida que los parámetros se acercan a la curva separatriz el periodo aumenta y la amplitud de las fluctuaciones también. Para parámetros por debajo de la curva separatriz (caso D) la enfermedad no se transmite. B - Factor de calidad de las fluctuaciones Q_{90} en función de los parámetros del modelo *SIR* en escala logarítmica. El factor Q_{90} aumenta sensiblemente al tomar valores de los parámetros cercanos a la curva separatriz (caso C).

En la figura 3.9 se observan las series temporales de las variables en la implementación estocástica para los parámetros que caracterizan los casos A, B y C, y una curva cercana a la separatriz (línea negra) en la cual se observa una extinción.

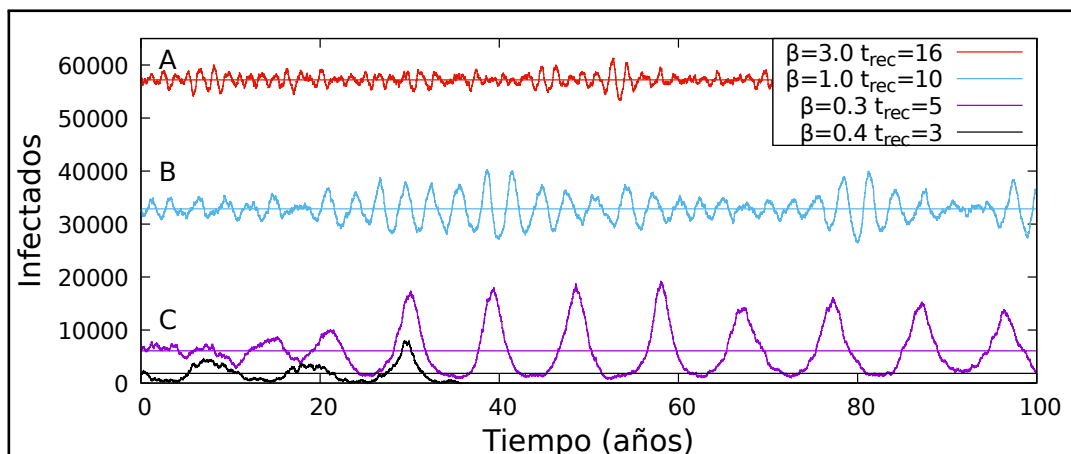


Figura 3.9: Series temporales de infectados en la implementación estocástica del modelo *SIR* para distintos valores de los parámetros. Se utilizaron los parámetros que caracterizan los casos A, B y C en las figuras anteriores. En general en la implementación estocástica la epidemia se extingue para casos muy cercanos a la curva separatriz (caso $\beta = 0,4 \frac{1}{d}$ y $t_{rec} = 3$ días en línea negra).

Puede observarse que el periodo asociado a las oscilaciones provocadas por las fluctuaciones poblacionales aumenta a medida que los parámetros se acercan a la curva separatriz, y la amplitud de esas oscilaciones también, provocando que este efecto sea amplificado.

Este análisis arroja dos observaciones sobre el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales. Por un lado es posible comprender a las fluctuaciones poblacionales como causa de los picos periódicos sostenidos como los observados en las enfermedades infecciosas mencionadas en la sección 1.2.1. Por otro lado, la curva separatriz, que puede ser hallada de forma explícita (ec. 2.2), define el espacio de parámetros en donde se observa un comportamiento periódico y el espacio en el que el número de infectados llega al cero y la enfermedad se extingue. Se observa que al acercarse a esta curva el efecto de las fluctuaciones se amplifica.

A continuación se introducen otros modelos epidemiológicos más complejos y se analizan con las herramientas desarrolladas en los capítulos 2 y 3.

Capítulo 4

Modelo *SIRS* con vacunación y pérdida de inmunidad

En este capítulo se analiza el modelo SIRS basado en el modelo SIR agregando los procesos de vacunación al nacer y pérdida de inmunidad luego de la recuperación, o bien luego de la vacunación. En la sección 4.1 se introduce el modelo y sus parámetros. En la sección 4.2 se realiza la implementación macroscópica determinista PBM, se calculan las soluciones estacionarias, la incidencia y se realiza un análisis de estabilidad lineal. En la sección 4.3 se implementa el modelo microscópico IBM. Luego se analiza el comportamiento de las fluctuaciones estocásticas en función de los parámetros utilizando la aproximación LNA.

4.1. Modelo *SIRS* con vacunación y pérdida de inmunidad

En muchas de las enfermedades infecciosas la inmunidad adquirida no es de por vida sino que puede perderse, con lo cual un individuo puede ser reinfectado varias veces durante su vida. Este es el caso de enfermedades como la gripe, la tos convulsa, la varicela o la difteria [34, 37, 91, 127]. La inmunidad puede ser adquirida naturalmente luego del contagio (inmunidad natural) o bien a través de la vacunación (inmunidad artificial), en ambos casos hablamos de una inmunidad activa ya que se genera una memoria inmunitaria. La vacunación y la pérdida de inmunidad son dos aspectos que es necesario tener en cuenta en el modelado de algunas de las enfermedades antes descritas para obtener resultados realistas.

Al modelar la pérdida de inmunidad se supone una tasa o probabilidad con la que los individuos recuperados vuelven a ser susceptibles. La sigla *SIRS* representa este efecto en el orden de sus letras, ya que luego de estar recuperado un individuo puede volver al compartimento de susceptibles. El proceso de vacunación se simula transfiriendo una fracción p de los individuos que nacen, a una tasa μ por unidad de tiempo, al compartimento de recuperados R . El esquema

de este modelo se observa en la figura 4.1.

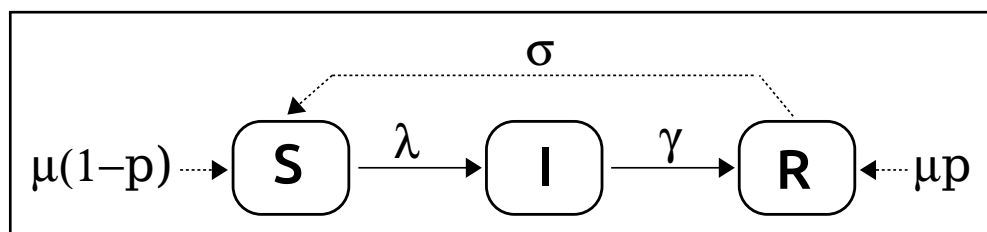


Figura 4.1: Esquema del modelo epidemiológico *SIRS* con vacunación y pérdida de inmunidad. Las letras *S*, *I* y *R* denotan los compartimentos de susceptibles, infectados y recuperados. Las flechas representan los procesos por los cuales los individuos son trasladados de un compartimento a otro y las letras griegas las tasas o probabilidades por unidad de tiempo de estos procesos según se utilice una implementación determinista o estocástica. Los procesos que se tienen en cuenta en este modelo son: nacimiento y muerte a una tasa μ , vacunación efectiva a una tasa p , infección a una tasa λ , recuperación a una tasa γ y pérdida de inmunidad a una tasa σ por unidad de tiempo.

El valor p representa la eficacia de la vacunación (ver sección 1.2.2). Esto es la cobertura de la vacunación (proporción de individuos vacunados sobre el total) por la efectividad de la vacuna (efecto protector). La fracción de recién nacidos que no son vacunados de manera efectiva $\mu(1-p)$ se agregan al compartimento de susceptibles. La pérdida de inmunidad se simula mediante un proceso que cambia el estado epidemiológico de los individuos recuperados a susceptibles. En este modelo supondremos que tanto la pérdida de inmunidad natural, luego de contraer la infección, como de la inmunidad inducida por vacunación, pueden ser simuladas mediante un mismo compartimento y una misma tasa temporal. Por ello en ambos casos se transferirán al mismo compartimento de recuperados. Luego pierden la inmunidad siendo transferidos nuevamente al compartimento de susceptibles a una tasa σ por unidad de tiempo. El valor $1/\sigma$ es igual al tiempo medio de pérdida de inmunidad t_{immu} . Este parámetro puede variar entre 5 y 50 años dependiendo de la enfermedad [5, 87, 91, 127, 140]. En este trabajo se tomará un valor de $t_{immu} = 10$ años para el tiempo medio de pérdida de inmunidad. Las tasas de los otros procesos, infección, recuperación, nacimiento y muerte, son iguales a las utilizadas en el modelo *SIR* descrito en la sección 1.4.1. En el capítulo 5 se analiza un modelo en el cual se utilizan dos compartimentos distintos según la inmunidad sea adquirida por vacunación o por infección, lo que permite considerar un tiempo medio de pérdida de inmunidad distinto en cada caso.

4.2. Implementación matemática determinista

En el modelo *SIRS* con vacunación la dinámica temporal del número de individuos en cada compartimento puede ser implementada de manera determinista por medio del siguiente sistema de ecuaciones diferenciales acopladas

$$\frac{dS}{dt} = \mu N(1 - p) - \lambda S + \sigma R - \mu S, \quad (4.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda S - \gamma I - \mu I, \quad (4.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R + \mu Np - \sigma R. \quad (4.3)$$

Este sistema de ecuaciones es similar al desarrollado para el modelo *SIR* (ecuaciones 2.1-2.3), al que se agregan el término σR , que representa la tasa de remoción de individuos recuperados por pérdida de inmunidad, y el parámetro p que representa la eficacia de la vacunación en el nacimiento. Al nacer los individuos son transferidos al compartimento de susceptibles S con una tasa $\mu(1 - p)$, donde μ es la tasa de nacimiento por unidad de tiempo y el factor $(1 - p)$ representa a la fracción de individuos que no fueron vacunados o bien su vacunación fue inefectiva. La fracción de individuos que nacen y son vacunados de manera efectiva esta representada por el término μp y es transferida al compartimento de recuperados R . La pérdida de inmunidad es simulada con la remoción de los individuos del compartimento de recuperados R hacia el compartimento de susceptibles S a una tasa σ por unidad de tiempo. En el caso de tomar los valores de los parámetros $\sigma = 0$ y $p = 0$ se obtiene el sistema de ecuaciones del modelo *SIR* descrito en las secciones anteriores.

Al igual que en el modelo *SIR* en este sistema el número total de sujetos N permanece constante por lo que el sistema de ecuaciones para las fracciones de población en cada compartimento puede escribirse como

$$\frac{ds}{dt} = -\beta is - \mu s + \mu(1 - p) + \sigma(1 - s - i), \quad (4.4)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta is - \gamma i - \mu i. \quad (4.5)$$

$$r = 1 - s - i \quad (4.6)$$

A continuación se calcula la solución estacionaria y la dinámica del sistema en función de los parámetros del modelo. Se analizará el modelo con vacunación y pérdida de inmunidad (caso general) y luego el efecto de cada factor por separado.

4.2.1. Solución estacionaria

Para calcular analíticamente los valores estacionarios de las variables se iguala el sistema de ecuaciones 4.4-4.6 a cero de manera que, en el caso no trivial, se

llega a las expresiones

$$s^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta}, \quad (4.7)$$

$$i^* = \frac{-(\gamma + \mu)(\mu + \sigma) + \beta(\mu - \mu p + \sigma)}{\beta(\gamma + \mu + \sigma)}, \quad (4.8)$$

$$r^* = \frac{-\gamma(\gamma + \mu) + \beta(\gamma + \mu p)}{\beta(\gamma + \mu + \sigma)}. \quad (4.9)$$

Teniendo en cuenta los parámetros típicos de varias enfermedades infecciosas (sec. 1.4.4) se utilizaron los siguientes valores para los parámetros del modelo: tiempo de recuperación $t_{rec} = 1/\gamma = 10$ días, contacto infectivo $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$, esperanza de vida $t_{vida} = \frac{1}{\mu} = 75$ años, una eficacia de la vacunación al nacer de $p = 0,9$ y una pérdida de inmunidad con un tiempo característico de $t_{inmu} = 1/\sigma = 10$ años. Con estos parámetros los valores estacionarios de las variables son

$$(s^*; i^*; r^*) = (6,669 \cdot 10^{-2}; 2,561 \cdot 10^{-3}; 9,307 \cdot 10^{-1}). \quad (4.10)$$

El valor estacionario de la fracción de infectados es alrededor de 8 veces mayor que en el modelo *SIR* del capítulo 2. Este efecto se debe a que, al perder la inmunidad, los individuos pueden contraer varias veces la enfermedad durante su vida.

En la figura 4.2 A se observa el comportamiento del valor estacionario de la fracción de infectados en el estado estacionario i^* como función del contacto infectivo β para distintos valores de la eficacia de la vacunación p . La fracción de infectados del estado estacionario aumenta al aumentar el contacto infectivo. También aumenta al disminuir la eficacia de la vacunación. Se observa una función homográfica respecto al contacto infectivo en la cual la asíntota horizontal (valor estacionario de la fracción de infectados) depende del valor de la eficacia de la vacunación según la ecuación $i^*_{(\beta \rightarrow \infty)} = \frac{\mu - \mu p + \sigma}{\mu + \sigma + \gamma}$.

En la figura 4.2 B se observa el valor estacionario de infectados i^* como función de la eficacia de la vacunación para distintos valores del tiempo de recuperación t_{rec} . La fracción de infectados del estado estacionario disminuye linealmente con el aumento de la eficacia de la vacunación p . La pendiente de esa función y la ordenada al origen aumentan al aumentar el tiempo de recuperación ya que los infectados están un tiempo mayor en el compartimento i y el número de infecciones aumenta. Se observa una débil dependencia con la eficacia de la vacunación.

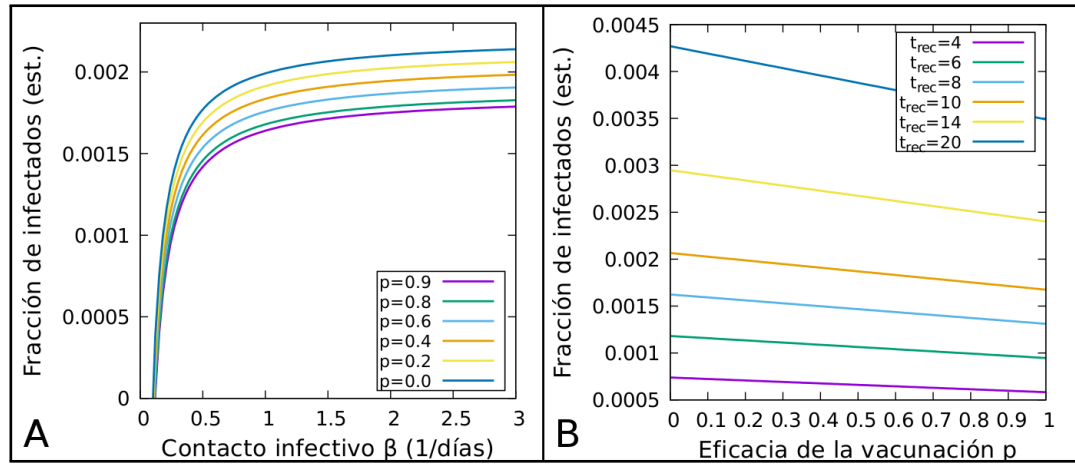


Figura 4.2: A - Fracción de infectados en el estado estacionario i^* en función del contacto infeccioso β para distintos valores de la eficacia de la vacunación p . B - Fracción de infectados en el estado estacionario i^* como función de la eficacia de la vacunación p para distintos valores del tiempo de recuperación t_{rec} . La fracción de infectados disminuye linealmente con la eficacia de la vacunación.

Cuando la fracción de individuos vacunados de manera efectiva es nula $p = 0$, es decir sin considerar la vacunación pero si la pérdida de inmunidad se obtiene una número de infectados que puede compararse con el caso del modelo SIR (ec. 4.10)

$$\frac{i_{SIRS}^*}{i_{SIR}^*} = \frac{(\sigma + \mu)(\gamma + \mu)}{\mu(\gamma + \mu + \sigma)} = 1 + \frac{\sigma\gamma}{\mu(\gamma + \mu + \sigma)} \simeq 1 + \frac{\sigma}{\mu} \simeq 8. \quad (4.11)$$

El nuevo valor de la incidencia depende de la fracción entre la tasa de pérdida de inmunidad y la de muerte ya que determina cual es el número medio de veces que un sujeto puede infectarse durante su vida, en este caso ese valor es del orden de ocho.

En la figura 4.3 A se observa la dependencia de la fracción de infectados como función del tiempo de pérdida de inmunidad t_{inmu} para distintos valores del tiempo de recuperación t_{rec} sin considerar la vacunación. A medida que el tiempo de inmunidad crece la fracción de infectados disminuye en forma inversamente proporcional. La asíntota horizontal a la cual se acerca es el valor estacionario del caso SIR anteriormente estudiado $i_{(t_{inmu} \rightarrow \infty)}^* = \frac{\mu}{\beta} + \frac{\mu}{\gamma + \mu}$ que es equivalente a tomar la tasa $\sigma = 0$.

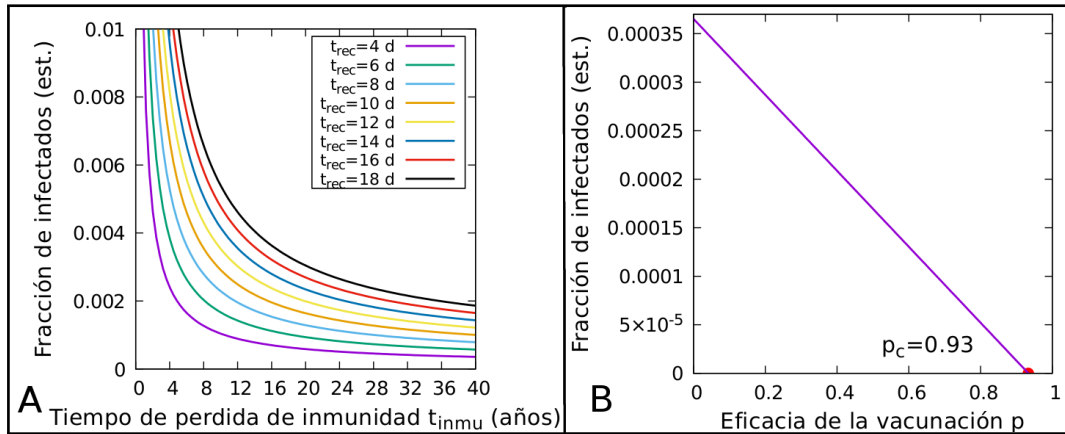


Figura 4.3: A - Fracción de infectados en el estado estacionario como función del tiempo medio de inmunidad t_{inmu} tomando la eficacia de la vacunación $p = 0$. Las distintas curvas corresponden a distintos valores para el tiempo de recuperación t_{rec} . B - Valor estacionario de infectados en modelo *SIR* con vacunación como función de la eficacia de la vacunación p . Al aumentar la eficacia la fracción de infectados disminuye hasta alcanzar el cero para un valor crítico $p_c = 0,93$.

En el caso de tomar la tasa de pérdida de inmunidad igual a cero $\sigma = 0$ se obtienen los valores estacionarios que se observan en las siguientes ecuaciones

$$s^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta}, \quad (4.12)$$

$$i^* = -\frac{\mu}{\beta} + \frac{\mu(1-p)}{\gamma + \mu}. \quad (4.13)$$

Los valores estacionarios de los individuos infectados dependen linealmente de p como se observa en la figura 4.3 B. El valor estacionario de los individuos susceptibles no varía con la vacunación respecto del calculado en el modelo *SIR*. La fracción de infectados disminuye linealmente con la vacunación hasta llegar a 0 para un valor $p_c = 1 - \frac{\gamma + \mu}{\beta} = 0,933$, para este valor la epidemia sería totalmente erradicada.

Este enfoque fue utilizado por Anderson (1992) para estimar la eficacia de la vacunación necesaria para erradicar distintas enfermedades en un modelo *SEIR* (tabla 4.1) [8]. Es notable muchos casos en los que la vacunación superó estos valores la enfermedad fue erradicada, como es el caso de la viruela [86].

| Enfermedad infecciosa | Eficacia crítica p_c |
|-----------------------|------------------------|
| Malaria | 99 % |
| Sarampión | 90-95 % |
| Pertussis | 90-95 % |
| Eritema infeccioso | 90-95 % |
| Varicela | 85-90 % |
| Paperas | 85-90 % |
| Rubéola | 82-87 % |
| Poliomielitis | 82-87 % |
| Difteria | 82-87 % |
| Escarlatina | 82-87 % |
| Viruela | 70-80 % |

Tabla 4.1: Enfermedades infecciosas y valor crítico de la eficacia p_c suficiente para erradicarlas según un modelo *SEIR* [8].

4.2.2. Incidencia y número reproductivo básico R_0

La incidencia del estado estacionario en el modelo *SIRS* se obtiene mediante la ecuación

$$Inc^* = \beta i^* s^* N = \frac{(\gamma + \mu)(-\gamma + \mu)(\mu + \sigma) + \beta(\mu - \mu p + \sigma)}{\beta(\gamma + \mu + \sigma)} N. \quad (4.14)$$

Considerando la vacunación con una eficacia $p = 0,9$, la pérdida de inmunidad $t_{inmu} = \frac{1}{\sigma} = 10$ años y los parámetros antes mencionados, para una población de $N = 100000$ individuos el modelo prevé una incidencia de $Inc^* \simeq 26$ casos nuevos por día, lo que equivale a un total de 9490 casos nuevos de enfermedad por año.

En la figura 4.4 se observa la incidencia como función de la vacunación p para un valor de pérdida de inmunidad de $\sigma = 1/10$ años y se compara con la incidencia obtenida al considerar que no hay pérdida de inmunidad. Si bien el comportamiento de la incidencia con respecto a la variable p sigue siendo lineal su valor aumenta alrededor de ocho veces al igual que la fracción de infectados.

En el modelo que no considera la pérdida de inmunidad, la incidencia en el estado estacionario depende linealmente de la vacunación, su funcionalidad puede despejarse de la ecuación

$$Inc = \beta i^* s^* 100000 = \mu(p_c - p) 100000, \quad (4.15)$$

donde $p_c = (1 - s^*)$ es el valor de vacunación para el cual se reduce la incidencia a cero y μp_c es el valor de incidencia del modelo *SIR* sin vacunación. A partir de esta ecuación puede determinarse un valor crítico para la eficacia p_c para el cual la incidencia llega al valor nulo como se observa en la figura 4.4.

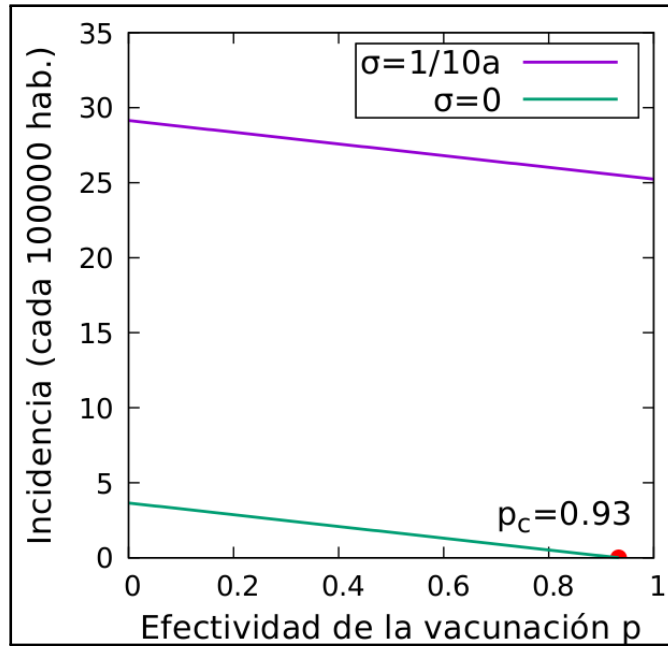


Figura 4.4: En esta figura se compara la incidencia en el caso del modelo *SIRS* con vacunación y sin pérdida de inmunidad ($\sigma = 0$) con el modelo *SIRS* con pérdida de inmunidad ($\sigma = \frac{1}{10} \frac{1}{a}$). Ambas funciones tienen una dependencia similar con la eficacia de la vacunación p aunque en el caso de considerar la pérdida de la inmunidad la incidencia resulta alrededor de 8 veces mayor. El valor de eficacia p_c representa el valor crítico para el cual la incidencia de la enfermedad es nula.

El valor R_0 es igual que en el caso del modelo *SIR* ya que la fracción de susceptibles del estado estacionario es la misma

$$R_0 = \frac{1}{s^*} = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \approx 1,5. \quad (4.16)$$

4.2.3. Análisis de estabilidad lineal

A continuación se realiza el análisis de estabilidad lineal en el caso del modelo *SIRS*. Partiendo del sistema de ecuación 4.4-4.5 se calculó la matriz Jacobiana para este sistema

$$J = \begin{pmatrix} -\beta i - \mu - \sigma & -\beta s - \sigma \\ \beta i & \beta s - \gamma - \mu \end{pmatrix}, \quad (4.17)$$

al evaluarla en el punto de equilibrio (ecs. 4.12-4.13) se obtiene

$$J^* = \begin{pmatrix} \frac{-\sigma(\mu+\sigma)+\beta(\mu-\mu p+\sigma)}{\gamma+\mu+\sigma} & -(\gamma + \mu + \sigma) \\ \frac{-(\gamma+\mu)(\mu+\sigma)+\beta(\mu-\mu p+\sigma)}{\gamma+\mu+\sigma} & 0 \end{pmatrix} \quad (4.18)$$

de donde se obtiene la ecuación característica mediante la cual se calculan los autovalores $\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\omega_0$,

$$\alpha = \frac{1}{2}\tau, \quad (4.19)$$

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{1}{4}\tau^2 - \Delta}, \quad (4.20)$$

$$\tau = -\frac{\sigma(\mu + \sigma) + \beta(\mu - p\mu + \sigma)}{(\gamma + \mu + \sigma)}, \quad (4.21)$$

$$\Delta = (\gamma + \mu)(\mu + \sigma) + \beta(\mu - \mu p + \sigma). \quad (4.22)$$

Al igual que en el capítulo 2 se puede realizar un esquema en el cual se identifican espacios de los parámetros en los cuales la dinámica es diferente estudiando la naturaleza de los autovalores. En la figura 4.5 las curvas separan la región de los parámetros en la que el punto de equilibrio del sistema se comporta como un foco estable o como un nodo estable.

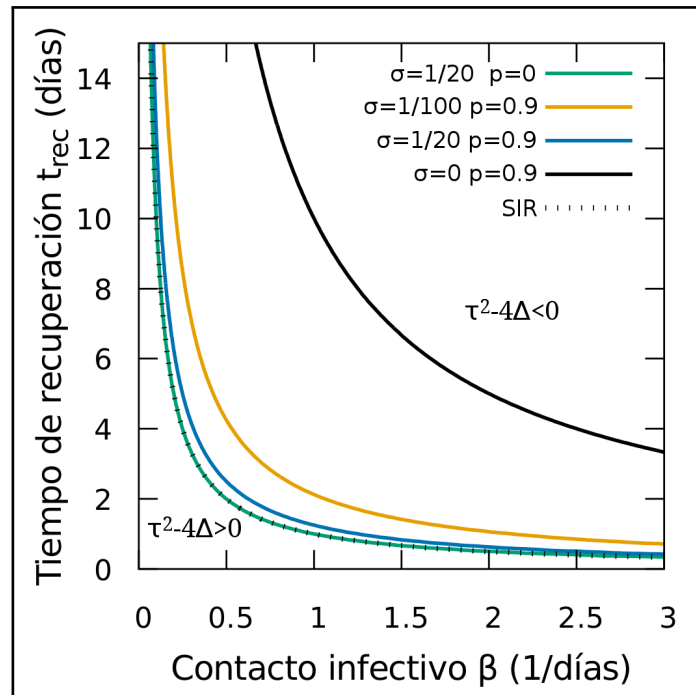


Figura 4.5: Esquema de la dinámica del modelo $SIRS$ como función de los parámetros. La curva $\tau^2 = 4\Delta$ define los sectores del espacio de parámetros en los que se identifican dinámicas distintas. Por encima de esta curva se obtienen autovalores con parte real negativa y parte imaginaria distinta de cero, en la dinámica se observan focos estables a los cuales convergen las variables luego de oscilar. Por debajo de la curva se obtienen nodos estables por lo que no se observan oscilaciones y la epidemia se extingue. La línea punteada representa la curva separatriz en el modelo SIR del capítulo anterior.

