

APLICACIÓN DE MODELOS ESTOCÁSTICOS A LA EPIDEMIOLOGÍA: UN EJEMPLO ILUSTRATIVO ACTUAL

MICHAEL GOEDECKE¹

Resumen: Por lo general, en epidemiología matemática se usan modelos seccionales o de compartimentos para describir la diseminación de enfermedades tales como la gripe o sarampión en una población. Así es que se usan secciones individuales o compartimentos en el modelo para cada una de las diferentes etapas de una enfermedad en desarrollo. Por ejemplo, un modelo que frecuentemente se usa para modelar gripes es el llamado SEIR, que representa a los miembros Susceptibles, Expuestos, Infectados y Recuperados de una población. Algunas maneras de enriquecer este modelo pueden ser: añadiéndole estacionalidad a la transmisión de la enfermedad por medio de secciones adicionales con individuos vacunados o en cuarentena, o mediante detalles como la edad o estructura social de la población, o conectando poblaciones múltiples en una red, cada una con su propio juego de ecuaciones para representar diferentes ciudades. También se puede extender un modelo determinístico a uno estocástico, para poder capturar los efectos de desviaciones al azar que se salen del comportamiento promedio del sistema. Puede ser que estas fluctuaciones tengan importancia especialmente al inicio de una epidemia, cuando hay pocos individuos infectados, y cuando cambios pequeños en el comportamiento de los individuos pueden influenciar mucho el estado de la epidemia. Se presentará un modelo de compartimentos de una posible epidemia gripal que se disemina en múltiples ciudades. Los resultados del modelo indican que el restringir vuelos entre ciudades puede retardar la diseminación de la enfermedad y que medidas de vacunación pueden reducir su impacto, pero que la magnitud de estos efectos depende de varios factores, especialmente aquellos que describen la historia natural de la enfermedad en sí.

Palabras claves: Epidemias Gripal, Modelo Estocástico

1. INTRODUCCIÓN

La aparición reciente en humanos del virus de la influenza aviar H5N1 ha enfocado la atención en la posibilidad de una pandemia mundial de influenza, tal como aquellas que ocurrieron en 1918, 1957 y 1968. Debido a que tanto la población mundial como las frecuencias de viajes intercontinentales han aumentado, una pandemia moderna se podría propagar de una manera diferente y más rápido que las pandemias previas. Por lo tanto es importante estudiar como la influenza u otras enfermedades se pudieran propagar globalmente.

La epidemiología matemática estudia la propagación de enfermedades en una población usando modelos matemáticos. Se pueden usar estos para analizar, simular y predecir el curso de una epidemia, y los efectos potenciales de varias medidas interventoras.

Con frecuencia se usan modelos compartimentales, en los cuales se divide a la población en subgrupos basándose en las etapas de la enfermedad por las que un individuo puede pasar.

Uno de los modelos más básicos y comunes es el SIR. En este modelo, se categorizan a los individuos como Susceptibles (S), Infecciosos (I), o Recuperados (R), y se aplican ecuaciones diferenciales ordinarias para describir el flujo de individuos de una etapa de la enfermedad a la siguiente.

Este modelo asume que (1) los individuos Susceptibles e Infecciosos se hallan mezclados homogéneamente, (2) que un individuo se torna Infeccioso tan pronto como se lo infecta, y (3) que un individuo que se ha Recuperado es inmune a la enfermedad y no puede volver a infectarse. Frecuentemente resulta apropiado utilizar un modelo más complicado. Por ejemplo, varias enfermedades transmitidas sexualmente no ofrecen inmunidad permanente y por tanto se deben utilizar modelos SIS o SIRS. Con frecuencia se usa un modelo SEIR para enfermedades como la influenza o el sarampión, que tienen un periodo latente o de Exposición (E) durante el cual un individuo infectado no se torna infeccioso sino hasta después de un cierto tiempo. Los modelos pueden enriquecerse de muchas maneras, por ejemplo añadiéndole estacionalidad a la transmisión de la enfermedad, añadiéndole interacciones entre la población anfitrión y la población vector, o poniéndole detalles acerca de la edad o la estructura social de la población. Se pueden usar modelos estocásticos en lugar de modelos determinísticos para capturar las fluctuaciones al azar que son propias del sistema base – no todos los individuos pasarán con la misma rapidez por los estados de la enfermedad, o infectarán el mismo número de individuos

¹Michael Goedecke, Ph.D., Biomatemáticas, Universidad Estatal de Carolina del Norte (e_mail: mgoedeche@rti.org)

susceptibles cada día mientras sean infecciosos. Estas fluctuaciones son especialmente importantes al inicio de una epidemia, cuando el número de individuos infectados es bien pequeño, y las fluctuaciones pudieran afectar el curso de la epidemia.