En cada curva se utiliza un valor distinto para la tasa de pérdida de inmunidad σ . Se observa en línea punteada la curva separatriz en el modelo *SIR*. En todos los casos por debajo de la curva separatriz la epidemia se extingue ya que la fracción de infectados en el estado estacionario es menor a cero.

Al agregar la vacunación se observa que se extiende el espacio de parámetros donde la epidemia se extingue, lo cual indica que es más factible la erradicación de la enfermedad. Al considerar que la eficacia de la vacunación es nula ($p = 0$) y un tiempo de inmunidad de $t_{inmu} = 20$ años se obtiene una curva similar a la obtenida en el modelo *SIR*.

En el caso de considerar el modelo sin inmunidad las expresiones de los autovalores son más sencillas y pueden calcularse mediante la ecuación

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\beta\mu(1-p)}{2(\gamma+\mu)} \pm \sqrt{\frac{(1-p)^2}{4} \left(\frac{\beta\mu}{\gamma+\mu}\right)^2 + \mu(\mu+\gamma) - \beta\mu(1-p)}. \quad (4.23)$$

Al igual que en los casos anteriores se obtienen dos autovalores imaginarios $\lambda_{1,2}$ con parte real negativa, por lo que se puede describir al punto fijo como un foco estable. Haciendo las aproximaciones $\mu \ll \gamma \ll \beta$ y $\mu\beta \ll \gamma$, los autovalores pueden aproximarse por

$$\lambda_{1,2} = -\frac{\beta\mu(1-p)}{2\gamma} \pm i\sqrt{\beta\mu(1-p)}. \quad (4.24)$$

La parte imaginaria, que determina la frecuencia de oscilación del sistema depende de la eficacia de la vacunación. En la figura 4.6 se observa la fracción de infectados como función del tiempo para tres valores distintos de la eficacia de la vacunación p . El periodo de los picos de reemergencia es mayor para valores mayores de la eficacia p .

En la figura 4.6 B se observa el comportamiento del periodo cerca del equilibrio como función de la vacunación. La función exacta se refiere a la raíz de la ecuación 4.23 y la aproximación a la parte imaginaria de la ecuación 4.24. Para los parámetros utilizados la aproximación resulta muy similar a la función exacta. Para el conjunto de parámetros y el rango de las variables utilizado en la figura anterior ambas funciones son prácticamente idénticas por lo que es posible utilizar la aproximación como una expresión que describe el comportamiento de la frecuencia interepidémica como función de la eficacia de la vacunación.

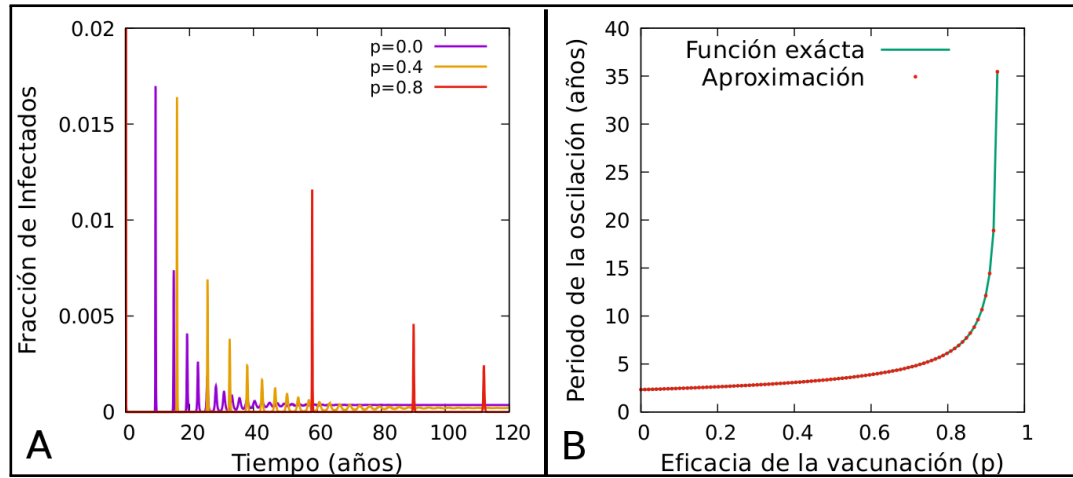


Figura 4.6: A - Fracción de individuos infectados en modelo *SIR* con vacunación como función del tiempo para tres valores de la eficacia de la vacunación $p = (0; 0,4; 0,8)$. Al aumentar el valor de la eficacia de la vacunación se observa una disminución de la frecuencia con la que se observan reemergencias de la enfermedad. B - Periodo de oscilación de las variables del sistema cerca del punto de equilibrio para distintos valores de la eficacia de la vacunación p . La curva en línea magenta representa la función exacta y los puntos la aproximación realizada en la ecuación 4.24 para obtener la frecuencia de oscilación del sistema en la cercanía del punto fijo.

4.3. Implementación estocástica

En esta sección utilizamos el método LNA para realizar el estudio de las fluctuaciones poblacionales en el modelo *SIRS* con vacunación y pérdida de inmunidad. A partir del modelo descrito en la sección 4.1 se realizó una implementación estocástica.

En la implementación estocástica se tuvieron en cuenta las transiciones, y sus probabilidades, que se observan en la tabla 4.2. El parámetro p representa la tasa de inmunidad efectiva adquirida por vacunación. Esta implementación converge a la solución del problema determinista al realizar el promedio de un número de simulación suficientemente grande. Para que el resultado de las simulaciones sea numéricamente correcto la probabilidad de ocurrencia de dos procesos del mismo tipo en un paso temporal Δt tiene que ser menor a uno.

| Proceso | Transición | Probabilidad |
|------------------------------------|---|--------------|
| Infección | $(S, I, R) \rightarrow (S - 1, I + 1, R)$ | $\beta SI/N$ |
| Recuperación | $(S, I, R) \rightarrow (S, I - 1, R + 1)$ | γI |
| Pérdida de inmunidad | $(S, I, R) \rightarrow (S + 1, I, R - 1)$ | σR |
| Muerte S | $(S, I, R) \rightarrow (S - 1, I, R)$ | μS |
| Muerte I | $(S, I, R) \rightarrow (S, I - 1, R)$ | μI |
| Muerte R | $(S, I, R) \rightarrow (S, I, R - 1)$ | μR |
| Nacimiento con vacunación efectiva | $(S, I, R) \rightarrow (S, I, R + 1)$ | μp |
| Nacimiento sin vacunación efectiva | $(S, I, R) \rightarrow (S + 1, I, R)$ | $\mu(1 - p)$ |

Tabla 4.2: Procesos, transiciones y probabilidades entre los distintos compartimentos infectológicos en el modelo SIRS con vacunación.

Teniendo en cuenta estas transiciones puede escribirse la ecuación maestra para la función densidad de probabilidad de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \frac{dP(S, I, R, t)}{dt} = & (\mathbf{E}_S^{+1} \mathbf{E}_I^{-1} - 1) \beta SI/N P(S, I, R, t) + \\ & (\mathbf{E}_I^{+1} \mathbf{E}_R^{-1} - 1) \gamma I P(S, I, R, t) + (\mathbf{E}_R^{+1} \mathbf{E}_S^{-1} - 1) \sigma R P(S, I, R, t) + \\ & (\mathbf{E}_S^{+1} - 1) \mu S P(S, I, R, t) + (\mathbf{E}_I^{+1} - 1) \mu I P(S, I, R, t) + \\ & (\mathbf{E}_R^{+1} - 1) \mu R P(S, I, R, t) + (\mathbf{E}_R^{+1} - 1) \mu p P(S, I, R, t) + \\ & (\mathbf{E}_S^{+1} - 1) \mu(1 - p) P(S, I, R, t). \quad (4.25) \end{aligned}$$

En el la tabla 4.3 se calcularon los valores promedios de las variables y su desviación cuadrática media realizando la estadística de las 10 simulaciones. Se utilizaron las siguientes parámetros: $t_{rec} = 8$ días, $p = 0,8$, $\beta = 1,5 \frac{1}{a}$, $\sigma = 1/10 \frac{1}{a}$ y $\mu = 1/75 \frac{1}{a}$.

| Estado epid | Fracción de individuos | Desviación cuadrática media |
|-------------|------------------------|-----------------------------|
| S | $670 \cdot 10^{-3}$ | $3 \cdot 10^{-3}$ |
| I | $20 \cdot 10^{-4}$ | $6 \cdot 10^{-4}$ |
| R | $931 \cdot 10^{-3}$ | $3 \cdot 10^{-3}$ |

Tabla 4.3: Valores medios y desviación cuadrática media de la cantidad de individuos en cada compartimento infectivo. Cada valor surge del promedio realizado en 10 simulaciones del modelo SIRS con vacunación para un mismo conjunto de parámetros.

La desviación cuadrática media se debe a las fluctuaciones poblacionales respecto de los valores medios y son proporcionales a la raíz del número de individuos (\sqrt{N}). La constante de proporción para este modelo en el caso de los individuos infectados es de $a_i = 0,24$, para los susceptibles $a_s = 1,54$ y para los recuperados

$a_r = 1,52$. Las características de estas fluctuaciones en función de los parámetros del modelo serán estudiadas a continuación en la sección 4.3.1 mediante la aproximación LNA.

En la figura 4.7 A se observa el número de infectados como función del tiempo para la implementación estocástica (línea roja) y la determinista (línea violeta) utilizando los parámetros $t_{rec} = 8$ días, $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$ y $p = 0,8$. En el caso estocástico se observan fluctuaciones respecto al valor medio.

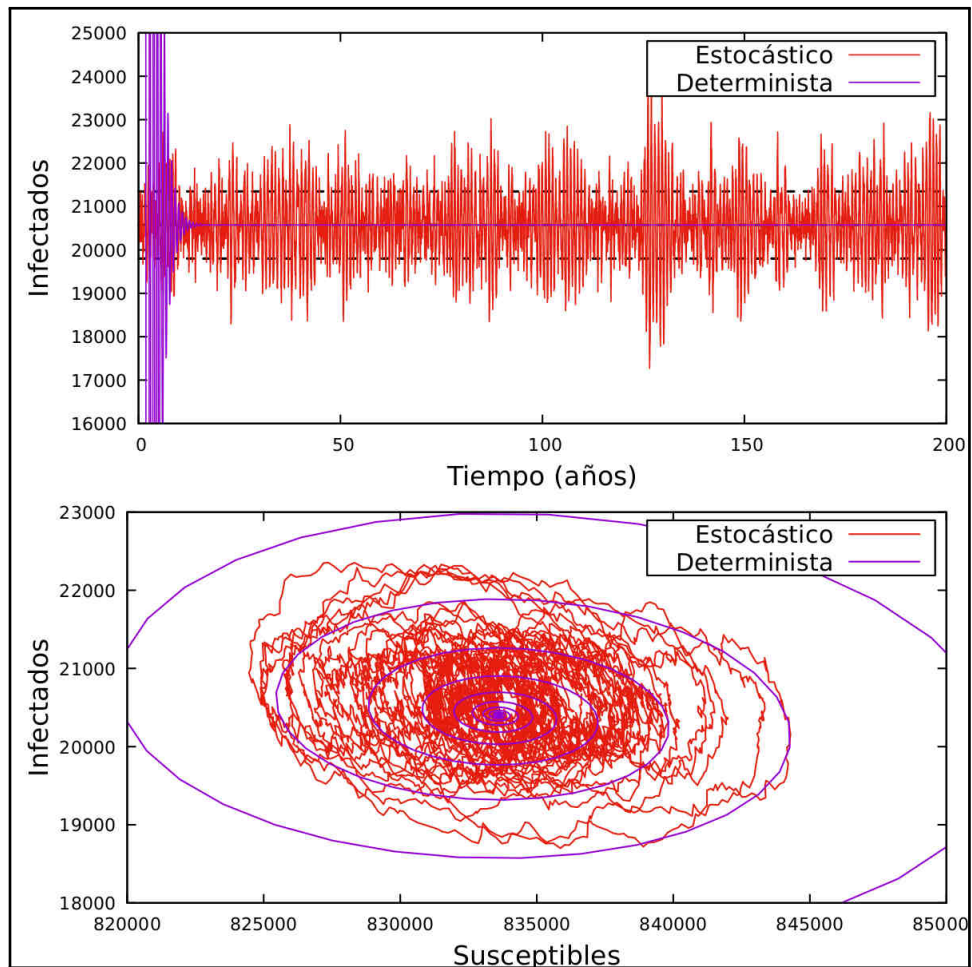


Figura 4.7: A - Número de infectados como función del tiempo. Simulación del modelo epidemiológico *SIRS* con vacunación y pérdida de inmunidad obtenidos mediante la implementación estocástica (línea roja) y la determinista (línea violeta). Las líneas punteadas representan la desviación cuadrática media. B - Retrato de fases (S-I) en el modelo *SIRS* con vacunación para las implementaciones determinista (línea violeta) y estocástica (línea roja).

En la figura 4.7 B se observa el retrato de fases con un punto fijo que puede caracterizarse como un foco estable. En la implementación determinista las variables convergen en forma oscilatoria al punto fijo. Las simulaciones estocásticas

muestran fluctuaciones respecto a los valores de equilibrio.

Al ampliar una de las zonas de este comportamiento (Fig. 4.8) podemos observar que las fluctuaciones poseen, como en el caso anterior, una frecuencia característica que se asemeja a la que se observa en la implementación determinista cerca del equilibrio.

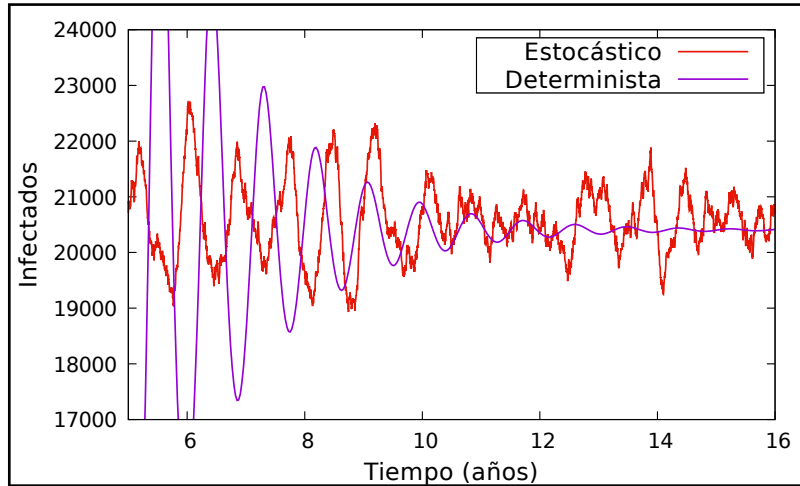


Figura 4.8: Implementación estocástica y determinista del modelo *SIRS*. Se observa que las fluctuaciones poblacionales en la implementación estocástica tienen una frecuencia característica de oscilación similar a la frecuencia de oscilación de las variables en la implementación determinista cerca del equilibrio.

A continuación se analizarán las características de las fluctuaciones poblacionales en función de los parámetros del modelo mediante el método de aproximación lineal del ruido (LNA).

4.3.1. Análisis de las fluctuaciones poblacionales

Para realizar la aproximación lineal del ruido en el modelo *SIRS* se introducen las matrices

$$f = ((1 - p)\mu, \mu s, \beta si, \sigma, \sigma s, \sigma i, \gamma i, \mu i), \quad (4.26)$$

$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & 1 & -1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & -1 & -1 \end{pmatrix}. \quad (4.27)$$

La matriz Jacobiana fue calculada anteriormente en la ecuación 4.17 y evaluada en el punto fijo (ec. 4.18). La matriz difusión puede calcularse según la expresión

3.31 obteniendo en este caso

$$D = \begin{pmatrix} 2(\mu - \mu p + \sigma) & \frac{(\gamma + \mu)(\beta\mu(-1+p) - \beta\sigma + (\gamma + \mu)(\mu + \sigma))}{\beta(\gamma + \mu + \sigma)} \\ \frac{(\gamma + \mu)(\beta\mu(-1+p) - \beta\sigma + (\gamma + \mu)(\mu + \sigma))}{\beta(\gamma + \mu + \sigma)} & \frac{2(\gamma + \mu)(-(\gamma + \mu)(\mu + \sigma) + \beta(\mu - \mu p + \sigma))}{\beta(\gamma + \mu + \sigma)} \end{pmatrix}. \quad (4.28)$$

Con estas matrices y mediante las ecuaciones 3.44 y los términos 4.19-4.22 se calculó el espectro de frecuencias utilizando el método LNA obteniendo las siguientes expresiones

$$S_S(w) = \frac{2(\sigma - \mu(1 - p))(\gamma + \mu + \sigma)^2 \omega^2}{[(w^2 - \Delta)^2 + \tau^2 w^2]}, \quad (4.29)$$

$$S_I(w) = \frac{-2(\gamma + \mu)(\beta\mu(p-1) - \beta\sigma + (\gamma + \mu)(\mu + \sigma))((\sigma(\mu + \sigma) + \beta(\mu - \mu p + \sigma))^2 + (\gamma + \mu + \sigma)^2 \omega^2)}{[(w^2 - \Delta)^2 + \tau^2 w^2]}. \quad (4.30)$$

En este caso la expresión analítica del espectro de frecuencias de las fluctuaciones como función de los parámetros es muy compleja pero sigue siendo posible calcularla computacionalmente. Por otro lado también se realizaron simulaciones estocásticas con el fin de observar la congruencia entre la aproximación LNA y el espectro de frecuencias obtenido de las simulaciones (Figura 4.9).

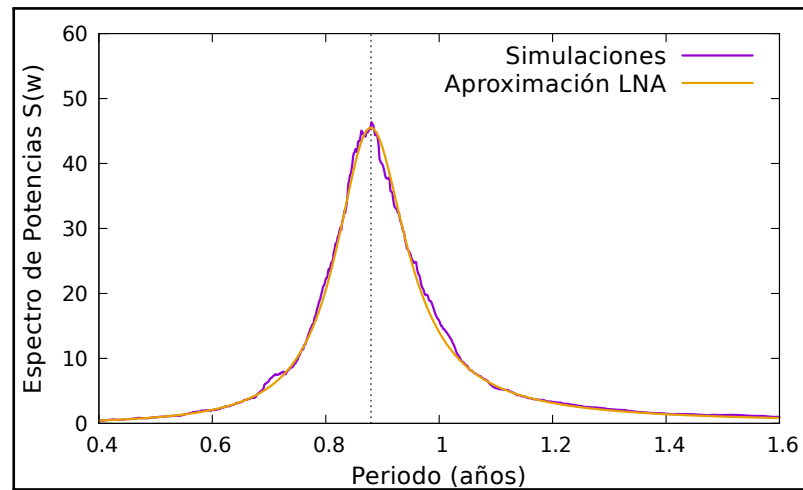


Figura 4.9: Espectro de frecuencias promediado para 10 simulaciones estocásticas (violeta) y aproximación lineal LNA (naranja) en un modelo *SIRS* con vacunación. Los parámetros utilizados son $p = 0,8$; $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$ y $t_{rec} = 8$ días. En línea punteada se observa el valor de la frecuencia característica de oscilación de las fluctuaciones calculada mediante la aproximación LNA.

El periodo con mayor contribución en el espectro de potencias para el conjunto de parámetros utilizados en este caso es de $\tau = 0,88$ años.

Mediante la aproximación LNA se calcularon la frecuencia característica, su amplitud y factor de calidad Q_{90} como función de los parámetros del modelo.

En la figura 4.10 A se observa el periodo interepidémico característico de las fluctuaciones poblacionales como función del contacto infeccioso β y del tiempo de recuperación t_{rec} . Se tomó el valor $p = 0,9$ para la eficacia de la vacunación.

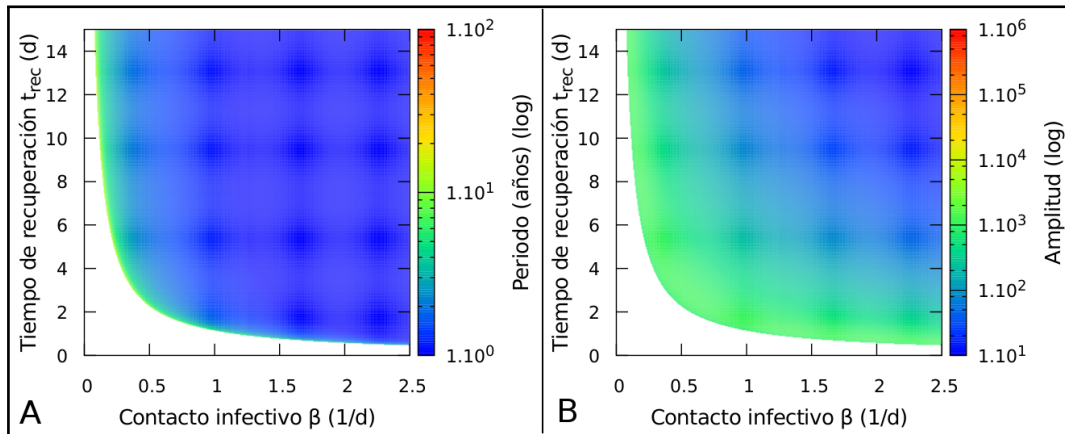


Figura 4.10: A - Periodo característico de las fluctuaciones estocásticas como función de los parámetros del modelo SIRS utilizando la aproximación LNA. B - Contribución de la frecuencia característica al espectro de frecuencias de las fluctuaciones estocásticas como función de los parámetros. Se observa una curva que separa dos regiones del espacio en donde la dinámica es diferente al igual que en el caso del modelo SIR. Por debajo de la curva la epidemia se extingue.

Al igual que en el capítulo anterior (Fig. 3.7) se observa una curva separatriz que divide el espacio en el cual la dinámica realiza fluctuaciones con una frecuencia definida de una región en la cual la epidemia se extingue. Al acercarse a la curva las fluctuaciones tienen un periodo mayor.

La contribución al espectro de frecuencias de la frecuencia característica también aumenta al acercarse a la curva separatriz (Fig. 4.10 B) por lo que en esa región se observará una dinámica con una frecuencia mejor definida.

En la figura 4.11 se observa el factor de calidad de las fluctuaciones estocásticas. Para valores cercanos y por encima de la curva separatriz se observan fluctuaciones de gran amplitud y el factor de calidad aumenta.

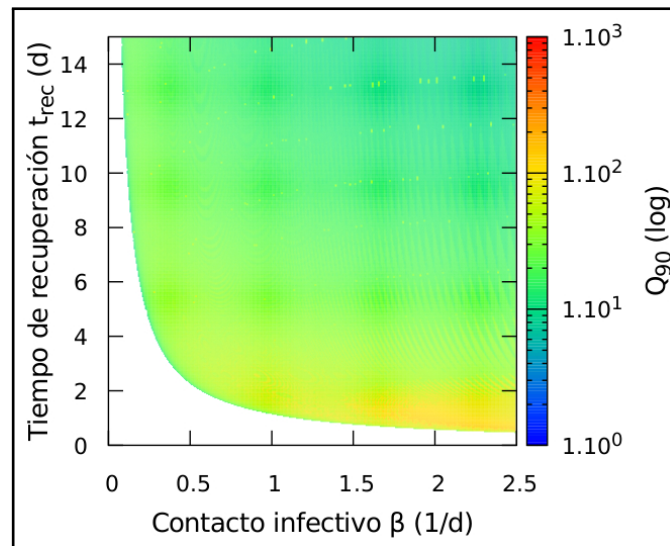


Figura 4.11: Calidad de la oscilación Q_{90} como función de los parámetros del modelo *SIRS* en escala logarítmica.

El efecto de la pérdida de inmunidad t_{inmu} y la eficacia de la vacunación p en las fluctuaciones se estudió considerando unicamente la variación de estos parámetros. En la figura 4.12 A se observa el periodo característico de las fluctuaciones estocásticas en función de estos parámetros.

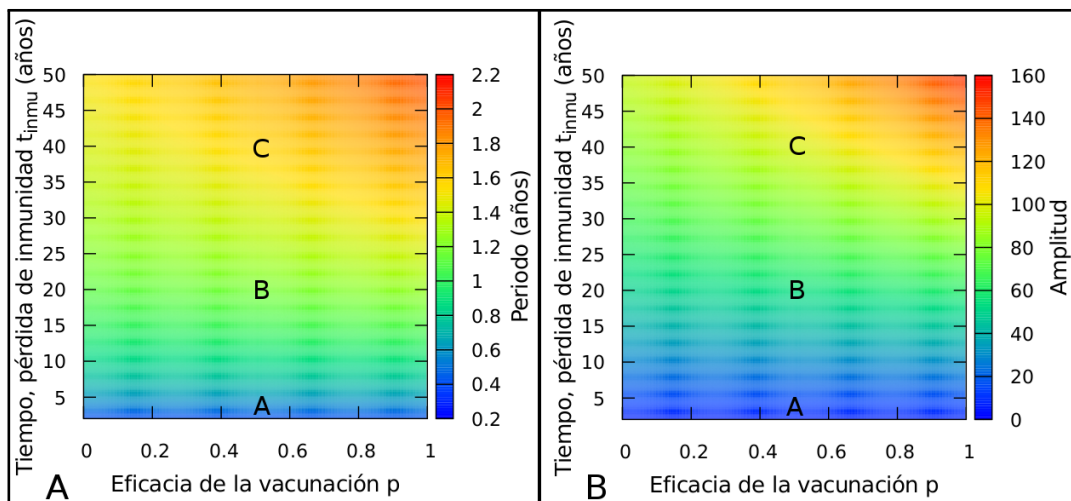


Figura 4.12: A - Periodo característico de las fluctuaciones como función de los parámetros tiempo medio de pérdida de inmunidad t_{inmu} y efectividad de la vacunación p en el modelo *SIRS*. Se tomaron los valores de $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$ y $t_{rec} = 10$ días. Los puntos A, B y C corresponden a valores del tiempo de pérdida de inmunidad de $t_{inmu} = 2, 20$ y 40 años respectivamente. B - Amplitud de la frecuencia característica de las fluctuaciones estocásticas como función de los parámetros.

Las letras A, B y C representan la elección de un conjunto de parámetros. Se observa que a medida que el tiempo de inmunidad aumenta el periodo crece. También crece en menor medida al aumentar la eficacia de la vacunación para valores altos del tiempo de inmunidad t_{inmu} .

En la figura 4.12 B se observa la amplitud del periodo característico como función de los parámetros mencionados. Al aumentar el tiempo medio de inmunidad el periodo interepidémico característico de las fluctuaciones poblacionales aumenta. En este caso se observa que la dependencia con la eficacia de la vacunación p se hace mayor para valores grandes del tiempo medio de pérdida de inmunidad t_{inmu} . Esto tiene sentido ya que el tiempo medio de inmunidad conferido por vacunación en relación con el tiempo medio de vida t_{vida} es mayor y su efecto crece.

En la figura 4.13 A se observan los espectros de Fourier calculados mediante la aproximación LNA para los valores del tiempo de pérdida de inmunidad t_{inmu} definidos por las letras A, B y C en la figura 4.12.

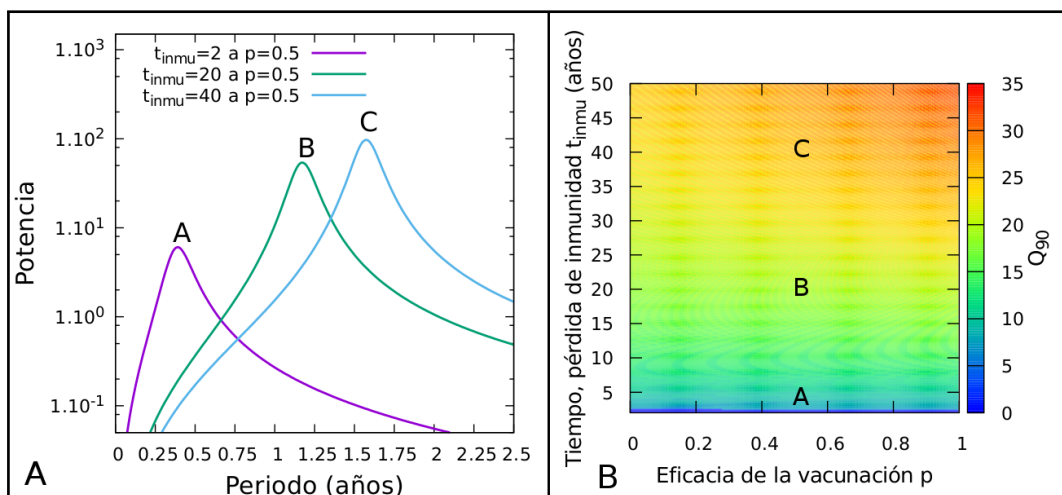


Figura 4.13: A - Espectro de Fourier de las fluctuaciones estocásticas en el modelo *SIRS* para distintos valores del tiempo medio de pérdida de inmunidad t_{inmu} . Las curvas A, B y C corresponden a los valores $t_{inmu} = 2, 20$ y 40 años respectivamente. Se utilizó una eficacia de $p = 0,5$ para la vacunación. B - Calidad de la oscilación Q_{90} como función de los parámetros del modelo *SIRS* en escala logarítmica.

En la figura 4.13 B se observa el factor de calidad de las fluctuaciones estocásticas. Este aumenta al aumentar el valor del tiempo medio de inmunidad t_{inmu} , no se observa una gran variación con respecto a la variación en la eficacia de la vacunación p .

En la figura 4.14 se observa el número de infectados como función del tiempo para los conjuntos de parámetros A, B y C.

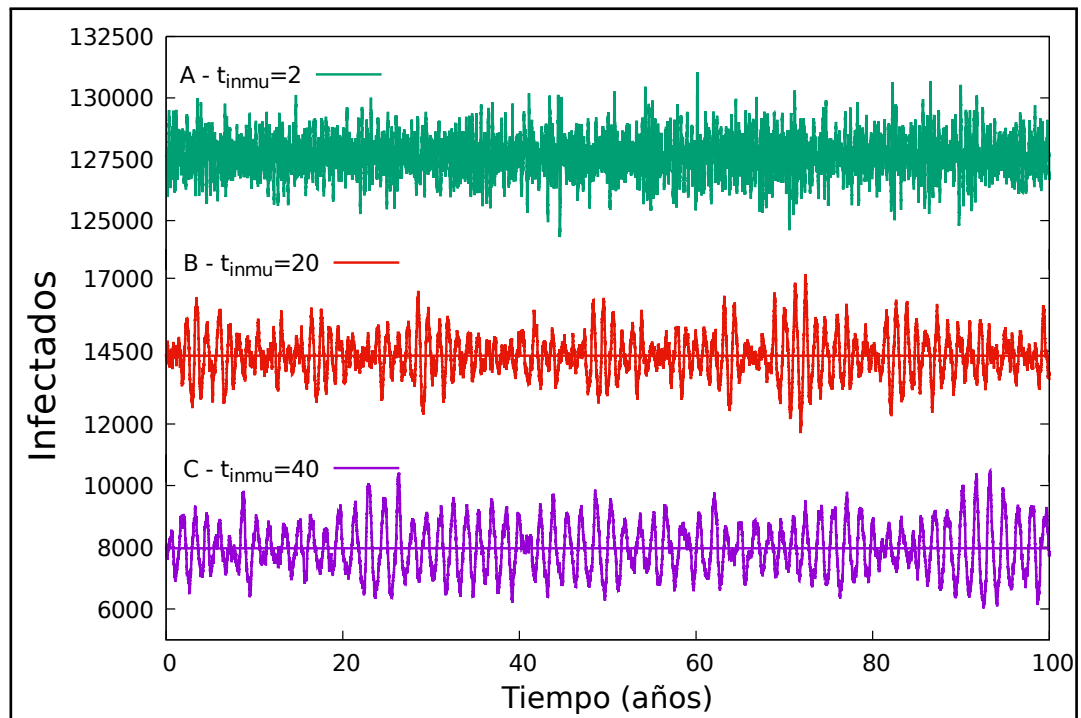


Figura 4.14: Serie temporal de infectados para las simulaciones estocásticas del modelo *SIRS* con los parámetros de los casos A, B y C antes descritos.

Las simulaciones permiten visualizar las características de las fluctuaciones estocásticas. En estas figuras se observa que al aumentar el tiempo de inmunidad el periodo característico de las fluctuaciones poblacionales crece y su contribución en el espectro se hace mayor.

A continuación se realiza este estudio en el caso de no considerar vacunación en el modelo, es decir que se toma el valor $p = 0$ para la eficacia de la vacunación. En la figura 4.15 A se observa el periodo interepidémico característico de las fluctuaciones poblacionales estocásticas como función del contacto infectivo β y del tiempo de recuperación t_{rec} . En este caso se observa un comportamiento similar al del modelo *SIR* con mayores periodos y amplitudes. Nuevamente se observa una curva separatriz que caracteriza el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales dada por la curva $\sigma = \frac{1}{20} \frac{1}{a} p = 0$ de la figura 4.1. Al acercarse a la curva las fluctuaciones tienen una mayor contribución en el espectro de frecuencias y su periodo es mayor. Por debajo de la curva separatriz la epidemia se extingue.

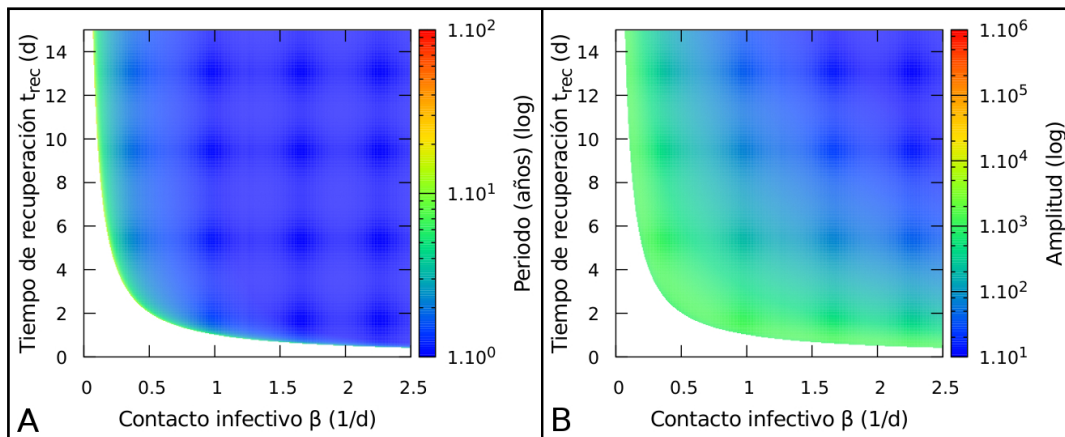


Figura 4.15: A - Periodo característico de las fluctuaciones estocásticas calculado mediante la aproximación LNA como función de los parámetros β y t_{rec} del modelo *SIRS* sin vacunación. B - Contribución de la frecuencia característica de las fluctuaciones estocásticas al espectro de frecuencias como función de los parámetros del modelo.

En la figura 4.16 se observa el factor de calidad de las fluctuaciones estocásticas calculado mediante la aproximación LNA.

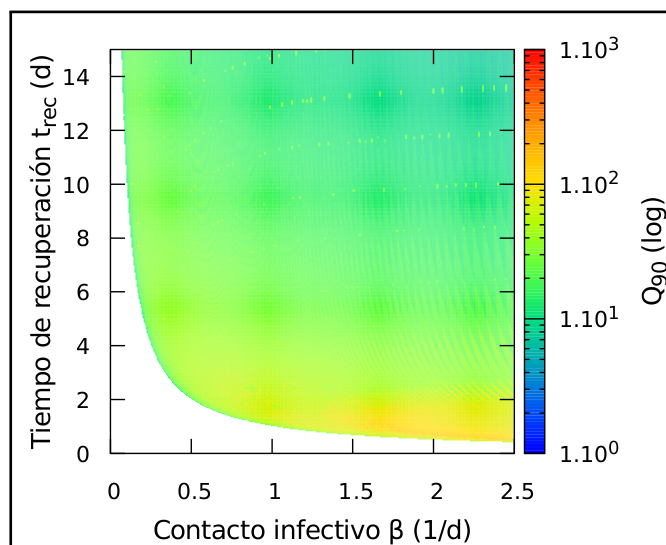


Figura 4.16: Factor de calidad de la oscilación Q_{90} como función de los parámetros del modelo *SIRS* sin vacunación ($p = 0$) en escala logarítmica.

Por último analizaremos el caso de considerar el modelo *SIRS* sin pérdida de inmunidad ($\sigma = 0$) y con vacunación. En la figura 4.17 se observa el espectro de frecuencias para distintos valores de la eficacia de la vacunación p . A medida que la vacunación se acerca al valor crítico de erradicación de la enfermedad la amplitud de las fluctuaciones crece. En esta figura vemos una mayor dependencia

del efecto de las fluctuaciones respecto a la eficacia de la vacunación. En el caso de utilizar una eficacia mayor a la crítica las fluctuaciones desaparecen (caso $\sigma = 0$ y $p = 0,98$).

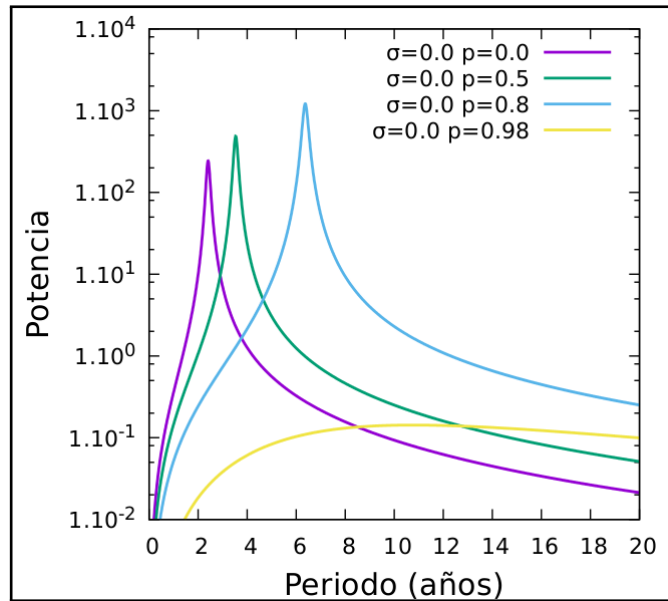


Figura 4.17: Espectro de frecuencias como función de los parámetros del modelo *SIRS* sin pérdida de inmunidad para distintos valores de la eficacia de la vacunación p .

En la figura 4.18 A se observa el periodo interepidémico característico de las fluctuaciones poblacionales estocásticas como función del contacto infeccioso β y del tiempo de recuperación t_{rec} en el modelo *SIRS* con vacunación tomando $p = 0,9$ y sin pérdida de inmunidad ($\sigma = 0$). En la figura 4.18 B se observa la contribución al espectro de frecuencias de la frecuencia característica de las fluctuaciones poblacionales calculada mediante la aproximación LNA.

En este caso se observa la curva separatriz definida en la figura 4.5 al considerar la naturaleza de los autovalores del sistema. El área en la cual se observan patrones de reemergencia periódicos se encuentran por encima de la curva separatriz. En este caso el contacto infeccioso β y el tiempo medio de recuperación t_{rec} deben ser mayores que en el caso del modelo *SIR* para obtener reemergencias periódicas, es decir la región de los parámetros en la cual la epidemia se extingue se extiende respecto a los resultados modelo *SIR* sin vacunación hacia valores más altos de los parámetros.

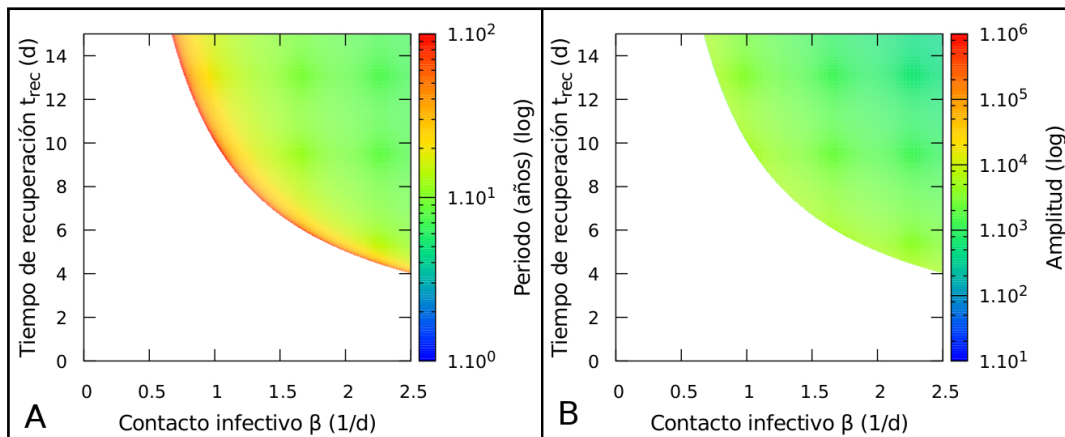


Figura 4.18: Periodo característico de las fluctuaciones estocásticas como función de los parámetros del modelo *SIRS* con vacunación ($p = 0,9$) sin considerar pérdida de inmunidad ($\sigma = 0$). B - Contribución de la frecuencia característica de las fluctuaciones estocásticas al espectro de frecuencias como función de los parámetros del modelo.

En la figura 4.19 se observa el factor de calidad de las fluctuaciones estocásticas. El comportamiento del sistema es similar al del modelo *SIR*. Se observa una zona en la cual el sistema no realiza oscilaciones y una zona en la cual las fluctuaciones estocásticas provocan reemergencias periódicas, ambas limitadas por la curva separatriz que separa el espacio de parámetros.

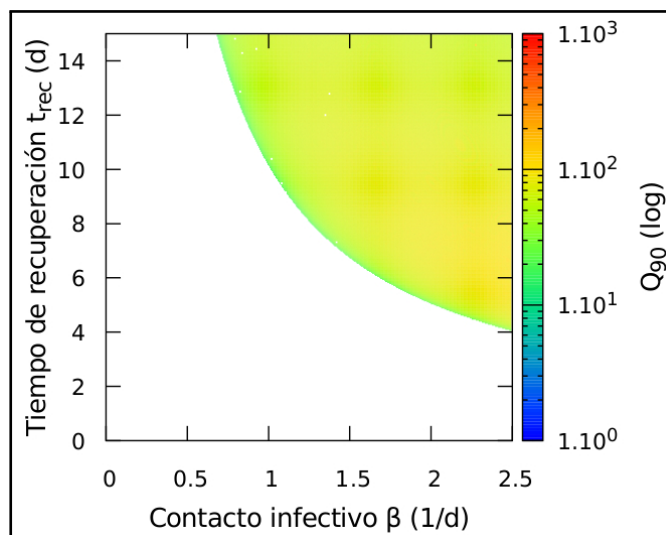


Figura 4.19: Calidad de la oscilación Q_{90} como función de los parámetros del modelo *SIRS* en escala logarítmica para un valor de la eficacia de la vacunación $p = 0,9$ sin considerar pérdida de inmunidad $\sigma = 0$.

Capítulo 5

Modelo $SIRV$

En este capítulo se analiza el modelo $SIRV$ basado en el modelo SIR agregando el compartimento de vacunados V . Este compartimento permite considerar la pérdida de inmunidad conferida por vacunación como un parámetro distinto que la conferida de manera natural, agregando realismo al modelo. En la sección 5.1 se introduce el modelo y sus parámetros. En la sección 5.2 se estudia la dinámica en la implementación determinista del modelo y el efecto de la introducción de este nuevo compartimento en función de los parámetros. En la sección 5.3 se realiza la implementación estocástica del modelo. Luego se introduce el desarrollo de la aproximación lineal del ruido para sistemas de más de dos variables y se estudian los efectos de los parámetros en las características de las fluctuaciones poblacionales utilizando esta aproximación.

5.1. Modelo $SIRV$

En la sección anterior se introdujo el modelo $SIRS$ que tiene en cuenta la pérdida de inmunidad suponiendo que los tiempos medios de pérdida de inmunidad conferidos por infección y por vacunación son iguales. Este supuesto es una aproximación que en algunos casos puede ser poco realista. Situaciones como ésta se observan en muchas enfermedades prevenibles. En general la tasa de pérdida de inmunidad en el tiempo es mayor en el caso de la inmunización vía vacunación que por la conferida por infección [126, 159, 164].

Para desarrollar un modelo que pueda dar cuenta de esta diferencia es necesario agregar un nuevo compartimento de vacunados V obteniendo el modelo $SIRV$. En este modelo los individuos al nacer pueden ser vacunados de manera efectiva conformando el compartimento V , en caso contrario los individuos nacen susceptibles y pueden ser infectados en contacto con otros individuos infectados con una tasa λ . En la figura 5.1 se puede observar un diagrama de este modelo.

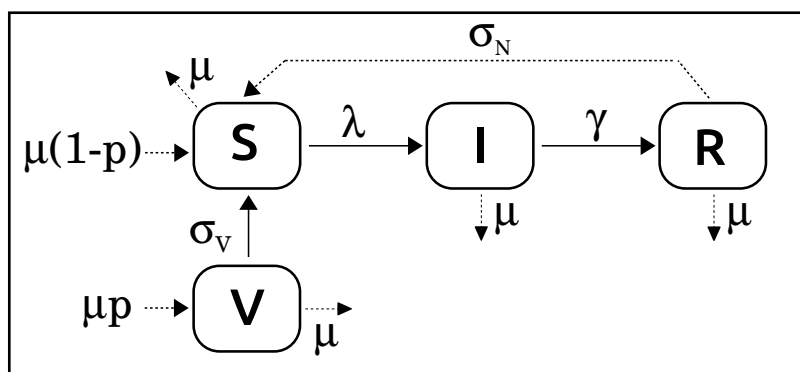


Figura 5.1: Esquema del modelo epidemiológico *SIRV*. El parámetro p representa la eficacia de la vacunación, la proporción de la población que al nacer es vacunada de manera efectiva es removida del compartimento de susceptibles S e integrada al de individuos vacunados V . Los sujetos pierden su inmunidad natural a una tasa σ_N y su inmunidad conferida por vacunación una tasa σ_V por unidad de tiempo.

Los individuos vacunados y recuperados no pueden ser infectados a menos que pierdan su inmunidad con el paso del tiempo. Al separar el compartimento de vacunados del de recuperados se puede estudiar la posibilidad de que la pérdida de inmunidad luego de la vacunación tenga un tiempo característico $t_V = \frac{1}{\sigma_V}$ diferente al de la pérdida de inmunidad conferida luego de la infección $t_N = \frac{1}{\sigma_N}$. En este estudio analizaremos casos diversos suponiendo que el tiempo medio de pérdida de inmunidad en ambos casos se encuentran en un intervalo entre $[0 - 10]$ años [87, 92, 140, 168]. Los otros procesos son los que se utilizaron en los modelos descritos anteriormente.

5.2. Implementación matemática determinista

El modelo descrito en la sección 5.1 puede ser implementado de forma determinista mediante el sistema de ecuaciones diferenciales acopladas 5.1-5.4. En este caso el modelo es más complejo que los previos dado que el sistema está representado matemáticamente por un sistema de 4 ecuaciones diferenciales acopladas.

$$\frac{dS}{dt} = \mu(1-p)N - \beta IS/N - \mu S + \sigma_N R + \sigma_V V, \quad (5.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS/N - \gamma I - \mu I, \quad (5.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \sigma_N R - \mu R, \quad (5.3)$$

$$\frac{dV}{dt} = p\mu N - \sigma_V V - \mu V. \quad (5.4)$$

El término μ es la tasa de nacimiento y muerte, y el factor p representa la tasa de vacunación efectiva por unidad de tiempo. La fracción $p\mu N$ representa al número de nacidos que son vacunados de manera efectiva y se suman al compartimento de vacunados, la fracción $(1-p)\mu N$ representa la fracción de individuos que no fueron vacunados o bien su vacunación no fue efectiva y son transferidos al compartimento de susceptibles. El término $\beta IS/N$ representa el número de individuos susceptibles que son infectados por unidad de tiempo siendo transferidos al compartimento de infectados. Los individuos infectados son removidos de este compartimento debido a su recuperación y sumados al de recuperados con una tasa γ . Tanto en el compartimento de vacunados como en el de recuperados los individuos pueden perder su inmunidad con el tiempo a una tasa $\sigma_V = \frac{1}{t_V}$ y $\sigma_N = \frac{1}{t_N}$ respectivamente, siendo transferidos nuevamente al compartimento de susceptibles. Independientemente de su estado epidemiológico todos los individuos mueren a una tasa $\mu = \frac{1}{t_{vida}}$ por unidad de tiempo.

Al igual que en los modelos tratados en los capítulos previos la población total de individuos N se conserva, de manera que se puede reducir la dimensionalidad del sistema. Para ello se divide a las ecuaciones 5.1-5.4 por N obteniendo las siguientes ecuaciones para las fracciones de población

$$\frac{ds}{dt} = \mu(1-p) - \beta is - \mu s + \sigma_N(1-i-s-v) + \sigma_N v, \quad (5.5)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta is - \gamma i - \mu i, \quad (5.6)$$

$$\frac{dv}{dt} = p\mu - \sigma_V v - \mu v, \quad (5.7)$$

$$(5.8)$$

siendo la fracción de recuperados determinada por la relación $r = 1 - i - s - v$.

Por otro lado dado que la ecuación que rige el cambio temporal de la fracción de vacunados (ec. 5.7) es independiente de las otras variables, la ecuación diferencial puede ser resuelta de forma exacta obteniendo la ecuación

$$v(t) = v_\infty + A \exp(-\lambda t). \quad (5.9)$$

Donde $v_\infty = \frac{p\mu}{\sigma_V + \mu}$ es el valor de la variable en el punto fijo, la potencia es $\lambda = (\sigma_V + \mu)$ y A se calcula con la condición inicial $v(0)$ y el valor estacionario v_∞ como $A = v(0) - v_\infty$

5.2.1. Solución estacionaria

Igualando el sistema de ecuaciones 5.5-5.7 a cero se pueden calcular los valores estacionarios del sistema. Si bien como en los casos anteriores existe una solución en la cual la fracción de individuos infectados es nula, esta solución es inestable.

Los valores estacionarios de las variables en la solución estable son los siguientes

$$s^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta}, \quad (5.10)$$

$$i^* = \frac{(\mu + \sigma_N)(-\gamma + \mu)(\mu + \sigma_V) + \beta(\mu - \mu p + \sigma_V)}{\beta(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)}, \quad (5.11)$$

$$r^* = \frac{-\gamma(\gamma + \mu)(\mu + \sigma_V) + \beta\gamma(\mu - \mu p + \sigma_V)}{\beta(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)}, \quad (5.12)$$

$$v^* = \frac{p\mu}{\sigma_V + \mu}. \quad (5.13)$$

Mediante la expresión 5.11 se puede analizar la dependencia de la fracción de infectados con los parámetros relevantes del modelo, en este caso analizaremos la dependencia con el tiempo medio de pérdida de inmunidad natural t_N y el tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_v . En la figura 5.2 A se observa el valor estacionario de la fracción de infectados como función del tiempo medio de pérdida de inmunidad natural t_N para distintos valores del tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_v , con una eficacia de $p = 0,9$ en la vacunación. La fracción de infectados del estado estacionario disminuye en forma homográfica con el tiempo medio de inmunidad natural.

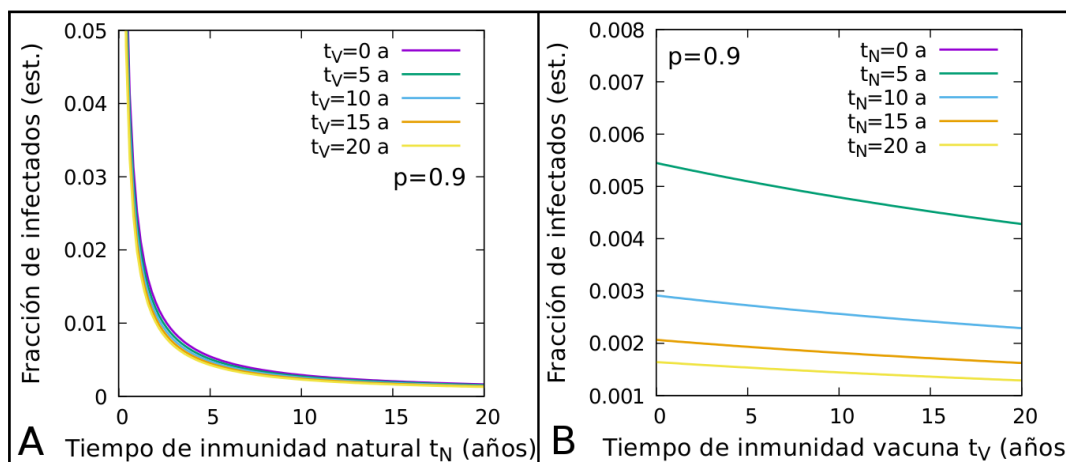


Figura 5.2: A - Valor estacionario de la fracción infectados en modelo *SIRV* como función del tiempo medio de inmunidad conferida por infección t_N para distintos valores del tiempo medio de inmunidad por vacunación t_v y una eficacia de $p = 0,9$. B - Valor estacionario de la fracción de infectados como función del tiempo medio de pérdida de inmunidad conferida por vacunación t_v utilizando una eficacia de $p = 0,9$. Se observan distintas curvas que corresponden a distintos valores del tiempo medio de pérdida de inmunidad natural t_N .

A medida que el tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_v crece el valor estacionario de la fracción de infectados disminuye de manera lineal

como se observa en la figura 5.2 B. La ordenada al origen y la pendiente de las curvas dependen del tiempo medio de inmunidad conferida por infección t_N .

Estos efectos se deben a que a lo largo de la vida de un individuo este puede infectarse reiteradas veces y el número de re-infecciones depende de la relación entre el tiempo de inmunidad natural t_N y la edad promedio de vida t_{vida} , con lo cual la fracción de infectados será proporcional a $\frac{t_{vida}}{t_N}$. En cambio la fracción de individuos que poseen inmunidad conferida por vacunación respecto al total de individuos es del orden de $\frac{t_V}{t_{vida}}$ y es mucho menor que en el caso de la inmunidad natural.

Por esta razón, y según observamos en las figuras, el efecto del cambio en el tiempo medio de pérdida de inmunidad natural t_N es mucho mayor que en el caso del tiempo medio de pérdida de inmunidad adquirida por vacunación t_V .

En las siguientes figuras se observa la dependencia del valor estacionario de la fracción de infectados como función de la eficacia de la vacunación p . En la figura 5.3 A se tomó un valor para el tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación de $t_N = 10$ años y se graficó la fracción de infectados en el estado estacionario en función de p y para distintos valores de t_N . En la figura 5.3 B se realiza el mismo estudio con el parámetro t_V .

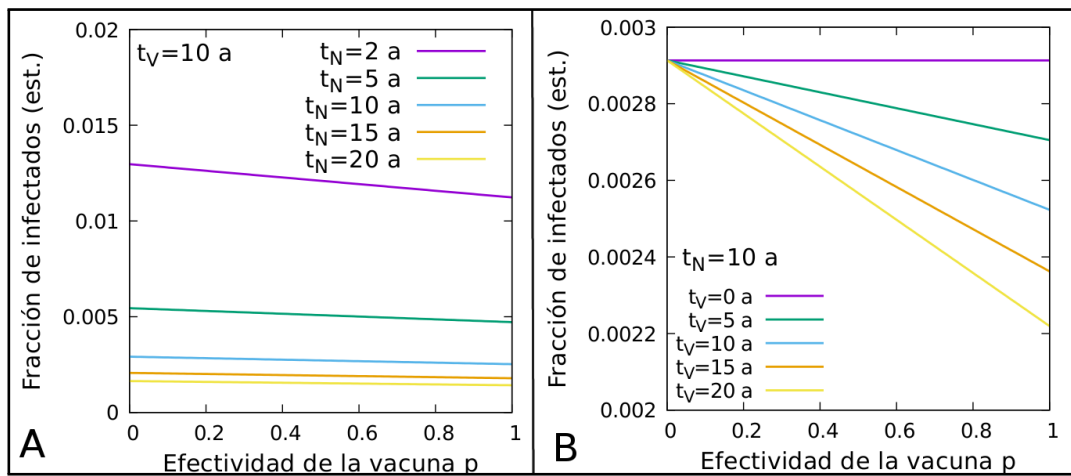


Figura 5.3: A - Valor estacionario de la fracción de infectados como función de la eficacia de la vacunación p . Se utilizaron distintos valores para el tiempo medio de pérdida de inmunidad conferida por vacunación y un un valor de $t_V = 10$ años para la conferida por vacunación. B - Caso análogo para $t_N = 10$ años y distintos valores de t_V .

Como se observa en estas curvas el valor estacionario de la fracción de infectados disminuye linealmente con la eficacia de la vacunación p . En el caso de la ordenada al origen de la figura 5.3 A, ésta depende fuertemente de t_N .

Estas figuras muestran que el comportamiento de los infectados en el estado estacionario es fuertemente dependiente del tiempo de inmunidad natural t_N .

5.2.2. Incidencia

La incidencia del estado estacionario puede calcularse mediante la ecuación 2.12 obteniendo la siguiente expresión para el modelo *SIRV*

$$Inc^* = \frac{-(\gamma + \mu)(\mu + \sigma_N)(\beta\mu(-1 + p) - \beta\sigma_V + (\gamma + \mu)(\mu + \sigma_V))}{\beta(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)} N. \quad (5.14)$$

Considerando la vacunación con una eficacia $p = 0,9$, la pérdida de inmunidad conferida por vacunación $t_V = 10$ años, la natural $t_N = 10$ años, una esperanza de vida de $t_{vida} = 75$ años y un tiempo medio de recuperación $t_{rec} = 10$ días, para una población de $N = 100000$ individuos el modelo prevé una incidencia de $Inc^* \simeq 29$ casos nuevos por día, lo que equivale a un total de 10550 casos nuevos de enfermedad por año.

En la figura 5.4 A se observa la incidencia del sistema calculada en el estado estacionario como función del tiempo medio de inmunidad natural t_N . En la figura 5.4 B la incidencia está en función del tiempo medio de pérdida de inmunidad conferida por vacunación t_V .

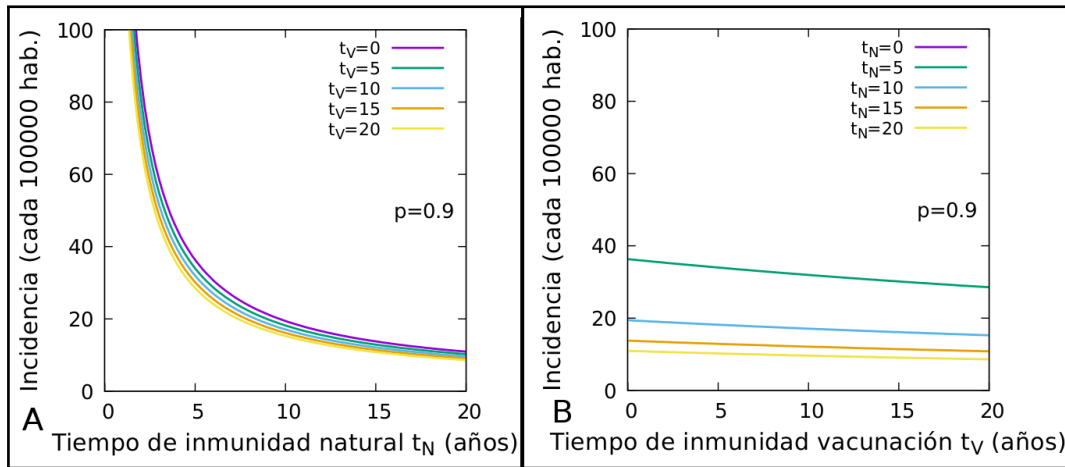


Figura 5.4: A - Incidencia en función del tiempo medio de inmunidad natural t_N en modelo *SIRV*. Las distintas curvas corresponden a distintos valores del tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_V . En todos los casos se utilizó una eficacia de $p = 0,9$. B - Incidencia en función del tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_V para distintos valores del tiempo medio de inmunidad natural t_N .

La incidencia disminuye de manera inversamente proporcional al tiempo medio de inmunidad natural t_N . También disminuye de manera lineal al aumentar el tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_V aunque el efecto es mucho menor.

5.2.3. Análisis de estabilidad lineal

Para realizar el análisis dinámico del modelo *SIRV* consideremos la matriz Jacobiana que surge del sistema de ecuaciones 5.5-5.7

$$J = \begin{pmatrix} -\beta i - \mu - \sigma_N & -\beta s - \sigma_N & \sigma_V - \sigma_N \\ \beta i & \beta s - \gamma - \mu & 0 \\ 0 & 0 & -\sigma_V - \mu \end{pmatrix}, \quad (5.15)$$

que evaluada en el punto de equilibrio resulta

$$J^* = \begin{pmatrix} -\frac{(\mu + \sigma_N)(\sigma_N(\mu + \sigma_V) + \beta(\mu - \mu p + \sigma_V))}{(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)} & -(\gamma + \mu + \sigma_N) & \sigma_V - \sigma_N \\ \frac{(\mu + \sigma_N)(-\gamma - \mu)(\mu + \sigma_V) + \beta(\mu - \mu p + \sigma_V)}{(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\sigma_V - \mu \end{pmatrix}. \quad (5.16)$$

Uno de los autovalores de esta matriz es $\lambda_1 = -\sigma_V - \mu$, menor a cero. Para calcular los otros se puede tomar la matriz reducida

$$J_R^* = \begin{pmatrix} -\frac{(\mu + \sigma_N)(\sigma_N(\mu + \sigma_V) + \beta(\mu - \mu p + \sigma_V))}{(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)} & -(\gamma + \mu + \sigma_N) \\ \frac{(\mu + \sigma_N)(-\gamma - \mu)(\mu + \sigma_V) + \beta(\mu - \mu p + \sigma_V)}{(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)} & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.17)$$

de donde se obtiene la ecuación característica mediante la cual se calculan los autovalores $\lambda_{2,3} = \alpha \pm i\omega_0$

$$\alpha = \frac{1}{2}\tau, \quad (5.18)$$

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{1}{4}\tau^2 - \Delta}, \quad (5.19)$$

$$\tau = -\mu - \sigma_V - \frac{(\mu + \sigma_N)(\sigma_N(\mu + \sigma_V) + \beta(\mu - \mu p + \sigma_V))}{(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)}, \quad (5.20)$$

$$\Delta = \frac{(\mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)(\beta\mu(-1 + p) - \beta\sigma_V + (\gamma + \mu)(\mu + \sigma_V))}{\mu + \sigma_V}. \quad (5.21)$$

Donde τ es la traza de la matriz J_R^* y Δ su determinante.

En la figura 5.5 se observa la naturaleza de los autovalores en función de los parámetros tasa de contacto infectivo β y tiempo medio de recuperación t_{rec} . Por encima de la curva los autovalores son imaginarios con parte real menor que cero, por lo que el punto fijo es un foco estable. Por debajo de la curva son ambos negativos y el punto fijo es un nodo estable. Por debajo de la curva la fracción de infectados es menor que cero y por lo tanto la enfermedad no puede transmitirse.

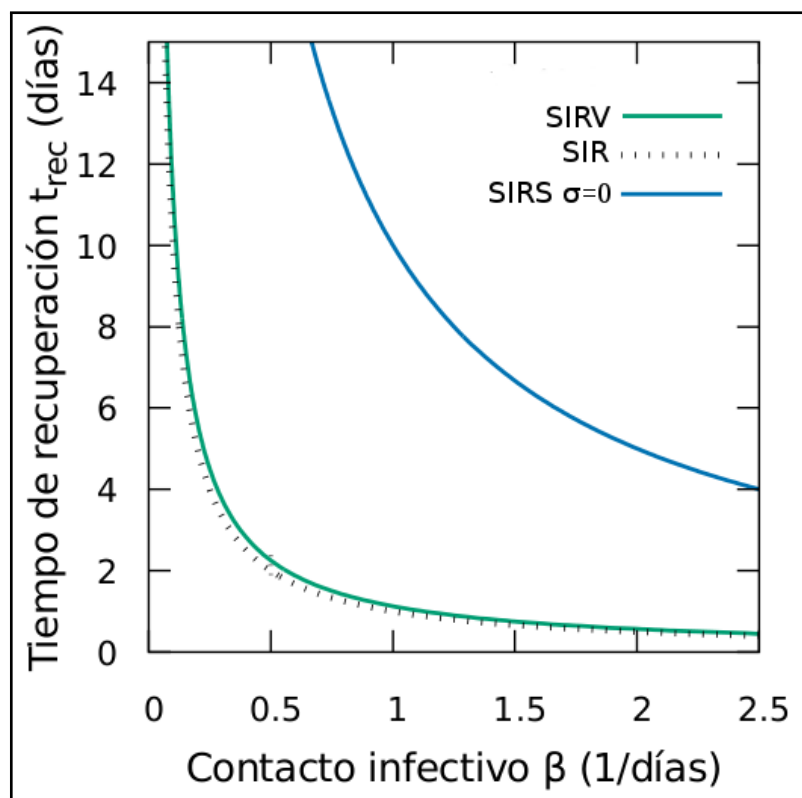


Figura 5.5: Esquema de la dinámica del modelo *SIRV* como función de los parámetros. Por encima de las curva se obtienen autovalores con parte real negativa y parte imaginaria distinta de cero, en la dinámica se observan focos estables a los cuales convergen las variables luego de oscilar. Se utilizaron los valores $t_N = 10$ años y $t_V = 10$ años para el tiempo medio de pérdida de inmunidad natural y conferida por vacunación. Por debajo de la curva se obtienen nodos estables por lo que no se observan oscilaciones, en esta región el valor estacionario de infectados es menor a cero y la epidemia se extingue. La línea punteada representa la curva separatriz en el modelo *SIR* del capítulo anterior y en azul se observa la curva para el caso del modelo *SIRS* con vacunación, al considerar $\sigma = 0$.

En este caso el diagrama que define la dinámica del sistema es similar al del modelo *SIR*. A continuación se estudiará la implementación estocástica con el fin de caracterizar las fluctuaciones poblacionales del modelo.

5.3. Implementación estocástica

En esta sección se realiza la implementación estocástica del modelo *SIRV*. En la implementación estocástica de este modelo consideramos los procesos que se observan en la tabla 5.1 donde se expone la transición entre compartimentos y la probabilidad de los mismos.

| Proceso | Transición | Probabilidad |
|-------------------------------|---|--------------|
| Infección | $(S, I, R, V) \rightarrow (S - 1, I + 1, R, V)$ | $\beta SI/N$ |
| Recuperación | $(S, I, R, V) \rightarrow (S, I - 1, R + 1, V)$ | γI |
| Pérdida de inmunidad natural | $(S, I, R, V) \rightarrow (S + 1, I, R - 1, V)$ | $\sigma_N R$ |
| Pérdida de inmunidad por vac. | $(S, I, R, V) \rightarrow (S + 1, I, R, V - 1)$ | $\sigma_V V$ |
| Muerte S | $(S, I, R, V) \rightarrow (S - 1, I, R, V)$ | μS |
| Muerte I | $(S, I, R, V) \rightarrow (S, I - 1, R, V)$ | μI |
| Muerte R | $(S, I, R, V) \rightarrow (S, I, R - 1, V)$ | μR |
| Muerte V | $(S, I, R, V) \rightarrow (S, I, R, V - 1)$ | μV |
| Nacimiento con vac. efectiva | $(S, I, R, V) \rightarrow (S, I, R, V + 1)$ | μp |
| Nacimiento con vac. inef. | $(S, I, R, V) \rightarrow (S + 1, I, R, V)$ | $\mu(1 - p)$ |

Tabla 5.1: Procesos, transiciones y probabilidades entre los distintos compartimentos infectológicos en el modelo $SIRV$.

La implementación estocástica se desarrolla de manera análoga a la descrita en el capítulo 3. En este caso también se tiene que satisfacer que la probabilidad de ocurrencia de dos procesos del mismo tipo en un paso temporal Δt sea menor a uno con el fin de que no ocurran dos o más procesos de un mismo tipo en un mismo paso de integración. Para ello se utiliza un valor del paso temporal Δt tal que las probabilidades de los procesos de la tabla 5.1 multiplicadas por este paso sean menores a 1.

Se realizaron 10 simulaciones con un mismo conjunto de parámetros con el fin de estudiar las fluctuaciones poblacionales. Los valores promedios y desviación cuadrática media obtenidos a partir de estas simulaciones pueden observarse en la tabla 5.2.

| Estado epid | Fracción de individuos | Desviación cuadrática media |
|-------------|------------------------|-----------------------------|
| S | $67 \cdot 10^{-3}$ | $3 \cdot 10^{-3}$ |
| I | $27 \cdot 10^{-4}$ | $7 \cdot 10^{-4}$ |
| R | $885 \cdot 10^{-3}$ | $3 \cdot 10^{-3}$ |
| V | $46 \cdot 10^{-3}$ | $7 \cdot 10^{-3}$ |

Tabla 5.2: Valores promedio del número de individuos en cada estado infectológico y desviación cuadrática media. Estadística realizada en 10 simulaciones del modelo $SIRV$ con un mismo conjunto de parámetros.

La desviación cuadrática media respecto de los valores medios es proporcional a la raíz del número de individuos (\sqrt{N}). La constante de proporción para este modelo en el caso de los individuos infectados es de $a_i = 0,22$, para los susceptibles $a_s = 1,07$, para los recuperados $a_r = 1,07$ y para los vacunados $a_v = 0,20$.

En la figura 5.6 A se observa el número de infectados como función del tiempo. Se observan fluctuaciones poblacionales respecto al valor estable de la implementación determinista.

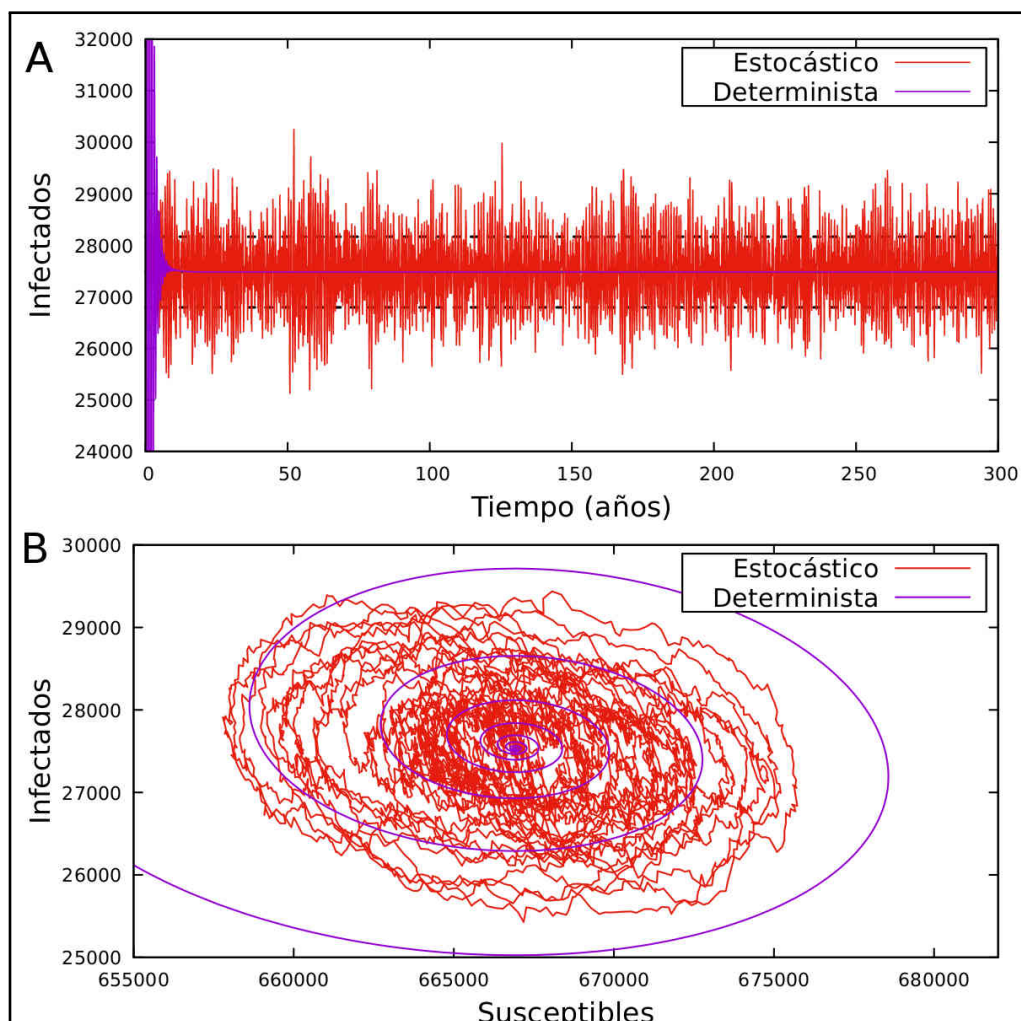


Figura 5.6: A - Número de infectados como función del tiempo para el modelo *SIRV* utilizando una implementación estocástica (línea roja) y una determinista (línea violeta). Las líneas punteadas representan el valor medio de infectados y su desviación cuadrática media. B - Retrato de fases del sistema *SIRV* realizado mediante las implementaciones estocástica (línea roja) y determinista (línea violeta).

En el retrato de fases (Figura 5.6 B) se puede observar el punto fijo, un foco estable, al cual convergen las variables en forma oscilatoria en la implementación determinista. En la implementación estocástica se observan fluctuaciones sostenidas respecto al punto de equilibrio.

Se observa que en este caso las fluctuaciones poblacionales también poseen una frecuencia característica de oscilación. En la figura 5.7 se puede observar una ampliación de la figura 5.6 A. Las oscilaciones estocásticas coinciden en su periodo con las oscilaciones de la implementación determinista cerca del equilibrio.

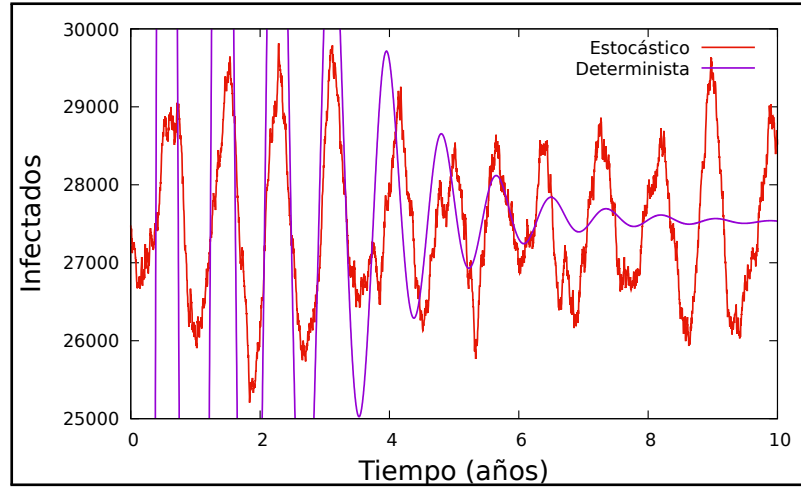


Figura 5.7: Modelo $SIRV$ implementado de manera estocástica (línea roja) y determinista (línea violeta). Las fluctuaciones poblacionales de la implementación estocástica presentan una frecuencia característica de oscilación igual a la de las oscilaciones deterministas cerca del equilibrio.

En este caso para caracterizar el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales mediante la aproximación lineal del ruido es necesario generalizar esta aproximación para más de dos variables. A continuación se expone este desarrollo.

5.3.1. Análisis de las fluctuaciones poblacionales

Teniendo en cuenta las transiciones de la tabla 5.1, puede escribirse la ecuación maestra para la función densidad de probabilidad como

$$\begin{aligned} \frac{dP(S, I, R, V, t)}{dt} = & (\mathbf{E}_S^{+1}\mathbf{E}_I^{-1} - 1)\beta SI/N P(S, I, R, V, t) + \\ & (\mathbf{E}_I^{+1}\mathbf{E}_R^{-1} - 1)\gamma I P(S, I, R, V, t) + (\mathbf{E}_R^{+1}\mathbf{E}_S^{-1} - 1)\sigma_N R P(S, I, R, V, t) + \\ & (\mathbf{E}_V^{+1}\mathbf{E}_S^{-1} - 1)\sigma_V V P(S, I, R, V, t) + (\mathbf{E}_S^{+1} - 1)\mu S P(S, I, R, V, t) + \\ & (\mathbf{E}_I^{+1} - 1)\mu I P(S, I, R, V, t) + (\mathbf{E}_R^{+1} - 1)\mu R P(S, I, R, V, t) + \\ & (\mathbf{E}_V^{+1} - 1)\mu V P(S, I, R, V, t) + (\mathbf{E}_S^{-1} - 1)\mu p P(S, I, R, V, t) + \\ & (\mathbf{E}_S^{-1} - 1)\mu(1 - p) P(S, I, R, V, t). \end{aligned} \quad (5.22)$$

Dado que este sistema no puede reducirse a uno de dos variables, como en los casos anteriores, es necesario desarrollar la aproximación lineal del ruido para más variables. A continuación se realizará la expansión de la ecuación maestra (ec. 3.23) en función de las variables para el caso general hasta el primer grado no nulo en potencias del tamaño del sistema que tiene en cuenta las fluctuaciones poblacionales (LNA), esto es hasta el grado $\sqrt{\Omega}$ [157].

En este caso las variables pueden aproximarse según la ecuación 3.28: $\vec{n} = \Omega\vec{\phi}(t) + \Omega^{\frac{1}{2}}\vec{\xi}(t)$. Al realizar esta aproximación la función de probabilidad de las

variables $P(\vec{n}, t)$ se relaciona con la función de probabilidad de las fluctuaciones según la ecuación

$$P(\vec{n}, t) = P(\Omega\vec{\phi} + \sqrt{\Omega}\vec{\xi}, t) = \Pi(\vec{\xi}, t), \quad (5.23)$$

donde $\Pi(\vec{\xi}, t)$ es la probabilidad de que el sistema presente un desvío $\vec{\xi}$ en un tiempo t . Partiendo de la ecuación 3.28 y diferenciando la ecuación 5.23 respecto al tiempo se obtiene la ecuación

$$\frac{dP(\vec{n}, t)}{dt} = \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial t} + \sum_{i=1}^N \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial \xi_i} \frac{\partial \xi_i}{\partial t} = \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial t} - \Omega^{1/2} \sum_{i=1}^N \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial \xi_i} \frac{\partial \phi_i}{\partial t}. \quad (5.24)$$

Donde se utilizó que $\partial n_i / \partial t = 0$, es decir que la derivada temporal de la función probabilidad en el tiempo es tomada considerando \vec{n} constante en la ecuación maestra 3.23. De este supuesto se obtiene $\partial \xi_i / \partial t = -\Omega^{1/2} \partial \phi_i / \partial t$. Con la hipótesis de la ecuación 3.28 al realizar la expansión de Taylor de las tasas de transición $\tilde{f}_j(\vec{n})$ alrededor del valor macroscópico $f_j(\vec{\phi})$ se obtiene

$$\tilde{f}_j(\vec{n}) = \tilde{f}_j(\vec{\phi} + \Omega^{-1/2}\vec{\xi}) \approx f_j(\vec{\phi}) + \Omega^{-1/2} \sum_{i=1}^N \frac{\partial f_j(\vec{\phi})}{\partial \phi_i} \xi_i + O(\Omega^{-1}). \quad (5.25)$$

Donde se tuvo en cuenta que las probabilidades de transición de escala mesoscópica $\tilde{f}_j(\vec{n})$ difieren de las tasas macroscópicas $f_j(\vec{\phi})$ en un término de orden Ω^{-1} y la diferencia es absorbida por el término $O(\Omega^{-1})$ [162]. El operador diferencial de la ecuación maestra (ec. 3.23) puede ser aproximado según la siguiente ecuación

$$\mathbf{E}^k f(x) \approx f(\phi + \Omega^{-1/2}(\xi + \Omega^{-1/2}k)) \quad (5.26)$$

$$= \left[1 + \Omega^{-1/2}k \frac{\partial}{\partial \xi} + \frac{\Omega^{-1}k^2}{2} \frac{\partial^2}{\partial \xi \partial \xi} + O(\Omega^{-3/2}) \right] f(x). \quad (5.27)$$

En el caso de considerar distintos procesos y varias variables se puede aproximar el operador por

$$\prod_{i=1}^N \mathbf{E}^{-S_{ij}} \approx 1 - \Omega^{-1/2} \sum_i S_{ij} \frac{\partial}{\partial \xi} + \frac{\Omega^{-1}}{2} \sum_i \sum_k S_{ij} S_{kj} \frac{\partial^2}{\partial \xi_i \partial \xi_k} + O(\Omega^{-3/2}). \quad (5.28)$$

Utilizando las ecuaciones 5.24, 5.25 y 5.28 en la ecuación maestra 3.23 obtenemos

la ecuación

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial t} - \Omega^{1/2} \sum_{i=1}^N \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial \xi_i} = \\ \Omega \sum_{j=1}^R \left(-\Omega^{-1/2} \sum_i S_{ij} \frac{\partial}{\partial \xi_i} + \frac{\Omega^{-1}}{2} \sum_i \sum_k S_{ij} S_{kj} \frac{\partial^2}{\partial \xi_i \partial \xi_k} + O(\Omega^{-3/2}) \right) \times \\ \left(f_j(\vec{\phi}) + \Omega^{-1/2} \sum_{i=1}^N \frac{\partial f_j(\vec{\phi})}{\partial \phi_i} \xi_i + O(\Omega^{-1}) \right) \Pi(\vec{\xi}, t). \end{aligned} \quad (5.29)$$

Agrupando a los términos de igual potencia en Ω se obtiene para el orden $\Omega^{1/2}$

$$\Omega^{1/2} : \sum_{i=1}^N \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial \xi_i} = \sum_{j=1}^R \sum_{i=1}^N S_{ij} f_j(\vec{\phi}) \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial \xi_i}. \quad (5.30)$$

Estos términos se cancelan ya que los valores macroscópicos ϕ_i satisfacen la ecuación macroscópica $\frac{\partial \phi_i}{\partial t} = \sum_{j=1}^R S_{ij} f_j(\vec{\phi})$. Identificando los términos de orden Ω^0 se obtiene la ecuación

$$\Omega^0 : \frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial t} = \sum_j \left(\sum_{i,k} -S_{ij} \frac{\partial f_j}{\partial \phi_k} \xi_k \Pi(\vec{\xi}, t) + \frac{1}{2} f_j \sum_{i,k} S_{ij} S_{kj} \frac{\partial^2 \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial \xi_i \partial \xi_k} \right), \quad (5.31)$$

que corresponde la ecuación de Fokker-Planck para la distribución de probabilidad de las fluctuaciones [141]

$$\frac{\partial \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial t} = \sum_{i,k} \mathbf{J}_{ik} \frac{\partial (\xi_k \Pi(\vec{\xi}, t))}{\partial \xi_i} + \frac{1}{2} \sum_{i,k} \mathbf{D}_{ik} \frac{\partial^2 \Pi(\vec{\xi}, t)}{\partial \xi_i \partial \xi_k}. \quad (5.32)$$

Los valores J_{ik} son elementos de la matriz Jacobiana del sistema macroscópico. Los valores D_{ik} son elementos de la matriz de difusión. Estas matrices pueden calcularse mediante las ecuaciones

$$\mathbf{J}_{ik} = \frac{\partial}{\partial \phi_k} \sum_{r=1}^R \mathbf{S}_{ir} f_r(\vec{\phi}) = \frac{\partial (\mathbf{S}_i \mathbf{f})}{\partial \phi_k}, \quad (5.33)$$

$$\mathbf{D}_{ik} = \sum_{r=1}^R S_{ir} S_{kr} f_r(\vec{\phi}) = \left[\mathbf{S} \text{diag}(f(\vec{\phi})) \mathbf{S}^T \right]. \quad (5.34)$$

La ecuación de Fokker-Planck (ec. 5.32) describe un proceso de Ornstein-Uhlenbeck y puede ser tratada alternativamente mediante la aproximación de

Langevin para las fluctuaciones siempre que el sistema sea estacionario, es decir que los estados posibles del sistema y las probabilidades de transición no dependan del tiempo [162]. La aproximación de Langevin supone que la dinámica de las fluctuaciones satisface la ecuación macroscópica linearizada sumando un término estocástico [141, 158]

$$\frac{d\vec{\xi}(t)}{dt} = \mathbf{J}\vec{\xi}(t) + \mathbf{B}\vec{\Gamma}(t). \quad (5.35)$$

Donde la matriz \mathbf{B} se relaciona con la matriz difusión según la ecuación $\mathbf{D} = \mathbf{B}\mathbf{B}^T$. La función $\vec{\Gamma}(t)$ es la derivada temporal de un proceso de Weiner en R dimensiones, donde R es el número de procesos considerados en la ecuación maestra, y satisface que $\langle \Gamma_i(t)\Gamma_j(t') \rangle = \delta_{ij}\delta(t-t')$.

Para ejemplificar el comportamiento de las soluciones de esta aproximación, si imaginamos un gráfico con la distribución probabilidad $P(n, t)$ a lo largo del eje vertical y las variables microscópicas n en el horizontal, en el tiempo cero las variables tomarán su estado inicial y la distribución de probabilidad para cada variable será una función delta con un pico en ese valor (Figura 5.8).

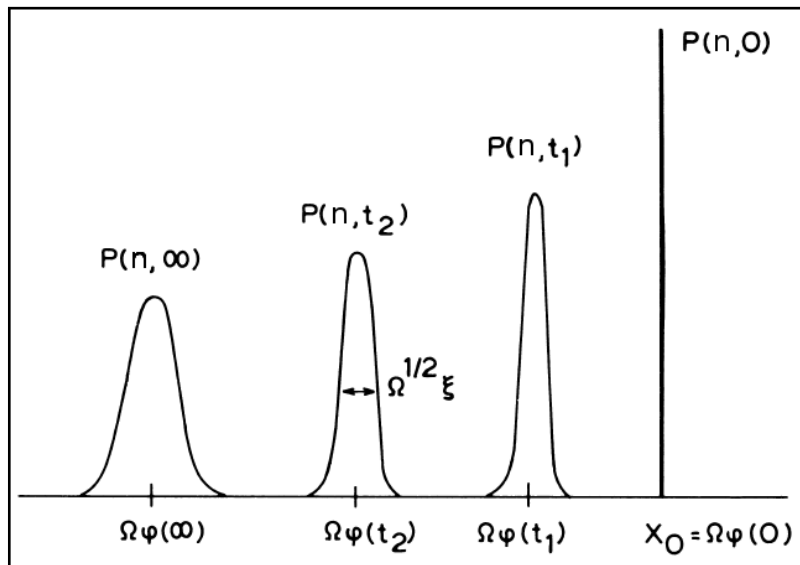


Figura 5.8: Evolución de la función distribución en la aproximación lineal del ruido, figura tomada del libro de Van Kampen 1976 [161]. El valor medio de las variables de la descripción microscópica n sigue la dinámica del sistema macroscópico dado por las variables ϕ multiplicadas por el tamaño del sistema Ω . Las fluctuaciones poblacionales pueden caracterizarse como una distribución Gaussiana con un ancho de campana del orden de la raíz del tamaño del sistema $\sqrt{\Omega}$.

A medida que el tiempo se incrementa la función de probabilidad presentará una distribución Gaussiana donde la posición de los picos representa el valor medio de las variables n del sistema microscópico. Estos picos convergerán al

punto de equilibrio y el ancho de las campanas representan la desviación media de las fluctuaciones poblacionales respecto del equilibrio en una escala que va como la raíz del tamaño del sistema $\sqrt{\Omega}$ [110].

Si bien estas ecuaciones son complejas, al igual que en los casos anteriores pueden hallarse expresiones simplificadas al considerar la transformada de Fourier de las fluctuaciones. Tomando la transformada de Fourier de la ecuación 5.35 se obtienen las ecuaciones

$$-iw\tilde{\xi}_i(w) = \sum_{j=1}^N J_{ij}\tilde{\xi}_j(w) + \mathbf{B}(\vec{\phi}(t))\tilde{\Gamma}(t), \quad (5.36)$$

$$\left(\sum_{j=1}^N (-iw\delta_{ij} - J_{ij}) \right) \tilde{\xi}_i(w) = \mathbf{B}(\vec{\phi}(t))\tilde{\Gamma}(t). \quad (5.37)$$

Donde las tildes denotan la aplicación de la transformada de Fourier. Multiplicando por la matriz adjunta e integrando se obtiene el espectro de frecuencias para la variable i [67, 158]

$$S_i(w) = \frac{\Omega}{\pi} [(-\mathbf{J} + \mathbf{I}iw)^{-1} \mathbf{D} (-\mathbf{J}^T - \mathbf{I}iw)^{-1}]_{ii}. \quad (5.38)$$

Donde se utilizó que $\mathbf{D} = \mathbf{B}\mathbf{B}^T$. Esta expresión permite obtener el espectro de Fourier de las fluctuaciones de las variables a partir de las ecuaciones de la implementación determinista.

En el caso del modelo $SIRV$ a partir del sistema de ecuaciones 5.5-5.7 se pueden calcular

$$f = (\mu, p\mu, \mu s, \beta si, \sigma_V v, \sigma_N, \sigma_{NS}, \sigma_{Ni}, \sigma_{Nv}, \gamma i, \mu i, \mu v) \quad (5.39)$$

$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & -1 & 1 & 1 & -1 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}. \quad (5.40)$$

La matriz Jacobiana está dada por la ecuación 5.15 y al evaluarla en el punto fijo estable se obtiene la expresión 5.16. Los componentes de la matriz de difusión

están dados por las expresiones

$$D_{11} = 2\left(\sigma_N + \frac{\mu(\mu + \sigma_V + p\sigma_V)}{\mu + \sigma_V}\right), \quad (5.41)$$

$$D_{12} = D_{21} = \frac{(\gamma + \mu)(\mu + \sigma_N)(\beta\mu(-1 + p) - \beta\sigma_V + (\gamma + \mu)(\mu + \sigma_V))}{\beta(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)}, \quad (5.42)$$

$$D_{22} = -\frac{2(\gamma + \mu)(\mu + \sigma_N)(\beta\mu(-1 + p) - \beta\sigma_V + (\gamma + \mu)(\mu + \sigma_V))}{\beta(\gamma + \mu + \sigma_N)(\mu + \sigma_V)}, \quad (5.43)$$

$$D_{13} = D_{31} = \frac{-\mu p(\mu + 2\sigma_V)}{\mu + \sigma_V}, \quad D_{23} = D_{32} = 0, \quad D_{33} = 2\mu p. \quad (5.44)$$

$$(5.45)$$

Con estas matrices se calculó el espectro de frecuencias de las fluctuaciones poblacionales. En este caso la expresión analítica del espectro de frecuencias (ec. 5.38) en términos de los parámetros del modelo es muy compleja pero sigue siendo posible calcularla computacionalmente. Por otro lado también se realizaron simulaciones estocásticas mostrando acuerdo entre el espectro de las simulaciones y la predicción de la aproximación LNA (Figura 5.9). En este caso el periodo con mayor contribución en el espectro de potencias es de $\tau_c = 0,85$ años.

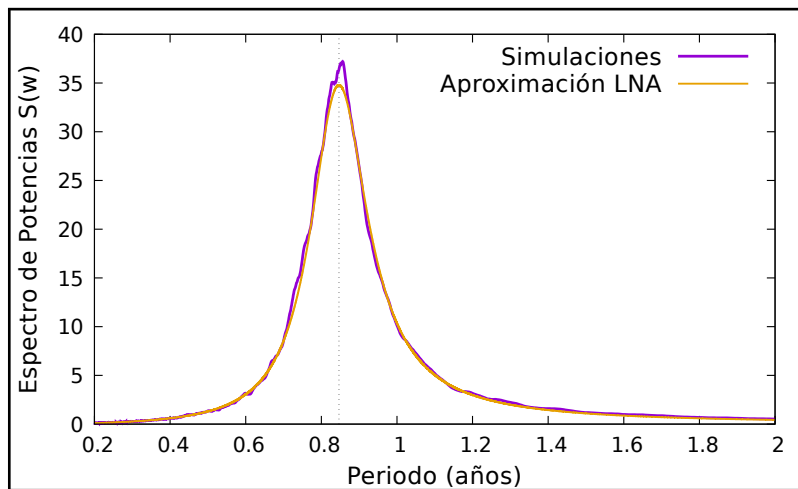


Figura 5.9: Espectro de frecuencias promediado para 10 simulaciones estocásticas (violeta) y aproximación lineal LNA (naranja) en un modelo *SIRV* con vacunación. La línea vertical se encuentra en la frecuencia con mayor contribución al espectro calculado mediante la aproximación.

Mediante el uso de la aproximación LNA se calcularon las características de las fluctuaciones poblacionales en función de los parámetros del modelo. En la figura 5.10 A se observa el periodo interepidémico característico de las fluctuaciones poblacionales como función del contacto infeccioso β y del tiempo de recuperación t_{rec} en el modelo *SIRV*, en este caso se tomó el valor $p = 0,9$ para la eficacia de

la vacunación. La curva separatriz corresponde a la región de parámetros en la que el sistema de ecuaciones determinista linealizado posee un foco estable (Fig. 5.5). En la figura 5.10 B se observa la contribución de la frecuencia característica de oscilación de las fluctuaciones poblacionales como función del tiempo de recuperación t_{rec} y el contacto infeccioso β . El sistema posee un comportamiento similar que el del modelo *SIR* (Fig. 3.7), una curva que limita el espacio de las fluctuaciones sostenidas. Por encima de esa curva se observa una dinámica con picos de reemergencia periódicos y al acercarse a la curva los periodos son más largos y la amplitud de los picos mayor. Por debajo de la curva la epidemia se extingue.

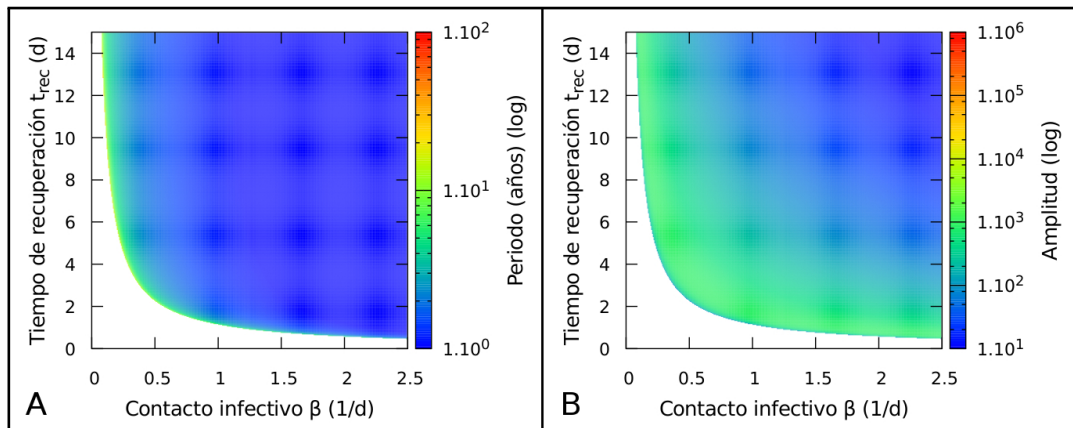


Figura 5.10: A - Periodo característico de las fluctuaciones poblacionales calculado mediante la aproximación LNA como función del tiempo de recuperación t_{rec} y el contacto infeccioso β en el modelo *SIRV*. B - Contribución de la frecuencia característica de las fluctuaciones poblacionales al espectro de Fourier como función de los parámetros del modelo.

En la figura 5.11 se observa el factor de calidad de las fluctuaciones poblacionales como función del tiempo de recuperación t_{rec} y el contacto infeccioso β . La calidad de oscilación crece al acercarse a la curva separatriz por encima de ésta.

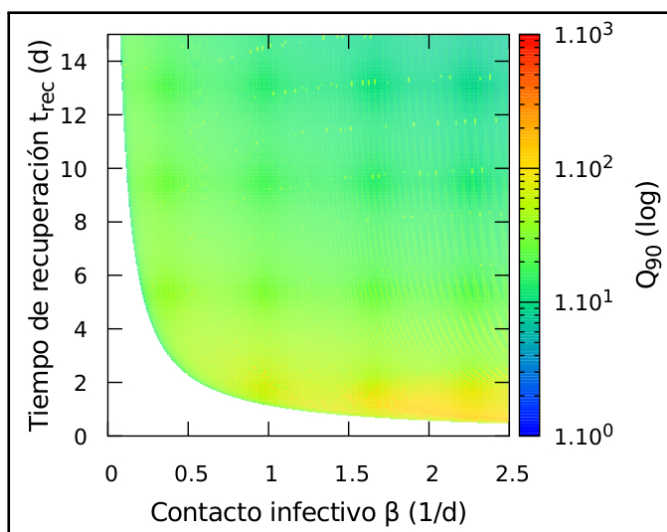


Figura 5.11: Factor de calidad Q_{90} de la frecuencia característica de las fluctuaciones como función de los parámetros del modelo en escala logarítmica.

Dado que en el modelo los parámetros introducidos respecto al modelo *SIR* son el tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_V y el natural t_N se realizó el estudio del comportamiento de las fluctuaciones poblacionales en función de los mismos. En la figura 5.12 A se observa el periodo característico de las fluctuaciones poblacionales como función de estos parámetros. Se utilizaron letras para identificar cuatro zonas del gráfico en las cuales podemos realizar distintas hipótesis respecto a la inmunidad. Las letras corresponden a los siguientes parámetros: A ($t_N = 1$ a, $t_V = 1$ a), B ($t_N = 1$ a, $t_V = 10$ a), C ($t_N = 10$ a, $t_V = 1$ a) y D ($t_N = 10$ a, $t_V = 10$ a). Estas regiones suponen distintas hipótesis respecto a la inmunidad conferida por vacunación o por infección.

En la figura 5.12 B se observa la contribución al espectro de Fourier de la frecuencia característica. Se observa una dependencia con el tiempo medio de pérdida de inmunidad natural t_N , aunque mucho más débil que en el caso del contacto efectivo β y una variación casi nula con respecto al tiempo medio de pérdida de inmunidad conferida por vacunación t_V . Al aumentar el valor del tiempo medio de pérdida de inmunidad crece el periodo característico de las fluctuaciones poblacionales. A su vez crece también la amplitud de esas fluctuaciones.

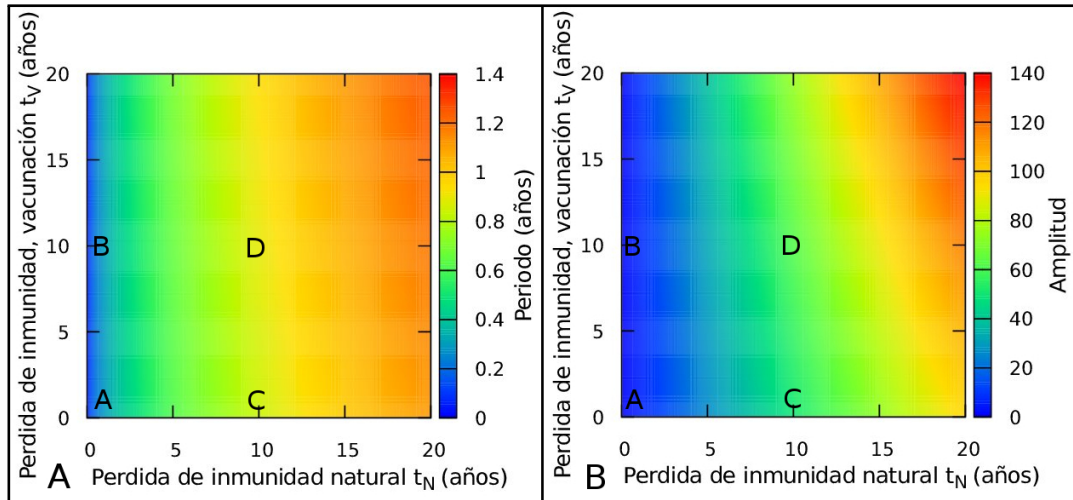


Figura 5.12: Periodo característico de las fluctuaciones poblacionales como función de los parámetros del modelo *SIRV*. Las letras A, B, C y D denotan cuatro regiones del espacio de parámetros en los cuales se realizan distintas hipótesis respecto al tiempo medio de pérdida de inmunidad y conferida por vacunación. B - Contribución de la frecuencia característica al espectro de frecuencias de las fluctuaciones poblacionales como función de los parámetros del modelo *SIRV*.

En la figura 5.13 A se observa el espectro de frecuencias para los puntos antes definidos A, B, C y D. En la figura 5.13 B se observa el factor de calidad de la frecuencia característica de las fluctuaciones poblacionales.

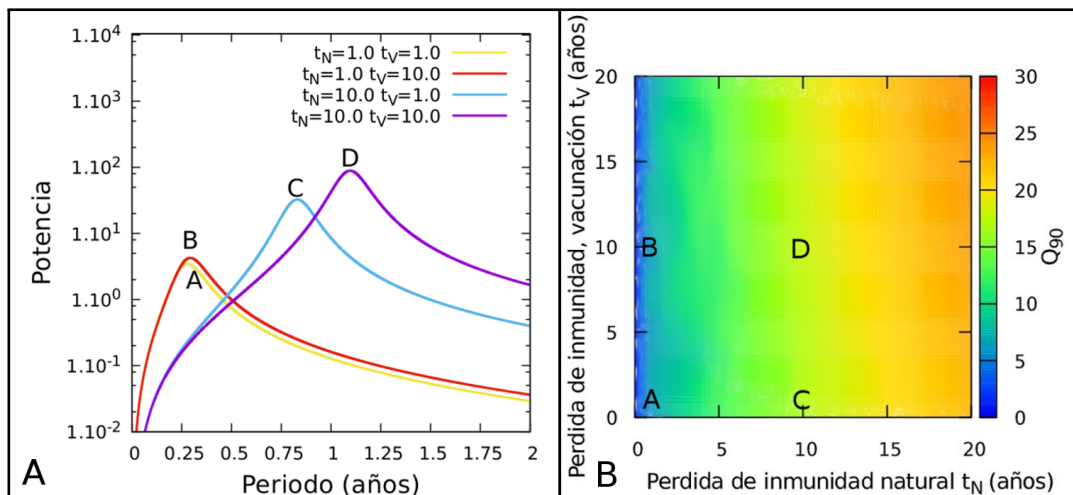


Figura 5.13: A - Espectro de frecuencias de las fluctuaciones poblacionales calculados mediante la aproximación LNA en el modelo *SIRV*. Los parámetros utilizados corresponden a los valores de los puntos A, B, C y D antes definidos. B - Factor de calidad Q_{90} de la frecuencia característica de las fluctuaciones poblacionales como función de los parámetros del modelo.

En la figura 5.14 se grafican las series temporales de infectados de los casos A, B, C y D.

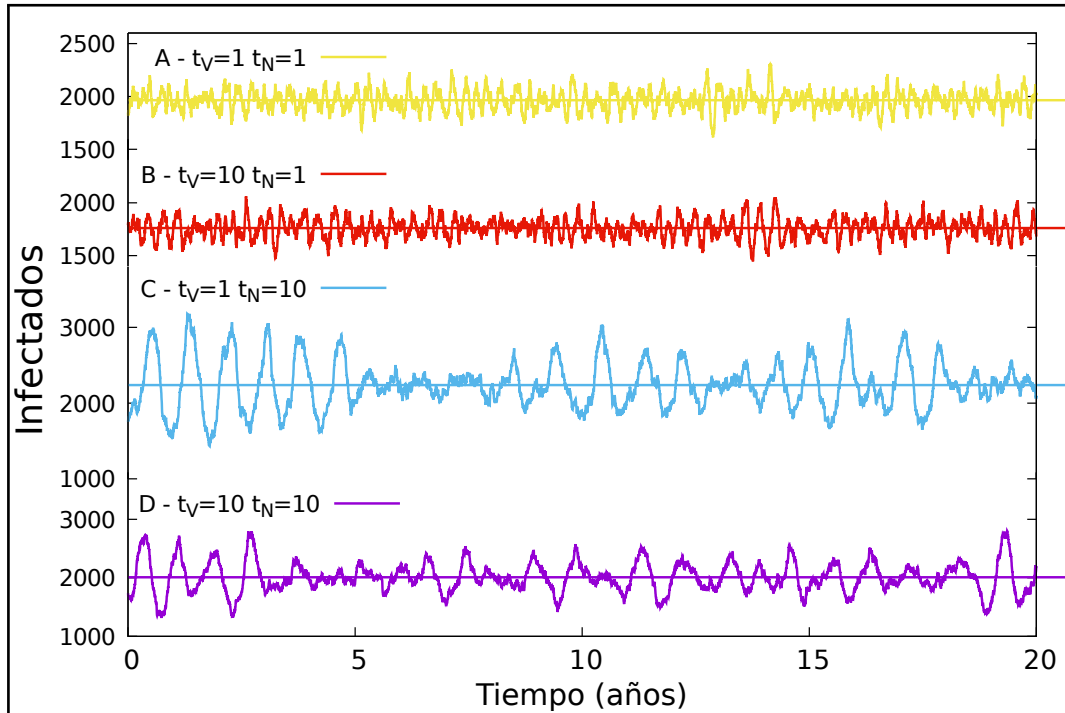


Figura 5.14: Series temporales de infectados para los valores de los puntos A, B, C y D antes descritos.

Se observa que las fluctuaciones poseen una mayor amplitud para los casos C y D. En el caso en el que solo cambia el tiempo medio de inmunidad conferida por vacunación t_V no se observa una gran diferencia en las características de la dinámica de los individuos infectados.

Capítulo 6

Reemergencia: Análisis de distintas hipótesis

En esta sección analizaremos distintas hipótesis acerca de la reemergencia de una enfermedad infecciosa a partir de los modelos de transmisión SIR y SIRS antes descritos. En la sección 6.1 se simula el cambio dinámico en la eficacia de la vacunación y se estudia su efecto en la fracción de infectados como función del tiempo. En la sección 6.2 se realiza el estudio del efecto del cambio dinámico en el contacto infectivo β . En la sección 6.3 se expone un modelo de transmisión de una enfermedad con cepas bacterianas resistentes a los anticuerpos generados por vacunación y se analiza su dinámica en función de los parámetros del modelo.

Si bien cada enfermedad reemergente descrita en la sección 1.3.1 posee causas específicas de su reemergencia, mediante los modelos epidemiológicos es posible establecer características generales respecto a como influye en la dinámica de las variables realizar determinadas variaciones en los parámetros del modelo y asociar estas variaciones a las posibles causas. Si bien en el capítulo 4 se estudió el efecto del cambio de estos parámetros en los valores estacionarios del modelo *SIRS*, estos cambios fueron introducidos como condiciones iniciales. Para correlacionar la series epidemiológicas con los resultados de las simulaciones resulta necesario considerar cambios dinámicos en los parámetros de manera que nos permita observar su efecto en el comportamiento de las series temporales de las variables. Por ese motivo, estas hipótesis serán exploradas exclusivamente por medio de simulaciones, en particular integraciones numéricas de las ecuaciones diferenciales del sistema.

Entre las hipótesis posibles acerca de la reemergencia tomaremos aquellas que pueden asociarse con la estructura o los parámetros de los modelos epidemiológicos. En ese sentido se analizarán dos posibles variaciones en los parámetros del modelo *SIRS*: (i) el cambio en la eficacia de la vacuna p y (ii) el cambio en el contacto infectivo β . En las próximas secciones se analizarán las posibles causas acerca de la variación de estos parámetros. También se analizará la posibilidad

de que las cepas circulantes de la epidemia sean distintas a las utilizadas para la confección de la vacuna. En este caso se propuso un nuevo modelo para simular este efecto.

6.1. Variaciones dinámicas en la eficacia de la vacunación p

En el caso de las enfermedades prevenibles por vacunación una de las posibles causas de su reemergencia se atribuye al cambio en la eficacia de la vacuna. La eficacia se refiere a la efectividad del compuesto para generar inmunidad multiplicada por la cobertura de la vacunación (ec. 1.1). Las causas que provocan una disminución en la eficacia de la vacuna son variadas, entre ellas se encuentran las que varían la efectividad de la vacuna y aquellas que modifican la cobertura:

- Variaciones en la efectividad de la vacuna: Pueden deberse a fallas en la fabricación de la vacuna, al cambio de la formulación celular por la acelular, o debido a una gran diferencia entre la cepa circulante y la utilizada para fabricar la vacuna (esta hipótesis se desarrollará con mayor detalle en el próximo punto suponiendo la convivencia de ambas cepas).
- Variaciones en la cobertura de la vacuna: Debido a cambios sociales, menor aceptación de la vacunación como forma de control de la epidemia, problemas de distribución de la vacuna en la población, o bien por hechos históricos que tienen repercusión en el ámbito de las políticas públicas de salud.

A través de simulaciones evaluamos de que manera la pérdida de la eficacia de la vacuna afecta la dinámica de la epidemia en el modelo *SIRS*.

6.1.1. Modelo *SIRS* sin pérdida de inmunidad

El aumento de la eficacia en el modelo *SIRS* sin considerar la pérdida de inmunidad ($\sigma = 0$) provoca una disminución en la fracción de infectados llegando incluso a la posibilidad de la erradicación de la enfermedad para un valor crítico de eficacia p_C (Figura 4.3) como se ha observado en el capítulo 4.

En particular en esta sección analizaremos el comportamiento de las variables al realizar una variación dinámica en la eficacia de la vacunación. Para simular la disminución dinámica de la efectividad de la vacuna se utilizó una función sigmoidea que varía desde un valor de eficacia p_1 hasta un valor p_2 como se observa en la siguiente ecuación

$$p(t) = p_1 + (p_2 - p_1) \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{t-t_m}{\kappa}\right)}. \quad (6.1)$$

Los parámetros p_1 y p_2 representan los valores entre los cuales varía la eficacia de la vacuna, el parámetro t_m el tiempo medio de aplicación de esta variación y el parámetro κ determina la pendiente de la curva de eficacia en función del tiempo.

En la figura 6.1 A se observa el comportamiento de las variables al aplicar el cambio dinámico en la eficacia de la vacunación.

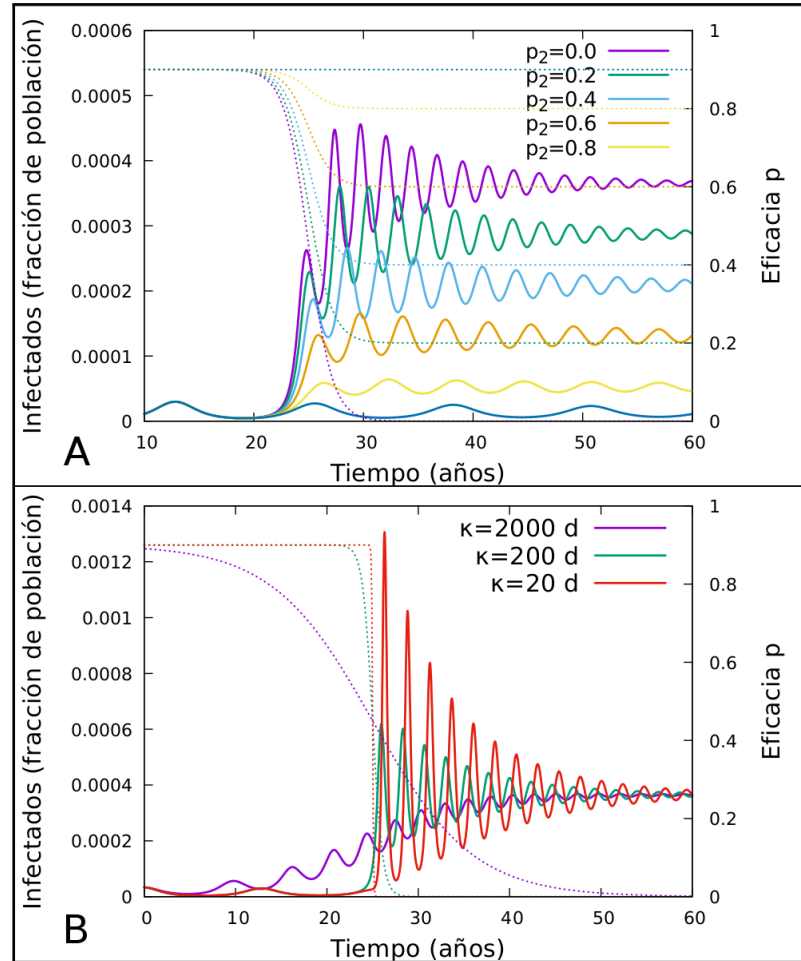


Figura 6.1: A - Simulación de la dinámica del sistema SIR con vacunación realizando una variación dinámica en la eficacia de la vacunación. Fracción de infectados como función del tiempo. La variación se realizó con una función sigmoidea cuyo tiempo medio de aplicación es $t_m = 25$ años y con una pendiente $\kappa = 400$ d. En líneas punteadas y en la escala de la derecha se observa la eficacia p de la vacunación como función del tiempo en cada caso. B - Simulaciones tomando el valor de $t_m = 25$ años como el tiempo característico de aplicación y tomando como pendientes los valores $\kappa = 2000; 200; 20d$.

Se supuso una esperanza de vida de $t_{vida} = 70$ años, una tasa de contacto infectivo $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$, un tiempo medio de recuperación $t_{rec} = 12$ días, se consideró que no hay pérdida de inmunidad ($\sigma = 0$) y se tomó un valor de eficacia

$p_1 = 0,9$, siendo p_2 un parámetro a explorar. El tiempo medio de aplicación del cambio en la eficacia es $t_m = 25$ años y la pendiente utilizada en este caso es de $\kappa = 400$ d. Las curvas punteadas representan la eficacia de la vacunación para los distintos valores de p_2 . Al disminuir la eficacia de la vacunación se produce un aumento de hasta 8 veces en el número de infectados del estado estacionario, en el caso de considerar la efectividad final igual a cero. En cuanto a la dinámica del sistema se observa un aumento en la fracción de infectados y la oscilación de las variables alrededor de este valor. En este caso el patrón de reemergencia aumenta de manera gradual hasta el nuevo valor estacionario. La dinámica también varía al tomar otros valores del parámetro κ . En la figura 6.1 B se observa la dinámica del sistema al tomar tres valores distintos de este parámetro. El valor de la pendiente κ se relaciona con el tiempo medio que tarda en aplicarse la variación en la eficacia de la vacuna, al aumentarlo la dinámica se hace más suave.

La serie temporal de infectados obtenida al realizar cambios dinámicos en la eficacia de la vacunación puede compararse con las series epidemiológicas de enfermedades como la tos convulsa en Argentina o la Tuberculosis en África, como se observa en la sección 1.3.

6.1.2. Modelo *SIRS* con pérdida de inmunidad

Utilizando el modelo *SIRS* con pérdida de inmunidad el efecto del cambio en la eficacia de la vacunación en la fracción de infectados es mucho menor en relación con el caso anterior. Esto se debe a que la vacuna se aplica únicamente a los recién nacidos. Dada la posibilidad de pérdida de inmunidad, al pasar el tiempo los recuperados son trasladados al compartimento de susceptibles, los cuales crecen en número y vuelven a infectarse provocando un aumento notable en el valor estacionario de infectados (ver sección 4.2). En la Figura 6.2 se observa el efecto de un cambio dinámico en la eficacia de la vacunación (ec. 6.1) para el modelo *SIRS* con vacunación. Se supuso una esperanza de vida de $t_{vida} = 70$ años, una tasa de contacto infectivo $\beta = 1,5 \frac{1}{d}$, un tiempo medio de recuperación $t_{rec} = 12$ días, un tiempo medio de pérdida de inmunidad de $t_{inmu} = 12$ años y se tomó un valor de eficacia $p_1 = 0,9$, siendo p_2 un parámetro a explorar. El tiempo medio de aplicación del cambio en la eficacia es $t_m = 25$ años y la pendiente utilizada en este caso es de $\kappa = 400$ días. En líneas punteadas se observa la variación de la eficacia p en el tiempo. La variación de la fracción de infectados es del 14% en el caso en que la eficacia final de la vacunación es nula. En este caso el cambio en la eficacia de la vacunación no provoca grandes variaciones en las variables.

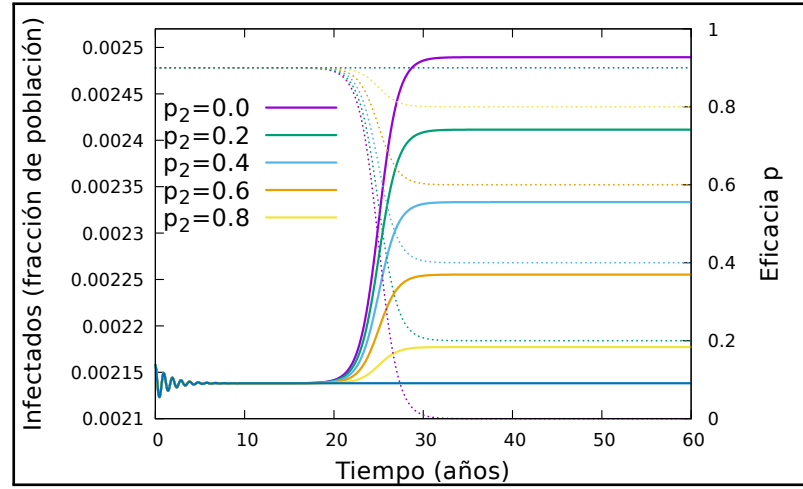


Figura 6.2: Fracción de infectados como función del tiempo en un sistema *SIRS* con vacunación. Se utilizó un tiempo medio de pérdida de inmunidad de $t_{inmu} = 12$ años. En líneas punteadas se observa la eficacia p_2 de la vacunación en cada caso. Al disminuir la eficacia de la vacunación la fracción de infectados aumenta, aunque al considerar la pérdida de inmunidad el efecto no es tan notable como en el caso de no considerarla.

6.2. Variaciones dinámicas del contacto infectivo β

En esta sección se analizó el efecto de la variación dinámica en la fuerza de infección debido al aumento o disminución de la tasa de contacto infectivo β . Las variaciones en este parámetro pueden deberse a un cambio en la infectividad del agente etiológico o cambios en la naturaleza del contacto entre individuos, entre otras causas posibles.

En la figura 4.2 se observa el valor estacionario de la fracción de infectados como función del contacto infectivo β . En las distintas curvas se tienen en cuenta distintos valores de la eficacia de la vacunación p . Se observa que la fracción de infectados aumenta al aumentar el valor del contacto infectivo. En cada caso puede hallarse un valor de β por debajo del cual la epidemia se extingue.

Para estudiar el efecto que provoca la variación en el parámetro β en la dinámica del sistema se realizaron simulaciones con un modelo en el que se implementan variaciones dinámicas en este parámetro. Se realizó una variación del parámetro β mediante una función sigmoidea con un tiempo de perturbación característico t_m y un tiempo medio de aplicación de la variación ϵ como se observa en la siguiente ecuación

$$\beta(t) = \beta_1 + (\beta_2 - \beta_1) \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{t-t_m}{\epsilon}\right)}. \quad (6.2)$$

Se realizaron simulaciones en las que se utilizaron como parámetros una esperanza de vida de $t_{vida} = 70$ años, un tiempo medio de recuperación $t_{rec} = 10$ días, un tiempo medio de pérdida de inmunidad de $t_{immu} = 12$ años, se tomó un valor de eficacia $p = 0,9$ para la vacunación, se consideró que no hay pérdida de inmunidad ($\sigma = 0$), una tasa de contacto infeccioso $\beta_1 = 1,5 \frac{1}{d}$ y β_2 como parámetro a explorar. La variación del parámetro se realizó en un tiempo medio de $t_m = 25$ años luego de iniciada la dinámica y con un valor de la pendiente $\epsilon = 4000$ días. En la figura 6.3 A se observa la dinámica de la fracción de infectados como función del tiempo para distintos valores del del contacto infeccioso β_2 .

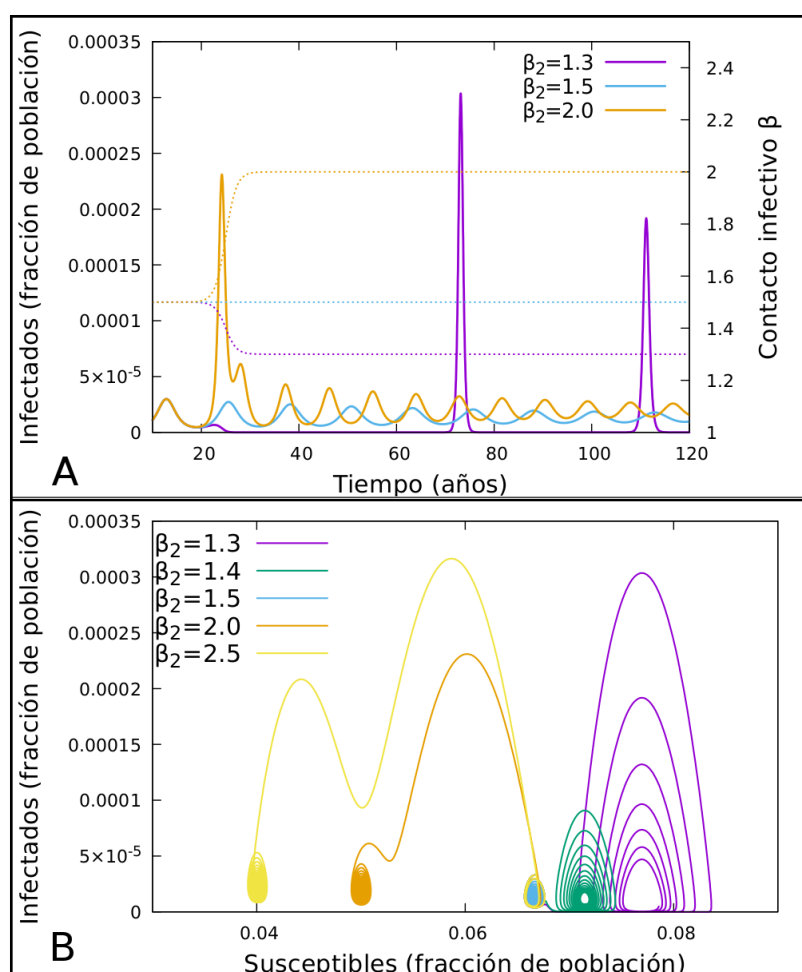


Figura 6.3: A - Fracción de infectados como función del tiempo en un modelo *SIR* con vacunación ($p = 0,9$). Se realizó la variación dinámica del contacto efectivo β para distintos valores de β_2 . La pendiente de la curva sigmoidea es de $\epsilon = 4000$ días. El comportamiento del sistema en este caso es muy sensible a las variaciones del parámetro β . B - Retrato de fases (s-i) del modelo *SIR* con vacunación al realizar una variación dinámica sobre el contacto infeccioso β . El sistema responde a la variación realizando una serie de picos para luego colapsar a su valor estacionario.

Al tomar un valor de $\beta_2 = 1,3 \frac{1}{d}$ se observa un pico en la fracción de infectados, luego de los 50 años de realizado el cambio dinámico en este parámetro, que alcanza hasta 30 veces el valor estacionario. Previo a este pico epidémico los infectados son cercanos a cero por lo que se observa una dinámica de reemergencia de la enfermedad. En el caso de tomar $\beta_2 = 2,0 \frac{1}{d}$ se observa un primer pico de gran amplitud que rápidamente reduce su tamaño y el sistema oscila con una amplitud menor.

En la figura 6.3 B se observa el retrato de fases del sistema al variar el contacto infectivo β . Si bien el valor estacionario de susceptibles cambia notablemente el de infectados no sufre gran variación. Sin embargo la disminución de este parámetro provoca un comportamiento dinámico con una brusca disminución en la fracción de infectados en una primera instancia y un gran aumento de infectados, generando picos epidémicos de gran amplitud.

Este comportamiento es similar al observado en distintas series epidemiológicas de distintas enfermedades descritas en el capítulo 1.3 como la difteria en Rusia.

6.3. Modelo con cepas diversas

Pueden encontrarse en la literatura diversos modelos epidemiológicos que intentan explicar la reemergencia de una enfermedad suponiendo que las cepas de bacterias circulantes son distintas a las utilizadas al fabricar la vacuna [65, 70, 100, 105, 137]. Las cepas bacterianas de este grupo son inmunes a los anticuerpos generados por el sistema inmunológico luego de recibir la vacuna, posibilitando la transmisión de la enfermedad en personas vacunadas. Es posible que este efecto pueda ser causa de la reemergencia de una enfermedad infecciosa [114]. En esta sección nos enfocaremos en las enfermedades transmitidas por bacterias y analizaremos la hipótesis de que al introducir la vacuna las cepas inmunes a los anticuerpos generados por vacunación den lugar a la reemergencia de la epidemia. Esta hipótesis es diferente a la de considerar que la eficacia de la vacunación es nula ya que podría existir una dinámica entre las poblaciones de bacterias de distintas cepas y en ese caso la circulación de dos versiones de la enfermedad. En este sentido el modelo se asemeja al de dos enfermedades coexistiendo e interactuando.

Para representar este efecto se construyó y analizó un modelo compartimental tipo *SIR* agregando nuevos compartimentos que permiten simular la infección con mas de una cepa bacteriana. Se supuso que la vacunación es efectiva para desarrollar inmunidad respecto a un grupo determinado de cepas aunque es inefectiva para otros. En este sentido distinguimos dos grupos de cepas, uno inmune a los anticuerpos generados por la vacuna, el de cepas resistentes y un conjunto inicial con el total de las cepas. Las cepas resistentes sobreviven, colonizan y se reproducen generando una infección. Una vez que se reproducen suponemos que la cantidad de bacterias en el organismo es similar que en la enfermedad de la

época prevacunal, y por consecuencia su infectividad es similar.

Este modelo es representado en la figura 6.4. Se utilizó el subíndice C para referirnos a las cepas o conjunto de ellas que son resistentes y el subíndice 0 para las cepas o conjunto de ellas previas a la vacunación. Los individuos que nacen y no reciben una vacuna eficaz integran el compartimento S_0 , que representa la cantidad de individuos susceptibles a ser infectados por cualquier cepa o conjunto de cepas. De esta manera pueden ser infectados al entrar en contacto con individuos infectados tipo I_0 con una tasa de contagio β_{00} o con infectados tipo I_C con una tasa de contagio β_{0C} . Se supuso que la tasa de infección es similar en ambos casos ya que el nivel de colonización en los infectados es similar y el sujeto expuesto es completamente inmune. En los infectados I_0 hay presencia de todas las cepas, algunas de las cuales son resistentes a la vacunación y otras que no, en cambio en los infectados I_C las cepas que colonizan son las que sobreviven a los anticuerpos generados vía vacunación, lo cual da lugar a la transmisión de una enfermedad compuesta unicamente por las cepas resistentes. Los individuos vacunados eficazmente, que llamamos S_C , pueden infectarse al entrar en contacto con un I_C a una tasa β_{CC} que se supone del mismo orden que β_{00} , la tasa de contacto infectivo previa a la vacunación.

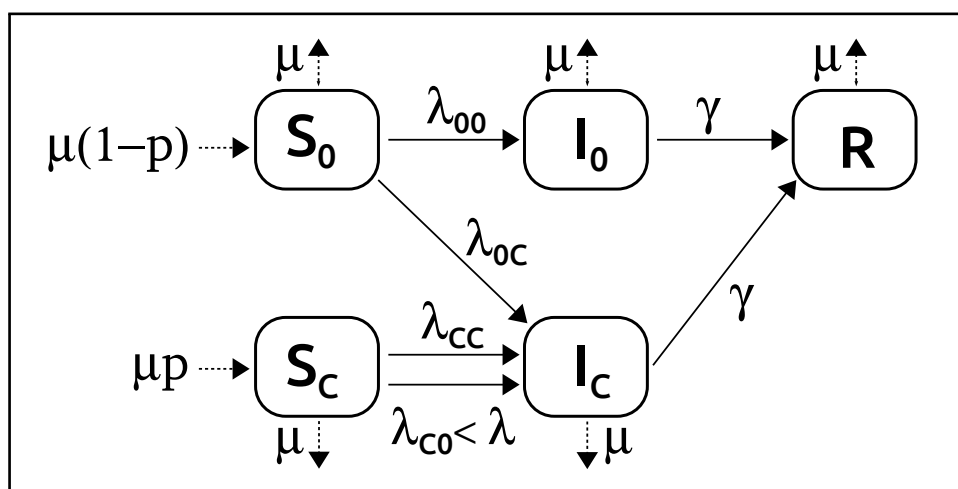


Figura 6.4: Modelo de transmisión de una enfermedad infecciosa con dos conjuntos de cepas. El compartimento S_0 representa a los individuos susceptibles de ser infectados por cualquier cepa o conjunto de ellas. El compartimento S_C representa a los individuos susceptibles de ser infectados por las cepas resistentes. Los infectados I_0 fueron infectados por el cúmulo de cepas inicial y los I_C son infectados por las cepas resistentes. El compartimento R representa el de individuos recuperados, en este compartimento los individuos poseen inmunidad y no se infectan.

Hasta ahora el modelo no puede explicar una primer infección con la enfermedad resistente ya que los infectados I_C no pueden existir antes de que se comience a vacunar. Para salvar este problema se supuso que un sujeto vacunado al entrar

en contacto con un infectado I_0 puede contagiarse con las cepas resistentes, solo que en este caso la tasa de contagio está relacionada con la proporción de las cepas resistentes respecto al total de cepas inicial que pueden encontrarse en un infectado I_0 . En esta dirección vamos a suponer que S_C puede contagiarse de I_0 con una probabilidad muy baja: $\beta_{C0} \ll \beta_{00}$, y con esa tasa son removidos hacia el compartimento I_C ya que solo son colonizados por las cepas resistentes. Suponemos que el tipo de infección es similar al que hubiesen tenido en contacto con un I_C ya que una vez dentro del cuerpo la cepa puede reproducirse.

Con este modelo se simula la supervivencia de las cepas resistentes como una consecuencia de la introducción de la vacunación. También condensa las hipótesis realizadas en las secciones 6.1 y 6.2 ya que se produce un cambio en la eficacia de la vacuna y también en el contacto infectivo además de agregar más compartimentos infectológicos lo cual hace la dinámica más compleja.

6.3.1. Implementación matemática determinista

El modelo puede ser implementado matemáticamente mediante un sistema de ecuaciones diferenciales. En este sistema s_0 representa la fracción de población susceptible, s_C la fracción de población vacunada y por lo tanto susceptible sólo a las cepas resistentes, i_0 la fracción de infectados con las cepas o conjunto de cepas previas a la vacunación, i_C la fracción de infectados con las cepas resistentes y r la fracción de individuos recuperados luego de la infección. De esta forma el conjunto de ecuaciones es el siguiente

$$\frac{ds_0}{dt} = (1 - p(t))\mu - \beta_{00}s_0i_0 - \beta_{0C}s_0i_C - \mu s_0, \quad (6.3)$$

$$\frac{ds_C}{dt} = p(t)\mu - \beta_{CC}s_Ci_C - \beta_{C0}s_Ci_0 - \mu s_C, \quad (6.4)$$

$$\frac{di_0}{dt} = \beta_{00}s_0i_0 - \gamma i_0 - \mu i_0, \quad (6.5)$$

$$\frac{di_C}{dt} = \beta_{0C}s_0i_C + \beta_{C0}s_Ci_0 + \beta_{CC}s_Ci_C - \mu i_C - \gamma i_C, \quad (6.6)$$

$$\frac{dr}{dt} = \gamma i_0 + \gamma i_C - \mu r, \quad (6.7)$$

donde la vacunación es introducida de manera dinámica a través de una función sigmoidea

$$p(t) = p_f \frac{1}{1 + \exp(-(t - t_{vac})/t_m)}. \quad (6.8)$$

Donde p_f es la eficacia de la vacunación luego de las campañas de vacunación, t_{vac} el momento en que se comienza a aplicar y t_m el tiempo característico de aplicación. Se aplica un cambio dinámico en la eficacia ya que se quiere observar de que manera la reproducción de las cepas resistentes es una consecuencia de

la introducción de la vacuna en el modelo. En este modelo los individuos que nacen a una tasa μ integran el compartimento s_0 con una tasa $(1 - p(t))$ y el de vacunados s_C con una tasa $p(t)$. Los s_0 pueden infectarse al entrar en contacto con los infectados i_0 con una tasa β_{00} , siendo removidos al compartimento i_0 , o con los infectados i_C con una tasa β_{0C} siendo removidos al compartimento i_C . Los individuos en s_C pueden ser infectados por los i_C con una tasa β_{CC} siendo removidos a la clase i_C o por los i_0 con una tasa β_{C0} , que representa la fracción del total de cepas resistentes que hay en un i_0 y la consideraremos muy pequeña en relación a las otras tasas de contacto infectivo. Los individuos en i_0 y en i_C pueden recuperarse a una tasa γ con la cual son removidos al compartimento de recuperados r , es decir que suponemos que el periodo de supervivencia en el cuerpo es el mismo en ambos casos. Esta hipótesis tiene sentido si suponemos que en ambos casos la respuesta del sistema inmunológico dada por la inmunidad adaptativa es similar en su tiempo de respuesta. La tasa de muerte μ es la misma para los individuos de cualquiera de los compartimentos y es igual a la tasa de nacimientos, por lo que la población total se mantiene constante.

Dado que el sistema de salud en general no reconoce con que cepas específicas están infectadas las personas que registran una enfermedad, se tienen en cuenta el total de infectados $i_0 + i_C$ y de susceptibles $s_0 + s_C$, a la hora de interpretar los resultados de las simulaciones.

En las simulaciones se utilizaron los parámetros que se observan en la tabla 6.1. Con los parámetros de esta tabla los valores estacionarios resultan: $s_0^* = 2,0 \cdot 10^{-2}$; $s_C^* = 1,8 \cdot 10^{-1}$; $i_0^* = 0,0$; $i_C^* = 3,1 \cdot 10^{-4}$ y $r^* = 0,80$.

| Parámetro | | Valor utilizado |
|---|--------------|--------------------|
| Paso temporal (días) | dt | 0,0001 días |
| Esperanza de vida (años) | $espvida$ | 70 años |
| Tiempo de recuperación (días) | t_{rec} | 10 días |
| Tasa de contacto infectivo S_0 con I_0 | β_{00} | 1,5 1/días |
| Tasa de contacto infectivo S_0 con I_C | β_{0C} | 0,5 – 2,0 1/días |
| Tasa de contacto infectivo S_C con I_0 | β_{C0} | 0,001 – 1,0 1/días |
| Tasa de contacto infectivo S_C con I_C | β_{CC} | 1,5 1/días |
| Efectividad de la vacuna | p_{vac} | 0,0 – 0,9 |
| Tiempo en el que se aplica la vacunación (años) | t_{vac} | 20 años |
| Tiempo medio de cobertura vacunal (años) | t_m | 1 año |

Tabla 6.1: Parámetros utilizados en las simulaciones del modelo con cepas diversas. En algunos casos los parámetros son fijos y en otros se explorarán distintos valores dentro de los segmentos definidos.

El sistema de ecuaciones 6.3-6.7 fue integrado numéricamente utilizando el algoritmo de Euler, obteniendo así la dinámica temporal de las variables. Inicialmente se calcularon los valores de equilibrio para el caso en el que no se considera la vacunación. En este caso los infectados i_C y los susceptibles s_C son nulos y

para las variables s_0 , i_0 y r_0 se obtienen las ecuaciones 2.7-2.9 del modelo *SIR* descrito en la sección 2: $s_0(t=0) = 0,07$ e $i_0(t=0) = 0,00038$. Se utilizaron estos valores iniciales y como parámetros $p_f = 0,9$; $\beta_{C0} = 0,1 \frac{1}{d}$; $\beta_{0C} = 0,5 \frac{1}{d}$ y el resto de los parámetros de la tabla 6.1. Con estos parámetros y condiciones iniciales se implementó la integración del sistema de ecuaciones. En la figura 6.5 A se observan las variables como función del tiempo en una implementación.

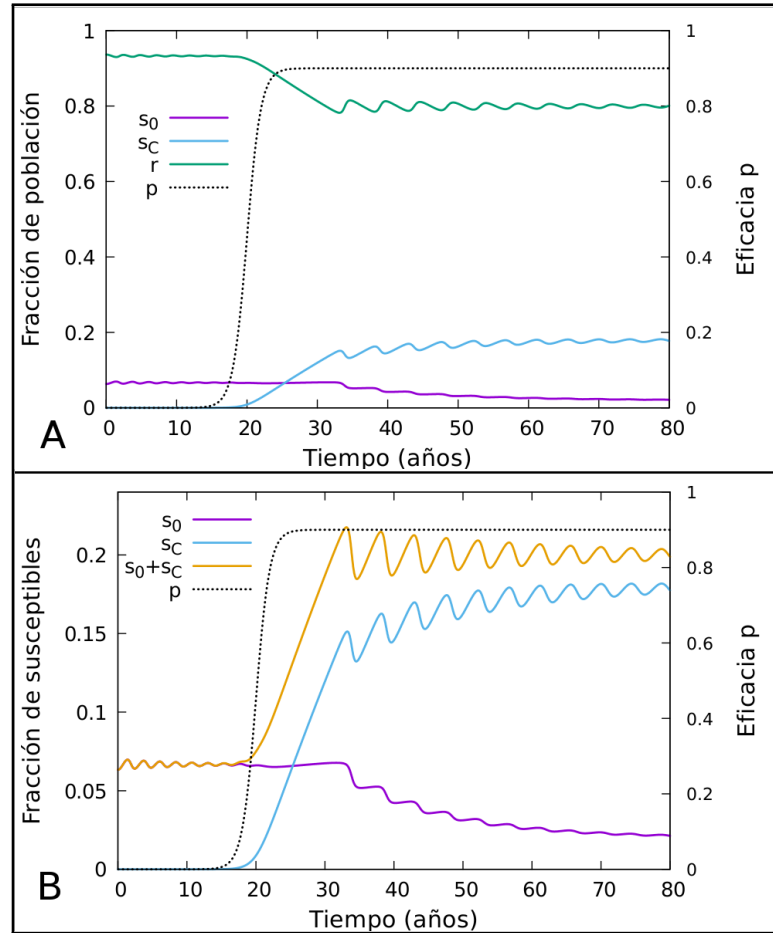


Figura 6.5: A - Dinámica de la fracción de susceptibles y recuperados como función del tiempo en el modelo con cepas diversas. La curva negra punteada representa la eficacia de la vacunación. Se utilizaron como parámetros $p_f = 0,9$; $\beta_{00} = 1,5$; $\beta_{0C} = 0,5$; $\beta_{C0} = 0,01$; $\beta_{CC} = 0,5$ y el resto de los parámetros de la tabla 6.1. B - Detalle de la figura A. Fracción de susceptibles s_0 , s_C y su suma.

Se partió de una condición inicial fuera del equilibrio, luego el sistema llega a un equilibrio estable hasta $t = 20$ cuando se introduce la vacunación. A partir de la vacunación los susceptibles s_C comienzan a crecer y los susceptibles s_0 y recuperados r a decrecer. Finalmente se obtiene un valor estacionario para estas variables. En la figura 6.5 B se observa la dinámica de la fracción de individuos susceptibles s_0 y s_C y su suma como función del tiempo. A partir de la intro-

ducción de la vacuna, a un tiempo $t_{vac} = 20$ años, se observa un aumento de la fracción de susceptibles s_C y una disminución de los susceptibles s_0 .

En la figura 6.6 A se observa la fracción de individuos infectados como función del tiempo en esta misma simulación.

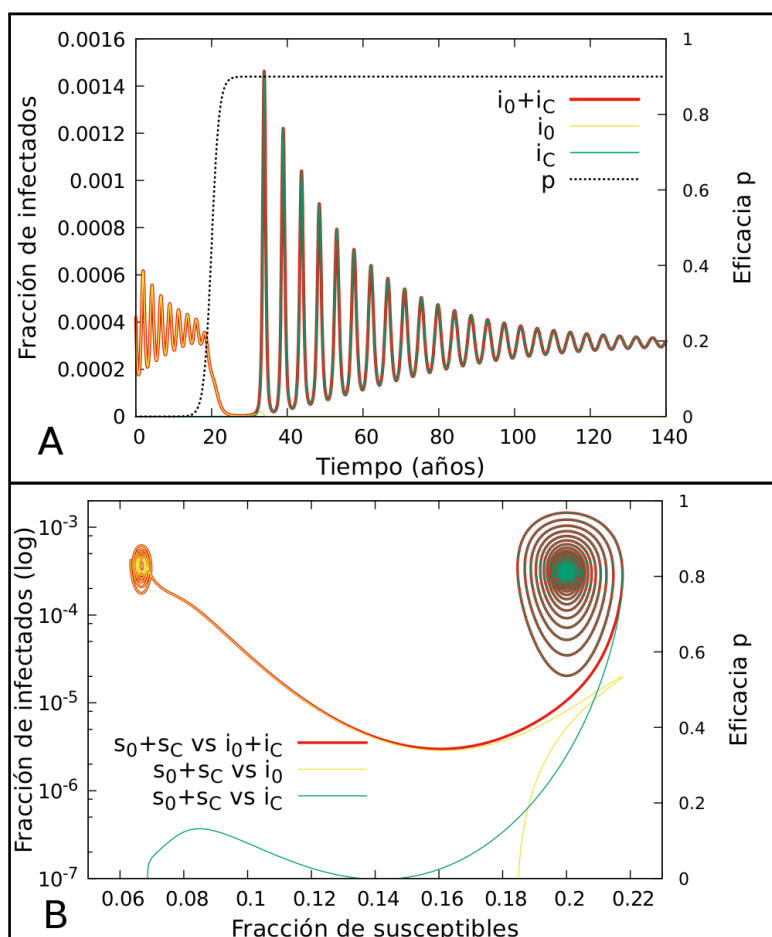


Figura 6.6: A - Fracción de infectados en el modelo cepas diversas. A los 20 años de iniciada la simulación se introdujo la vacunación lo cual lleva a un fuerte descenso en la fracción de infectados y luego la reemergencia de la enfermedad. B - Retrato de fases (s-i) utilizando escala logarítmica en el eje y . Al variar el contacto infectivo β el punto fijo cambia de lugar y el sistema responde realizando oscilaciones.

Antes de la aplicación de la vacunación la fracción de infectados realiza oscilaciones de baja amplitud alrededor de su valor estacionario. A partir de la aplicación de la vacunación en $t = 20$ años se observa una disminución de la fracción de infectados. Podemos observar un intervalo de 10 años aproximadamente, luego de introducida la vacunación, en el cual la fracción de infectados posee valores muy bajos. Pasado este periodo, a un tiempo de $t = 35$ años, se observa una reemergencia debido a la supervivencia de las cepas resistentes. En

esta etapa el sistema realiza oscilaciones de gran amplitud alrededor de su valor estacionario. En el estacionario la fracción de infectados llega a un valor de equilibrio ($i_0^* + i_C^* = 3,14 \cdot 10^{-4}$) que no varía notablemente respecto al prevacunal ($i_0(0) + i_C(0) = 3,8 \cdot 10^{-4}$). La simulación permite observar de que manera la dinámica del sistema provoca picos epidémicos de la enfermedad más allá de que el valor estacionario sea similar. En el retrato de fases (Figura 6.6 B) se puede observar el punto fijo, un foco estable, al cual convergen las variables en forma oscilatoria. Cuando se produce una variación de los parámetros, debido a la introducción de la vacunación, el punto fijo cambia y el sistema oscila alrededor del nuevo punto fijo produciendo picos epidémicos en la serie temporal.

La forma en la que se comportan estas curvas depende de los parámetros utilizados en las simulaciones y al utilizar otros parámetros pueden observarse distintas series temporales. En la figura 6.7 se muestra la fracción de infectados al considerar 3 grupos de parámetros distintos.

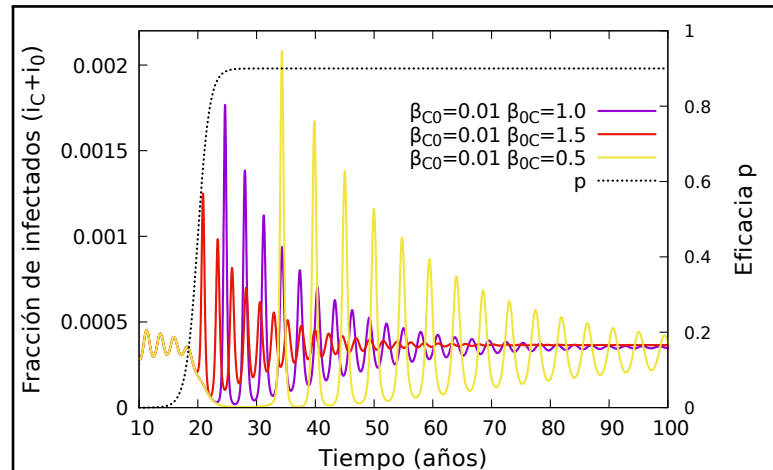


Figura 6.7: Dinámica de la fracción de infectados ($i_0 + i_C$) en el modelo con cepas diversas utilizando distintas series de parámetros. En todos los casos se observa una dinámica reemergente aunque el valor final de la fracción de infectados, la amplitud del pico epidémico y tiempo característico de reemergencia dependen de los parámetros utilizados.

A partir de estas figuras definiremos el tiempo de reemergencia como el tiempo transcurrido entre el tiempo medio de aplicación de la vacunación t_{vac} y el tiempo en el que se observa el primer pico de reemergencia, y su amplitud como la fracción de infectados en el pico. A continuación se realiza un estudio de las características de la serie temporal de reemergencia como función de los parámetros del modelo.

Estudio del espacio de parámetros

Se realizaron simulaciones del modelo propuesto utilizando una serie de parámetros con el fin de estudiar su comportamiento. Se consideró que el contacto infecti-

vo entre un individuo susceptible no vacunado S_0 y un infectado I_0 es: $\beta_{00} = 1,5 \frac{1}{d}$; el contacto infectivo entre un susceptible S_0 y un infectado I_C es igual al de un susceptible S_C y un infectado I_C ya que en ambos casos los susceptible no poseen inmunidad con respecto a las cepas resistentes: $\beta_{CC} = \beta_{0C} = [0,5; 1,0; 1,5; 2,0] \frac{1}{d}$; el contacto infectivo entre un susceptible S_C y un infectado I_0 se tomó: $\beta_{C0} = [0,001; 0,01; 0,1; 1,0] \frac{1}{d}$. En todos los casos se tomó un tiempo medio de recuperación de $t_{rec} = 10$ días y una esperanza de vida de $t_{vida} = 70$ años. Con estas series de parámetros se estudió el valor estacionario, de la fracción de infectados, la amplitud del pico epidémico de reemergencia y el tiempo de reemergencia en función de los parámetros.

En la figura 6.8 A se observa el valor estacionario de la fracción de infectados como función del contacto infectivo β_{0C} .

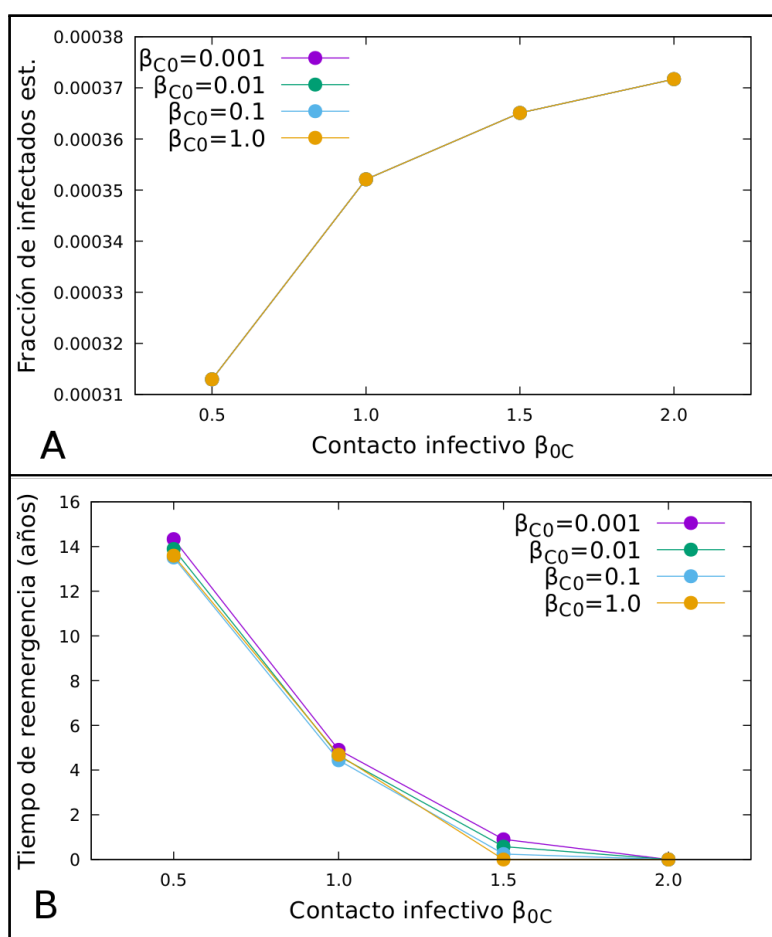


Figura 6.8: A - Fracción de infectados en el estado estacionario como función del contacto infectivo β_{0C} . Cómo se observa no hay una gran variación en la fracción del estado estacionario. B - Tiempo de reemergencia como función del contacto infectivo β_{0C} . Las distintas curvas se realizaron con distintos valores del contacto infectivo β_{C0} .

Las curvas en distintos colores fueron obtenidas utilizando distintos valores para el contacto infectivo β_{C0} . Se puede observar que la fracción de infectados final no varía al realizar variaciones en el contacto infectivo β_{C0} y aumenta levemente al aumentar el contacto infectivo β_{0C} . En la figura 6.8 B se observa el tiempo de reemergencia como función del contacto infectivo β_{0C} . El tiempo de reemergencia del pico epidémico disminuye al aumentar el contacto infectivo β_{0C} entre un susceptible S_0 y un infectado I_C . Este parámetro modifica el tiempo en el cual se selecciona a las cepas resistentes y en este caso se obtuvieron valores entre 0 y 14 años. El tiempo de reemergencia no se ve influenciado por la variación del contacto infectivo entre un individuo susceptible S_C y un infectado I_0 : β_{C0} . Esto se debe a que la fracción de infectados I_0 disminuye notablemente al introducir la vacunación.

En la figura 6.9 se observa la fracción de infectados en el pico epidémico como función del contacto infectivo β_{0C} .

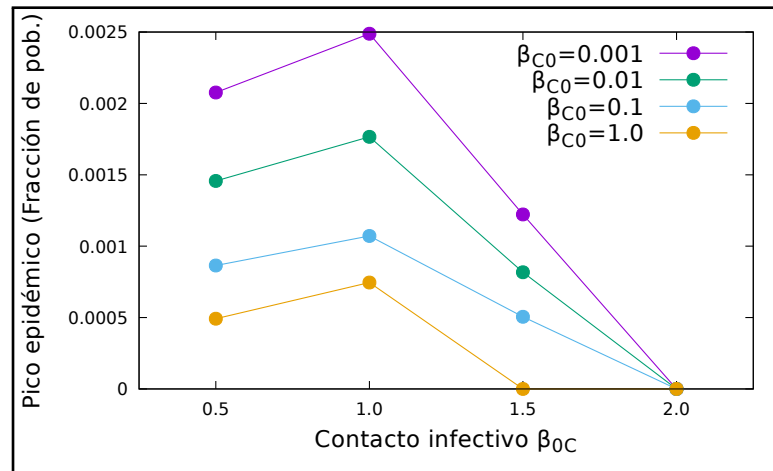


Figura 6.9: Valor de la fracción de infectados en el pico epidémico como función del contacto infectivo β_{0C} . Las distintas curvas se realizaron con distintos valores del parámetro β_{C0} .

Se observa que el pico epidémico alcanza un máximo para valores de β_{0C} cercanos a 1 y aumenta al disminuir el valor de β_{C0} .

Los resultados muestran que, dependiendo de los parámetros utilizados, al introducir la vacunación se obtiene una disminución de la incidencia de la epidemia y típicamente a los 10 años se observa una reemergencia de la epidemia debido a la resistencia de las cepas inmunes a los anticuerpos generados por vacunación.

Capítulo 7

Conclusiones

En el capítulo inicial (cap. 1) se planteó la pregunta central de esta tesis acerca de las posibles causas de reemergencia de muchas enfermedades que habían sido controladas a partir de políticas de salud. En este sentido se analizó la hipótesis de que las fluctuaciones poblacionales puedan dar lugar a los picos epidémicos que se observan con cierta periodicidad en diversas enfermedades sin motivo aparente, hipótesis que exploramos en los capítulos 3, 4 y 5 con distintos modelos. Por otro lado en el capítulo 6 se realizaron simulaciones de otras hipótesis de reemergencia asociadas a una disminución en la eficacia de la vacunación, un cambio en el contacto infectivo y la selección de cepas bacterianas resistentes a los anticuerpos generados por vacunación.

En el capítulo 2 repasamos la implementación determinista del modelo *SIR*, realizando un análisis de estabilidad lineal asociado al punto fijo estable. El periodo de reemergencia observado en las soluciones del modelo *SIR* cerca del punto fijo están en acuerdo con el análisis de autovalores. Mediante este análisis también se obtuvo un diagrama de fases en función de los parámetros del modelo donde pueden diferenciarse dos regiones en las que el punto fijo estable puede caracterizarse como un foco estable o como un nodo estable según el caso. En la región del foco estable el sistema realiza oscilaciones amortiguadas, mientras que en la región del nodo estable la epidemia se extingue rápidamente sin oscilar.

Si bien los modelos deterministas exhiben oscilaciones que reproducen el comportamiento oscilatorio de las epidemias, como en el modelo *SIR*, éstas no son sostenidas, es decir que la amplitud de las mismas decae rápidamente y el sistema alcanza su estado de equilibrio al cabo de un tiempo. Para obtener picos de amplitud sostenida algunos autores han optado por agregar términos que funcionan como forzadores estacionales, típicamente una variación estacional en el contacto infectivo debido a causas externas [101, 170]. Si bien este enfoque ha podido explicar el comportamiento estacional de algunas enfermedades, no puede explicar el comportamiento de otras como la rubéola, la varicela o la tos convulsa, cuyos picos epidémicos tienen un periodo plurianual. Otros autores han obtenido picos periódicos sostenidos mediante la implementación de modelos con ecuaciones de tiempos retardados. Las ecuaciones que surgen de este enfoque en general no pue-

den ser resueltas analíticamente y en muy pocos casos las simulaciones de estos modelos arrojan resultados realistas [38, 50, 85]. Una de las hipótesis de este trabajo es la consideración de que las sociedades donde se desarrollan las epidemias están compuestas por un número discreto de individuos. Por esta razón adoptamos un modelo estocástico que considera números de individuos como variables y no densidades. En esta implementación los estados del sistema son discretos, los procesos que cambian este estado son estocásticos y la dinámica está descrita por la ecuación maestra que determina la dinámica de la probabilidad de los estados del sistema.

En el capítulo 3 se implementó el modelo *SIR* en forma estocástica y en las simulaciones se observó la existencia de picos epidémicos periódicos con una frecuencia igual a la frecuencia característica de las oscilaciones amortiguadas observadas en la implementación determinista en torno al punto de equilibrio. Se observó que las fluctuaciones de las fracciones de población decrecen de manera proporcional a $N^{-1/2}$ respecto al tamaño del sistema.

La relación entre las fluctuaciones poblacionales y la estructura del modelo fue explorada por Aparicio y Solari [12] en un modelo bidimensional, hallando una relación entre las probabilidades de transición de los estados y la desviación cuadrática media de las fluctuaciones poblacionales de cada variable respecto a sus valores medios. Estos resultados apuntan a la posibilidad de obtener expresiones analíticas que caractericen el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales. La ecuación maestra en general no presenta soluciones analíticas salvo casos triviales y de escaso interés. Sin embargo es posible hacer una expansión de ecuación maestra en términos del tamaño del sistema, como propuso Van Kampen [161]. El primer orden no nulo de esta expansión se denomina aproximación lineal del ruido (LNA) y fue introducida por McKane y Newman [110] para estudiar el comportamiento de la implementación estocástica de un modelo depredador-presa y relacionarlo con la estructura de la implementación determinista, obteniendo una expresión aproximada para el espectro de Fourier de las fluctuaciones.

Realizando este desarrollo en el modelo *SIR* se comparó el espectro de Fourier de la implementación estocástica con el calculado mediante la aproximación LNA. Dada la correspondencia entre ambos se utilizó la aproximación LNA para caracterizar el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales en función de los parámetros del modelo, en particular del contacto infeccioso y el tiempo medio de recuperación. En la región del espacio de parámetros donde el sistema posee un foco estable se observan fluctuaciones cuya frecuencia dominante, amplitud y factor de calidad dependen de los parámetros del modelo.

Con estas herramientas en el capítulo 4 se realizó un estudio del modelo epidémico *SIRS* que incluye el proceso de vacunación y el proceso de pérdida de inmunidad. Este modelo puede ser utilizado para predecir el comportamiento de epidemias luego de aplicar políticas de salud como la vacunación. En la implementación determinista del modelo se calculó el valor crítico de la eficacia con el que se logra erradicar a una enfermedad como función de los parámetros. También se halló el comportamiento del periodo característico de las fluctuaciones cerca

del punto de equilibrio como función de la eficacia de la vacunación. Mediante el análisis de estabilidad lineal se caracterizaron dos regiones del espacio de parámetros al igual que con el modelo *SIR*, una en la que el punto fijo es un foco estable y se observa una dinámica oscilatoria y una en la que el punto fijo es un nodo estable y la epidemia se extingue. En el estudio estocástico de este modelo se obtuvo el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales como función de los parámetros calculando su espectro de Fourier a partir de la aproximación LNA. Se calculó el periodo con mayor contribución en el espectro, su amplitud y su factor de calidad en función del contacto infectivo y el tiempo de recuperación y también como función del tiempo medio de pérdida de inmunidad y la eficacia de la vacunación. En el caso de la dependencia de las fluctuaciones con el contacto infectivo y el tiempo de recuperación se obtuvo un comportamiento similar al del modelo *SIR*. Al utilizar parámetros del modelo cercanos a la curva separatriz se observa la amplificación de las fluctuaciones estocásticas, obteniendo simulaciones cuya dinámica posee picos de mayores amplitudes, mayores periodos y un factor de calidad mayor. En el caso de aplicar la vacunación sin considerar la pérdida de inmunidad se observa que la región del espacio de parámetros en la cual la enfermedad se extingue se extiende. Este estudio nos permite evaluar la factibilidad de la erradicación de una enfermedad. En cuanto al comportamiento de las fluctuaciones en función del tiempo medio de inmunidad y la eficacia de la vacunación se observó que aumentan su amplitud, su periodo y su factor de calidad al aumentar el tiempo medio de pérdida de inmunidad y en cambio no se observan grandes variaciones respecto a la eficacia de la vacunación.

En el capítulo 5 se desarrolló el modelo *SIRV* en el que se tiene en cuenta un compartimento de individuos vacunados, posibilitando considerar un tiempo medio de pérdida de inmunidad por vacunación distinto al de inmunidad natural conferida por la infección. Se observó que la fracción de individuos infectados en el estado estacionario disminuye al aumentar el tiempo medio de pérdida de inmunidad natural. En cambio no se ve un gran cambio con respecto al tiempo medio de pérdida de inmunidad conferida por vacunación.

Muchos estudios consideran modelos matemáticos aproximados con el fin simplificar el tratamiento analítico. En este sentido se sacrifica fidelidad, eliminando procesos, para obtener una solución cómoda pero menos precisa. Este el caso de varios modelos epidemiológicos, por ejemplo, se considera igual tasa de nacimientos que de muerte, o que la inmunidad adquirida por vacunación tiene una vida media igual a la adquirida por infección natural. La primera simplificación nos permite trabajar con estados estacionarios donde el número de individuos N es constante, lo que además elimina una de las variables. En otros modelos en los que N crece no se obtienen estados estacionarios. La segunda simplificación solo permite la eliminación de un compartimento. Esta reducción de la dimensionalidad del problema permite la aplicación de LNA a través de su versión bidimensional [110], aplicada por Alonso et al. [4] en un modelo epidemiológico tipo *SIR*. Alternativamente uno podría generalizar la aproximación LNA para un número arbitrario de variables y así tener la posibilidad de explorar modelos más comple-

jos que contemplen procesos mas diversos. En la implementación estocástica del modelo *SIRV* optamos por ese camino y presentamos una generalización de la LNA para un numero arbitrario de variables. Partiendo de la ecuación maestra y usando la expansión de Van Kampen a primer orden (en $N^{1/2}$) se obtuvo una expresión analítica para el espectro de potencias de las fluctuaciones poblacionales en términos de los parámetros del modelo. Esta herramienta permite la exploración del espacio de parámetros sin pagar un gran costo computacional necesario para realizar las simulaciones estocásticas en modelos más complejos que incluyen diversos procesos y compartimentos.

Aplicamos esta expresión a la implementación estocástica del modelo *SIRV* obteniendo un excelente acuerdo entre los espectros obtenidos de manera teórica y los de las series temporales resultantes de las simulaciones estocásticas. Se caracterizó el comportamiento de las fluctuaciones estocásticas como función de los parámetros. Se observó que las fluctuaciones presentan un periodo mayor al aumentar el tiempo medio de pérdida de inmunidad natural. En esta dirección también aumentan la amplitud de las fluctuaciones y su factor de calidad. Sin embargo no existe una gran dependencia con respecto al tiempo medio de perdida de inmunidad conferida por vacunación. Con este modelo se observó en que medida la aproximación de igualar el tiempo medio de pérdida de inmunidad natural y adquirida por vacunación es razonable.

Se ha observado y caracterizado el efecto de las fluctuaciones poblacionales en distintos modelos epidemiológicos. Sin embargo, si bien las fluctuaciones poblacionales explican los picos epidémicos periódicos debidos a las oscilaciones sostenidas, no explican el fenómeno de la reemergencia de una enfermedad. En esta tesis hemos observado que las características de las fluctuaciones dependen de los parámetros. En este sentido un cambio en los parámetros puede dar lugar a la amplificación del efecto de las fluctuaciones. Es posible que cambios dinámicos en las características de una enfermedad puedan interpretarse como variaciones en los parámetros del modelo, por ejemplo en el contacto infectivo, el tiempo de recuperación o la eficacia de la vacunación, que deriven en la amplificación de las fluctuaciones poblacionales siendo ésta una de las posibles causas de los grandes picos epidémicos que se observan en las series de reemergencia de distintas enfermedades.

En el capítulo 6 se analizaron distintas hipótesis acerca de la reemergencia de las enfermedades infecciosas utilizando un modelo *SIRS* y un modelo con cepas bacterianas resistentes. En el modelo *SIRS* se propuso como hipótesis de reemergencia una disminución dinámica en la efectividad de la vacuna y una variación dinámica en el contacto infectivo β . Se caracterizó el comportamiento de la dinámica de la fracción de infectados en ambos casos pudiendo correlacionarlos con el patrón de las series temporales de reemergencia de distintas enfermedades. Al realizar cambios en la eficacia de la vacunación se observó un aumento pequeño en la fracción de infectados y un cambio suave en la dinámica, incluso al considerar el caso extremo en el que la eficacia de la vacuna es nula. Al realizar cambios en el contacto infectivo no se observa una gran variación en la fracción

estacionaria de infectados aunque se observa una dinámica transitoria caracterizada por grandes picos epidémicos, similar a la observada en la reemergencia de algunas enfermedades. Estos resultados permiten asociar el comportamiento de las series temporales de reemergencia de las enfermedades con la variación de distintos parámetros del modelo que representan a su vez a algunas de las posibles causas de la reemergencia de una enfermedad. En ese sentido un aumento suave en la incidencia de la enfermedad posiblemente se deba a una disminución en la eficacia de la vacunación y un comportamiento con picos epidémicos periódicos de gran amplitud a las causas asociadas con un cambio en el contacto infectivo.

En la sección 6.3 se desarrolló un modelo cuya hipótesis es la existencia de cepas resistentes a los anticuerpos generados por vacunación. Este efecto fue observado por Mooi et al. en el caso de la tos convulsa [114]. Las series temporales obtenidas en la implementación del modelo presentan picos de reemergencia típicamente luego de los 20 años de comenzar a aplicar la vacunación. Este comportamiento es similar al observado en las series epidemiológicas de algunas enfermedades infecciosas descritas en el capítulo 1.

Como resultado novedoso de este trabajo se estudiaron distintas causas posibles de reemergencia de enfermedades y se caracterizó el comportamiento dinámico de las epidemias en cada caso. Se aplicó la aproximación LNA como forma de caracterizar el comportamiento de las fluctuaciones poblacionales en distintos modelos epidemiológicos basados en individuos, incluso para sistemas con más de dos dimensiones, y para un rango amplio de los parámetros. Esta aplicación permite comprender de que manera una variación en los parámetros puede dar lugar a la amplificación de las fluctuaciones poblacionales, dando lugar a series epidemiológicas similares a las observadas en la reemergencia de distintas enfermedades infecciosas.

Más allá de los resultados concretos se espera que esta tesis pueda ser una guía procedimental para la generación y análisis de nuevos modelos epidemiológicos.

Bibliografía

- [1] Shaheen A Abdulkareem. *Simulating the Spread of Pertussis in Enschede Region Using Agent-Based Modelling*. Tesis Doctoral, 2010.
- [2] Marco Ajelli, Bruno Gonçalves, Duygu Balcan, Vittoria Colizza, Hao Hu, José J Ramasco, Stefano Merler, y Alessandro Vespignani. Comparing large-scale computational approaches to epidemic modeling: agent-based versus structured metapopulation models. *BMC infectious diseases*, 10(1):190, 2010.
- [3] Manas K Akmatov, Mirjam Kretzschmar, Alexander Krämer, y Rafael T Mikolajczyk. Timeliness of vaccination and its effects on fraction of vaccinated population. *Vaccine*, 26(31):3805–3811, 2008.
- [4] David Alonso, Alan J McKane, y Mercedes Pascual. Stochastic amplification in epidemics. *Journal of the Royal Society Interface*, 4(14):575–582, 2007.
- [5] Ian J Amanna, Nichole E Carlson, y Mark K Slifka. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *New England Journal of Medicine*, 357(19):1903–1915, 2007.
- [6] Roy M Anderson. *The population dynamics of infectious diseases: theory and applications*. Springer, 2013.
- [7] Roy M Anderson y Robert M May. Directly transmitted infections diseases: control by vaccination. *Science*, 215(4536):1053–1060, 1982.
- [8] Roy M Anderson, Robert M May, y B Anderson. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, tomo 28. Wiley Online Library, 1992.
- [9] Roy M Anderson, Graham F Medley, Robert M May, y A M Johnson. A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (hiv), the causative agent of aids. *Mathematical Medicine and Biology: a Journal of the IMA*, 3(4):229–263, 1986.
- [10] Hakan Andersson y Tom Britton. *Stochastic epidemic models and their statistical analysis*, tomo 151. Springer, 2012.

- [11] Herbert George Andrewartha. *The Distribution and Abundance of Animals: By HG Andrewartha and LC Birch*. University of Chicago Press, 1954.
- [12] Juan P Aparicio y Hernán G Solari. Sustained oscillations in stochastic systems. *Mathematical Biosciences*, 169(1):15–25, 2001.
- [13] Alfredo Arredondo Bruce y Jacqueline Amores Carraté. Enfermedades re-emergentes: factores causales y vigilancia. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 13(2), 2009.
- [14] Española de Vacunología Asociación. <http://www.vacunas.org/oms/>. Consultado el 11 de Agosto de 2017.
- [15] Española de Vacunología Asociación. <http://www.entrerios.gov.ar/msalud/blog/2016/02/28/reiteran-recomendaciones-para-evitar-la-proliferacion-del-dengue/>. Consultado el 2 de Septiembre de 2017.
- [16] Norman TJ Bailey. The role of statistics in controlling and eradicating infectious diseases. *The Statistician*, págs. 3–17, 1985.
- [17] Ronald Barrett, Christopher W Kuzawa, Thomas McDade, y George J Armelagos. Emerging and re-emerging infectious diseases: the third epidemiologic transition. *Annual review of anthropology*, 27(1):247–271, 1998.
- [18] Gustavo Barriga Angulo y Eva A Hernández Sánchez. Aspectos actuales de las infecciones emergentes y reemergentes. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 62(3):174–182, 2015.
- [19] Yoav Ben-Shlomo, Sara T Brookes, y Matthew Hickman. *Epidemiology, evidence-based medicine and public health: lecture notes*. Ed. 6. John Wiley & Sons, 2013.
- [20] Daniel Bernoulli. Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l’inoculation pour la prévenir. *Histoire de l’Académie Royale des Sciences (Paris) : Mémoires de Mathématiques et de Physique*, -:1–40, 1766.
- [21] Raj S Bhopal. *Concepts of epidemiology: integrating the ideas, theories, principles, and methods of epidemiology*. Oxford University Press, 2016.
- [22] Andrew J Black y Alan J McKane. Stochastic amplification in an epidemic model with seasonal forcing. *Journal of Theoretical Biology*, 267(1):85–94, 2010.
- [23] Andrew J Black y Alan J McKane. Stochastic formulation of ecological models and their applications. *Trends in Ecology & Evolution*, 27(6):337–345, 2012.

- [24] Andrew J Black, Alan J McKane, Ana Nunes, y Andrea Parisi. Stochastic fluctuations in the susceptible-infective-recovered model with distributed infectious periods. *Physical Review E*, 80(2):021922, 2009.
- [25] Sally M Blower, Diana Hartel, Hadi Dowlatabadi, Robert M Anderson, y Roy M May. Drugs, sex and hiv: a mathematical model for new york city. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 331(1260):171–187, 1991.
- [26] Sarah Boslaugh. *Encyclopedia of epidemiology*. Sage Publications, 2007.
- [27] Fred Brauer y Carlos Castillo-Chávez. *Mathematical models in population biology and epidemiology*, tomo 40. Springer, 2001.
- [28] Fred Brauer, Carlos Castillo-Chávez, Elmer De La Pava, Kamal Barley, Carlos W Castillo-Garsow, Diego Chowell, Baltazar Espinoza, Paula Gonzalez Parra, Carlos Hernandez Suarez, y Victor M Moreno. Modelos de la propagación de enfermedades infecciosas. *Ithaca NY*, págs. 14853–7801, 2014.
- [29] Lenka Bubniakova. The mathematics of infectious diseases. *Univerzita Komenského*, 2007.
- [30] Donald S Burke, Joshua M Epstein, Derek AT Cummings, Jon I Parker, Kenneth C Cline, Ramesh M Singa, y Shubha Chakravarty. Individual-based computational modeling of smallpox epidemic control strategies. *Academic Emergency Medicine*, 13(11):1142–1149, 2006.
- [31] John Charles Butcher. *Numerical methods for ordinary differential equations*. John Wiley & Sons, 2016.
- [32] Liming Cai, Shumin Guo, XueZhi Li, y Mini Ghosh. Global dynamics of a dengue epidemic mathematical model. *Chaos, Solitons & Fractals*, 42(4):2297–2304, 2009.
- [33] Lucia Pastore Celentano, Marco Massari, Daniele Paramatti, Stefania Salmaso, Alberto Eugenio Tozzi, et al. Resurgence of pertussis in europe. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(9):761–765, 2005.
- [34] Sandra S. Chaves, Paul Gargiullo, John X. Zhang, Rachel Civen, Dalya Guris, Laurene Mascola, y Jane F. Seward. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *New England Journal of Medicine*, 356(11):1121–1129, 2007.
- [35] James D Cherry. Epidemic pertussis in 2012 — the resurgence of a vaccine-preventable disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9):785–787, 2012.

- [36] James Chin. *El control de las enfermedades transmisibles*, tomo 581. Pan American Health Organization, 2001.
- [37] Robert B Couch y Julius A Kasel. Immunity to influenza in man. *Annual Reviews in Microbiology*, 37(1):529–549, 1983.
- [38] Tim Coulson, Pejman Rohani, y Mercedes Pascual. Skeletons, noise and population growth: the end of an old debate? *Trends in Ecology & Evolution*, 19(7):359–364, 2004.
- [39] Glen Cowan. *Statistical data analysis*. Oxford University Press, 1998.
- [40] Kathryn Daley. Introduction. En *Youth and Substance Abuse*, págs. 1–44. Springer, 2016.
- [41] James Davidson y HG Andrewartha. The influence of rainfall, evaporation and atmospheric temperature on fluctuations in the size of a natural population of thrips imaginis (thysanoptera). *The Journal of Animal Ecology*, págs. 200–222, 1948.
- [42] Gustavo H Dayan, Kate M Shaw, Andrew L Baughman, Liliana C Orellana, Raúl Forlenza, Alejandro Ellis, Jorge Chaui, Silvia Kaplan, y Peter Strebel. Assessment of delay in age-appropriate vaccination using survival analysis. *American journal of epidemiology*, 163(6):561–570, 2006.
- [43] Organización Mundial de la Salud. http://www.who.int/entity/gho/epidemic_diseases/cholera/cholera_005.jpg. Consultado el 2 de Septiembre de 2017.
- [44] Organización Panamericana de la Salud. *Enfermedades infecciosas nuevas, emergentes y reemergentes*, tomo 1. Organización Panamericana de la Salud, 1995.
- [45] Organización Panamericana de la Salud. *La salud en las Américas*. Organización Panamericana de la Salud, 2002.
- [46] Hester E de Melker, JF Schellekens, SE Neppelenbroek, FR Mooi, HC Rümke, y MA Conyn-van Spaendonck. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the netherlands: observations on surveillance data. *Emerging Infectious Diseases*, 6(4):348, 2000.
- [47] Antonio Ramírez de Verger. La peste como motivo literario (a propósito de coripo, job. iii, 338-379). *Cuadernos de Filología Clásica*, 19:145–168, 1985.
- [48] Mohammed Derouich y Abdesslam Boutayeb. Dengue fever: Mathematical modelling and computer simulation. *Applied Mathematics and Computation*, 177(2):528–544, 2006.

- [49] Roger Detels. Epidemiology: the foundation of public health. *Oxford Textbook of Global Public Health*, pág. 403, 2015.
- [50] Klaus Dietz. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. En *Mathematical Models in Medicine*, págs. 1–15. Springer, 1976.
- [51] Klaus Dietz y Hans JAP Heesterbeek. Daniel bernoulli’s epidemiological model revisited. *Mathematical Biosciences*, 180(1):1–21, 2002.
- [52] Carlos J Dommar, Rachel Lowe, Marguerite Robinson, y Xavier Rodó. An agent-based model driven by tropical rainfall to understand the spatio-temporal heterogeneity of a chikungunya outbreak. *Acta tropica*, 129:61–73, 2014.
- [53] Christopher Dye. Global epidemiology of tuberculosis. *The Lancet*, 367(9514):938–940, 2006.
- [54] Johan Elf y Måns Ehrenberg. Fast evaluation of fluctuations in biochemical networks with the linear noise approximation. *Genome research*, 13(11):2475–2484, 2003.
- [55] Yoichi Enatsu, Yukihiro Nakata, y Yoshiaki Muroya. Global stability of sirs epidemic models with a class of nonlinear incidence rates and distributed delays. *Acta Mathematica Scientia*, 32(3):851–865, 2012.
- [56] Eduardo Estrella. Consecuencias epidemiológicas de la conquista de américa. *MS. Dpto. de Humanidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Quito, Ecuador*, 2002.
- [57] John M Eyler. The changing assessments of john snow’s and william farr’s cholera studies. *Sozial-und Präventivmedizin*, 46(4):225–232, 2001.
- [58] Gabriel Fabricius, Paula Bergero, Maximiliano Ormazabal, Alberto Maltz, y Daniela Hozbor. Modelling pertussis transmission to evaluate the effectiveness of an adolescent booster in argentina. *Epidemiology & Infection*, 141(4):718–734, 2013.
- [59] Leonardo Fainboim y Jorge Geffner. *Introducción a la inmunología humana*. Ed. Médica Panamericana, 2005.
- [60] Anthony S Fauci. Infectious diseases: considerations for the 21st century. *Clinical Infectious Diseases*, 32(5):675–685, 2001.
- [61] Zhilan Feng, Carlos Castillo-Chávez, y Angel F Capurro. A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theoretical Population Biology*, 57(3):235–247, 2000.

- [62] Paul EM Fine y Jacqueline A Clarkson. Measles in england and wales—i: an analysis of factors underlying seasonal patterns. *International Journal of Epidemiology*, 11(1):5–14, 1982.
- [63] Bärbel F Finkenstädt y Bryan T Grenfell. Time series modelling of childhood diseases: a dynamical systems approach. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 49(2):187–205, 2000.
- [64] Sunita Gakkhar y Kuldeep Negi. Pulse vaccination in sirs epidemic model with non-monotonic incidence rate. *Chaos, Solitons & Fractals*, 35(3):626–638, 2008.
- [65] Sylvain Gandon y Troy Day. The evolutionary epidemiology of vaccination. *Journal of the Royal Society Interface*, 4(16):803–817, 2007.
- [66] Hong-Wei Gao, Li-Ping Wang, Song Liang, Yong-Xiao Liu, Shi-Lu Tong, Jian-Jun Wang, Ya-Pin Li, Xiao-Feng Wang, Hong Yang, Jia-Qi Ma, et al. Change in rainfall drives malaria re-emergence in anhui province, china. *PLoS One*, 7(8):e43686, 2012.
- [67] Crispin W Gardiner. *Stochastic methods*. Springer, 1985.
- [68] Vladimir I Gertsev y Vladlena V Gertseva. Classification of mathematical models in ecology. *Ecological Modelling*, 178(3):329–334, 2004.
- [69] Daniel T Gillespie. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of Computational Physics*, 22(4):403–434, 1976.
- [70] Michelle Girvan, Duncan S Callaway, Mark EJ Newman, y Steven H Strogatz. Simple model of epidemics with pathogen mutation. *Physical Review E*, 65(3):031915, 2002.
- [71] Sebastián Gonçalves, Guillermo Abramson, y Marcelo FC Gomes. Oscillations in sirs model with distributed delays. *The European Physical Journal B*, 81(3):363–371, 2011.
- [72] Didier Gonze y Marcelle Kaufman. Theory of non-linear dynamical systems. *Biophysical Journal*, 3:1405–1415, 1961.
- [73] Nicholas C Grassly y Christophe Fraser. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 273(1600):2541–2550, 2006.
- [74] Francisco Guerra. Origen de las epidemias en la conquista de américa. *Quinto centenario*, 14:43–51, 1988.

- [75] Ernst Hairer, Christian Lubich, y Gerhard Wanner. *Geometric numerical integration: structure-preserving algorithms for ordinary differential equations*, tomo 31. Springer, 2006.
- [76] Ernst Hairer, Syvert P Nørsett, y Gerhard Wanner. Solving ordinary differential equations i: nonstiff problems, vol. 8. *Springer Series in Computational Mathematics*, 1993.
- [77] Iain RB Hardy, Roland W Sutter, y Sieghart Dittmann. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former soviet union. *The Lancet*, 347(9017):1739–1744, 1996.
- [78] Kristin Harper y George Armelagos. The changing disease-scape in the third epidemiological transition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(2):675–697, 2010.
- [79] Douglas D Heckathorn, Robert S Broadhead, Denise L Anthony, y David L Weakliem. Aids and social networks: Hiv prevention through network mobilization. *Sociological Focus*, 32(2):159–179, 1999.
- [80] Jane M Heffernan, Robert J Smith, y Lindi M Wahl. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface*, 2(4):281–293, 2005.
- [81] Herbert W Hethcote. An age-structured model for pertussis transmission. *Mathematical Biosciences*, 145(2):89–136, 1997.
- [82] Herbert W Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, 42(4):599–653, 2000.
- [83] Herbert W Hethcote y Simon A Levin. Periodicity in epidemiological models. En *Applied Mathematical Ecology*, págs. 193–211. Springer, 1989.
- [84] Herbert W Hethcote, Harlan W Stech, y Pauline Van Den Driessche. Non-linear oscillations in epidemic models. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 40(1):1–9, 1981.
- [85] Herbert W Hethcote y David W Tudor. Integral equation models for endemic infectious diseases. *Journal of mathematical biology*, 9(1):37–47, 1980.
- [86] Alan Hinman. Eradication of vaccine-preventable diseases. *Annual Review of Public Health*, 20(1):211–229, 1999.
- [87] Dorothy M Horstmann, Harvey Liebhaver, George L Le Bouvier, Donald A Rosenberg, y Scott B Halstead. Rubella: reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *New England Journal of Medicine*, 283(15):771–778, 1970.

- [88] Daniela Hozbor, Frits Mooi, Darío Flores, Gabriela Weltman, Daniela Bottero, Sofía Fossati, Claudia Lara, María E Gaillard, Luis Pianciola, María E Zurita, et al. Pertussis epidemiology in argentina: trends over 2004–2007. *Journal of Infection*, 59(4):225–231, 2009.
- [89] Matt J Keeling y Pejman Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press, 2008.
- [90] William O Kermack y Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. En *Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences*, tomo 115, págs. 700–721. The Royal Society, 1927.
- [91] Kasper Kjeldsen, Ole Simonsen, y Iver Heron. Immunity against diphtheria 25–30 years after primary vaccination in childhood. *The Lancet*, 325(8434):900–902, 1985.
- [92] Nicola P Klein, Joan Bartlett, Ali Rowhani-Rahbar, Bruce Fireman, y Roger Baxter. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *New England Journal of Medicine*, 367(11):1012–1019, 2012.
- [93] Katia Koelle y Mercedes Pascual. Disentangling extrinsic from intrinsic factors in disease dynamics: a nonlinear time series approach with an application to cholera. *The American Naturalist*, 163(6):901–913, 2004.
- [94] Andreĭ Nikolaevich Kolmogorov. *Foundations of the theory of probability*. 1950.
- [95] Nancy Krieger. A glossary for social epidemiology. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55(10):693–700, 2001.
- [96] Donald J Krogstad. Malaria as a reemerging disease. *Epidemiologic Reviews*, 18:77–89, 1996.
- [97] Rachel Kuske, Luis F Gordillo, y Priscilla Greenwood. Sustained oscillations via coherence resonance in sir. *Journal of Theoretical Biology*, 245(3):459–469, 2007.
- [98] John M Last, Joseph Herbert Abramson, y Gary D Freidman. *A dictionary of epidemiology*, tomo 4. Oxford university press New York, 2001.
- [99] Walter Lederman. El hombre y sus epidemias a través de la historia. *Revista Chilena de Infectología*, 20:13–17, 2003.
- [100] Marc Lipsitch, Caroline Colijn, Ted Cohen, William P Hanage, y Christophe Fraser. No coexistence for free: neutral null models for multistrain pathogens. *Epidemics*, 1(1):2–13, 2009.

- [101] Wayne P London y James A Yorke. Recurrent outbreaks of measles, chickenpox and mumps: I. seasonal variation in contact rates. *American Journal of Epidemiology*, 98(6):453–468, 1973.
- [102] Miguel ángel Luque Fernández, Ariane Bauernfeind, Julio Díaz Jiménez, Cristina Linares Gil, Nathalie El Omeiri, y Dionisio Herrera Guibert. Influence of temperature and rainfall on the evolution of cholera epidemics in lusaka, zambia, 2003–2006: analysis of a time series. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(2):137–143, 2009.
- [103] Sergio López Moreno, Francisco Garrido Latorre, y Mauricio Hernández Avila. Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica. *Salud Pública de México*, 42(2):133–143, 2000.
- [104] Tim K Mackey, Bryan A Liang, Raphael Cuomo, Ryan Hafen, Kimberly C Brouwer, y Daniel E Lee. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4):949–979, 2014.
- [105] Margaret J Mackinnon y Andrew F Read. Virulence in malaria: an evolutionary viewpoint. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 359(1446):965–986, 2004.
- [106] Gerald L Bennett Mandell, John E Dolin, Raphael Gerald L Mandell, John E Bennett, Dolin, et al. *Enfermedades infecciosas: principios y práctica*. 616.9. Elsevier,, 2010.
- [107] Svetlana S Markina, Nina M Maksimova, Charles R Vitek, Erika Y Bogatyreva, y Anatoly A Monisov. Diphtheria in the russian federation in the 1990s. *Journal of Infectious Diseases*, 181(1):27–34, 2000.
- [108] Alan J McKane, James D Nagy, Timothy J Newman, y Marianne O Stefanini. Amplified biochemical oscillations in cellular systems. *Journal of Statistical Physics*, 128(1):165–191, 2007.
- [109] Alan J McKane y Timothy J Newman. Stochastic models in population biology and their deterministic analogs. *Physical Review E*, 70(4):041902, 2004.
- [110] Alan J McKane y Timothy J Newman. Predator-prey cycles from resonant amplification of demographic stochasticity. *Physical review letters*, 94(21):218102, 2005.
- [111] Presidencia de la Nación Argentina Ministerio de Salud. http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001014cnt-2017-01-01_calendario-vacunacion.altajpg. Consultado el 2 de Septiembre de 2017.

- [112] Abolfazl Mohammadbeigi, Mohsen Mokhtari, Seyed Mohsen Zahraei, Babak Eshrati, y Mehri Rejali. Survival analysis for predictive factors of delay vaccination in iranian children. *International Journal of Preventive Medicine*, 6, 2015.
- [113] Osva A Montesinos López y Carlos M Hernández Suárez. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 49(3):218–226, 2007.
- [114] Frits R Mooi, Nicoline AT Van Der Maas, y Hester E De Melker. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation—two sides of the same coin. *Epidemiology & Infection*, 142(4):685–694, 2014.
- [115] David M Morens, Gregory K Folkers, y Anthony S Fauci. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, 430(6996):242–249, 2004.
- [116] Jeremy N Morris. *Uses of epidemiology*. 3rd edition. Churchill, Edinburgh, 1975.
- [117] Stephen S Morse. Factors in the emergence of infectious diseases. En *Plagues and Politics*, págs. 8–26. Springer, 2001.
- [118] Rajeev Motwani y Prabhakar Raghavan. *Randomized algorithms*. Chapman & Hall/CRC, 2010.
- [119] Organización Panamericana Mundial. Tuberculosis en las américas. *Boletín Epidemiológico OPS*, 8:8, 1996.
- [120] Patrick Murray, Ken S Rosenthal, y Michael A Pfaller. *Microbiología Médica*. Elsevier Brasil, 2015.
- [121] Sylvie Méléard, Denis Villemonais, et al. Quasi-stationary distributions and population processes. *Probability Surveys*, 9:340–410, 2012.
- [122] Thomas C Nchinda. Malaria: a reemerging disease in africa. *Emerging Infectious Diseases*, 4(3):398, 1998.
- [123] Gideon A Ngwa y William S Shu. A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito populations. *Mathematical and Computer Modelling*, 32(7-8):747–763, 2000.
- [124] Alexander John Nicholson. The self-adjustment of populations to change. En *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, tomo 22, págs. 153–173. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1957.
- [125] Philip Norrie. *A History of Disease in Ancient Times: More Lethal Than War*. Springer, 2016.

- [126] Pearay L Ogra, Donald Kerr-Grant, Gabriel Umana, Judith Dzierba, y David Weintraub. Antibody response in serum and nasopharynx after naturally acquired and vaccine-induced infection with rubella virus. *New England Journal of Medicine*, 285(24):1333–1339, 1971.
- [127] Committee on Infectious Diseases et al. Varicella vaccine update. *Pediatrics*, 105(1):136–141, 2000.
- [128] World Health Organization. *The World health report: 2004: changing history*. Geneva: World Health Organization, 2004.
- [129] World Health Organization. *World health statistics 2015*. World Health Organization, 2015.
- [130] Marcelo Otero y Hernán G Solari. Stochastic eco-epidemiological model of dengue disease transmission by aedes aegypti mosquito. *Mathematical Biosciences*, 223(1):32–46, 2010.
- [131] Eva Panagiotakopulu. Pharaonic egypt and the origins of plague. *Journal of Biogeography*, 31(2):269–275, 2004.
- [132] Pablo Pesco, Paula Bergero, Gabriel Fabricius, y Daniela Hozbor. Assessment of pertussis vaccination strategies using a mathematical model of disease transmission. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 111(5):377–383, 2013.
- [133] Pablo Pesco, Paula Bergero, Gabriel Fabricius, y Daniela Hozbor. Modelling the effect of changes in vaccine effectiveness and transmission contact rates on pertussis epidemiology. *Epidemics*, 7:13–21, 2014.
- [134] Pablo Pesco, Paula Bergero, Gabriel Fabricius, y Daniela Hozbor. Mathematical modeling of delayed pertussis vaccination in infants. *Vaccine*, 33(41):5475–5480, 2015.
- [135] Alexis Pillsbury, Helen E Quinn, y Peter B McIntyre. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: Pertussis. *Communicable Diseases Intelligence*, 38(3):E179–E194, 2014.
- [136] Thomas C Quinn. Global burden of the hiv pandemic. *The Lancet*, 348(9020):99–106, 1996.
- [137] Olivier Restif y Bryan T Grenfell. Vaccination and the dynamics of immune evasion. *Journal of the Royal Society Interface*, 4(12):143–153, 2007.
- [138] Jesús Reyna-Figueroa, Marcelino Esparza-Aguilar, Luz del Carmen Hernández-Hernández, Sonia Fernández-Canton, y Vesta Louise Richardson-Lopez Collada. Congenital syphilis, a reemergent disease in Mexico: its epidemiology during the last 2 decades. *Sexually transmitted diseases*, 38(9):798–801, 2011.

- [139] Guillermo Mesa Ridel, Iraida Rodríguez Luis, y Julio Teja. Las enfermedades emergentes y reemergentes: un problema de salud en las américas. *Pan American Journal of Public Health*, 2004.
- [140] M Vicenta Rigo Medrano, José L Mendoza García, Adelina Gimeno Gascón, Jorge Roda Ramón, Israel Cremades Bernabeú, Pedro Antequera Rodríguez, Pedro J Alcalá Minagorre, Victoria Ortiz de la Tabla, y Juan Carlos Rodríguez Díaz. Vacunas acelulares (dtpa/dtpa) contra la tos ferina: duración de la protección. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(1):23–28, 2016.
- [141] Hannes Risken. *Fokker-planck equation*. Springer, 1984.
- [142] Raúl L Riverón Corteguera. Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto al siglo xxi. *Revista cubana de pediatría*, 74(1):7–22, 2002.
- [143] Tomoo Royama. *Analytical population dynamics*, tomo 10. Springer, 2012.
- [144] Héctor Sánchez y Edgar Vallejo. Towards the creation of an agent-based model to simulate dengue dynamics in human populations. *Di dalam: MICAI*, 2013.
- [145] Rodolfo Saracci. Introducing the history of epidemiology. *Teaching Epidemiology: a guide for teachers in epidemiology, public health and clinical medicine*, 2:1–19, 2010.
- [146] Victor J Schoenbach y Wayne D Rosamond. Understanding the fundamentals of epidemiology: an evolving text. *Chapel Hill: North Carolina*, 2000.
- [147] Matthew Scott, Brian Ingalls, y Mads Kærn. Estimations of intrinsic and extrinsic noise in models of nonlinear genetic networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 16(2):026107, 2006.
- [148] Marcos Simoes, Margarida M. Telo da Gama, y André Nunes. Stochastic fluctuations in epidemics on networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 5(22):555–566, 2008.
- [149] John Snow. *On the mode of communication of cholera*. John Churchill, 1855.
- [150] Herbert E Soper. The interpretation of periodicity in disease prevalence. *Journal of the Royal Statistical Society*, 92(1):34–73, 1929.
- [151] Erin J Staples, Robert F Breiman, y Ann M Powers. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical Infectious Diseases*, 49(6):942–948, 2009.

- [152] Lewi Stone, Ronen Olinky, y Amit Huppert. Seasonal dynamics of recurrent epidemics. *Nature*, 446(7135):533, 2007.
- [153] Steven H Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Westview press, 2014.
- [154] Peter S Swain, Michael B Elowitz, y Eric D Siggia. Intrinsic and extrinsic contributions to stochasticity in gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(20):12795–12800, 2002.
- [155] Lakkana Thaikruea, O Charoensook, S Reanphumkamkit, Prasert Dissomboon, R Phonjan, S Ratchbud, Y Kounsang, y D Buranapiyawong. Chikungunya in thailand: a re-emerging disease? *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 28:359–364, 1997.
- [156] Adrian M Tompkins y Volker Ermert. A regional-scale, high resolution dynamical malaria model that accounts for population density, climate and surface hydrology. *Malaria Journal*, 12(1):65, 2013.
- [157] David LK Toner. *Concentration Oscillations in Single Cells: The Roles of Intracellular Noise and Intercellular Coupling*. University of Edinburgh, 2013.
- [158] David LK Toner y Ramon Grima. Molecular noise induces concentration oscillations in chemical systems with stable node steady states. *The Journal of Chemical Physics*, 138(5):055101, 2013.
- [159] Ioannis Tsouchnikas, Evangelia Dounousi, Kyriaki Xanthopoulou, Stamati-na Papakonstantinou, V Thomoglou, y Dimitrios Tsakiris. Loss of hepatitis b immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clinical Nephrology*, 68(4):228–234, 2007.
- [160] Ashleigh R Tuite, Joseph Tien, Marisa Eisenberg, David JD Earn, Junling Ma, y David N Fisman. Cholera epidemic in haiti, 2010: using a transmission model to explain spatial spread of disease and identify optimal control interventions. *Annals of Internal Medicine*, 154(9):593–601, 2011.
- [161] Nicolaas G Van Kampen. The expansion of the master equation. *Advances in Chemical Physics*, 34:245–309, 1976.
- [162] Nicolaas G Van Kampen y William P Reinhardt. *Stochastic processes in physics and chemistry*. 1983.
- [163] Charles R Vitek y Melinda Wharton. Diphtheria in the former soviet union: reemergence of a pandemic disease. *Emerging Infectious Diseases*, 4(4):539, 1998.

- [164] Wirsing Carl H Von König, Scott Halperin, Marion Riffelmann, y Nicole Guiso. Pertussis of adults and infants. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(12):744–750, 2002.
- [165] Scott C Weaver. Arrival of chikungunya virus in the new world: prospects for spread and impact on public health. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(6):e2921, 2014.
- [166] Geoffrey A Weinberg y Peter G Szilagyi. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(11):1607–1610, 2010.
- [167] Mercedes Weissenbacher, Roberto Salvatella Agrello, y María Hortal De Pelluffo. El desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes. *Revista Médica del Uruguay*, 14(1):34–48, 1998.
- [168] Aaron M Wendelboe, Annelies Van Rie, Stefania Salmaso, y Janet A Englund. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(5):S58–S61, 2005.
- [169] Stephen Wiggins. *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos*, tomo 2. Springer, 2003.
- [170] James A Yorke y Wayne P London. Recurrent outbreaks of measles, chickenpox and mumps: Ii. systematic differences in contact rates and stochastic effects. *American Journal of Epidemiology*, 98(6):469–482, 1973.
- [171] Roland Zell. Global climate change and the emergence/re-emergence of infectious diseases. *International Journal of Medical Microbiology Supplements*, 293:16–26, 2004.
- [172] Tailei Zhang, Junli Liu, y Zhidong Teng. Dynamic behavior for a nonautonomous sirs epidemic model with distributed delays. *Applied Mathematics and Computation*, 214(2):624–631, 2009.
- [173] Zhonghua Zhang y Jigen Peng. A sirs epidemic model with infection-age dependence. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 331(2):1396–1414, 2007.
- [174] Björn P Zietz y Hartmut Dunkelberg. The history of the plague and the research on the causative agent yersinia pestis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 207(2):165–178, 2004.

Apéndice A

Integración numérica

A.1. Integración numérica

Dado un sistema de ecuaciones diferenciales acoplado, como el que surge de los modelos epidemiológicos expuestos, en general resulta imposible obtener algebraicamente las funciones que lo satisfacen y definen la dinámica temporal de las variables. Por esta razón se realiza la integración numérica mediante diferentes métodos de cálculo numérico. En esta sección se describe el sistema de ecuaciones diferenciales utilizado para implementar el modelo epidemiológico *SIR* y su integración numérica utilizando el método de Euler (Forward Euler Method [31, 76]). Esta integración permite hallar las variables en el estado de equilibrio y también simular la evolución temporal de las mismas.

Para realizar la integración numérica se utilizó el programa Fortran mediante el siguiente algoritmo

$$\frac{ds}{dt} = \mu - \beta i_i s_i - \mu s_i \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{di}{dt} = \beta i_i s_i - \gamma i_i - \mu i_i \quad (\text{A.2})$$

$$s_{i+1} = s_i + \frac{ds}{dt} dt \quad (\text{A.3})$$

$$i_{i+1} = i_i + \frac{di}{dt} dt \quad (\text{A.4})$$

$$r_{i+1} = 1 - s_{i+1} - i_{i+1} \quad (\text{A.5})$$

Este conjunto de ecuaciones está dentro de una iteración entre un tiempo inicial y uno final y tiene un paso de integración dt . Si el paso dt es lo suficientemente pequeño, y el sistema es estable, este algoritmo converge a la solución determinada. El algoritmo es conocido como método de Euler (Forward Euler Method) y se basa en calcular de manera recursiva la función temporal utilizando una expansión de Taylor a primer orden [153].