Este artículo se enfocará en el uso del modelo estocástico SEIR para predecir la posible propagación de una epidemia de influenza en múltiples ciudades, y los efectos que tendrían las vacunaciones y restricciones en vuelos entre ciudades sobre el curso de la epidemia. Primero se presentará el modelo determinístico básico. Luego se expandirá el modelo para incluir estacionalidad, vuelos internacionales, y algunas políticas interventoras posibles, y seguido se le añadirá estocasticidad.

Los resultados del modelo sugieren que las restricciones en vuelos no detendrán la propagación de influenza de una ciudad a otra, pero podrán retardar la diseminación de la enfermedad, dando más tiempo para implementar vacunaciones u otras políticas interventoras, por lo tanto reduciendo el número total de enfermos.

Las ecuaciones diferenciales básicas para un modelo determinístico SEIR para una población bien mezclada son:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma E - \delta I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \delta I \quad (4)$$

donde β es la tasa de contacto infeccioso entre los individuos Infecciosos y aquellos Susceptibles, γ es la rapidez a la cual los individuos Expuestos se toman Infecciosos, δ es la rapidez de recuperación del estado de infección, y $N = S + E + I + R$ es la población total. Por lo tanto, la duración promedio del período Expuesto es $1/\gamma$, y la duración promedio del período Infeccioso es $1/\delta$. Un parámetro muy importante para una

enfermedad infecciosa es el número básico de reproducción, $R_0 \approx \beta/\delta$, que se define como el número promedio de infecciones secundarias causadas por un individuo infeccioso en una población que de otra manera sólo sería Susceptible. Para ver lo que significa R_0 , podemos sumar ecuaciones (2) y (3) para obtener una ecuación diferencial para el número total de individuos infectados:

$$\frac{d(E+I)}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \delta I = \delta \left(\frac{R_0 S}{N} - 1 \right) I \quad (5)$$

Por lo tanto, si $R_0 > 1$ y $S/N > 1/R_0$, significa que el número de individuos infectados está aumentando, y la epidemia creciendo. Si $R_0 < 1$, entonces el número de individuos infectados disminuye y la epidemia se extingue.

La vacunación se ha usado ampliamente para controlar y aun para erradicar enfermedades incrementando el nivel total de inmunidad en la población. Al individuo vacunado se lo pasa de la clase Susceptible a la clase immune Recuperado, o se lo puede situar en la clase Vacunado si es que se necesita seguir a las vacunaciones separadamente de las recuperaciones. Si se vacuna una proporción p del grupo Susceptible, entonces la ecuación (5) se torna en

$$\frac{d(E+I)}{dt} = \delta \left(\frac{R_0 S(1-p)}{N} - 1 \right) I \quad (6)$$

La tasa efectiva de reproducción de la enfermedad es $R_{eff} = R_0(1-p)$, y se reduce la tasa de nuevas infecciones. Para erradicar una enfermedad se requiere que $R_{eff} < 1$, y por tanto que $p > (1 - 1/R_0)$.

Para implementar este modelo SEIR en una computadora, se pueden discretizar las ecuaciones (1) a la (4) para obtener las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$S(t+1) = S(t) - \frac{\beta S(t)I(t)}{N} \Delta t \quad (7)$$

$$E(t+1) = E(t) + \frac{\beta S(t)I(t)}{N} \Delta t - \gamma E(t) \Delta t$$

(8)

$$I(t+1) = I(t) + \gamma E(t) \Delta t - \delta I(t) \Delta t$$

(9)

$$R(t+1) = R(t) + \delta I(t) \Delta t$$

(10)

Para estudiar la propagación mundial de influenza, se expande el modelo con múltiples ciudades conectadas por vuelos. En cada una de estas ciudades pudieran ocurrir epidemias locales, y los viajeros pudieran propagar la enfermedad de una ciudad a otra. El modelo asume que los individuos que están en la etapa de Expuesto no muestran ningún síntoma de influenza sino hasta cuando se tornan infecciosos, y por lo tanto aparentan estar saludables.

La gente aparentemente saludable (aquellos que son Susceptibles, Expuestos o Recuperados) puede viajar, pero aquellos que son Infecciosos no lo hacen. El número neto de viajeros en una fase específica de la enfermedad que están dentro o fuera de una ciudad puede incluirse en un operador de transportación Ω :

$$\Omega[A_i(t)] = \sum_{j=1}^n [A_j(t) \cdot p_{ji} - A_i(t) \cdot p_{ij}]$$

(11)

donde $A_i(t)$ es el número de individuos en la fase $A \in \{S, E, R\}$ en la ciudad i al momento t , y p_{ij} es la probabilidad promedio de viajar de la ciudad i a la ciudad j .

2. ESTACIONALIDAD

En las zonas que no son tropicales, la influenza y otras infecciones respiratorias generalmente muestran estacionalidad en sus tasas de transmisión, siendo estas mayores en los meses fríos. Se incluye la estacionalidad en el modelo haciendo que la tasa de transmisión β varíe sinusoidalmente, llegando a su valor máximo en Enero 1 en el hemisferio norte y en Julio 2 en el hemisferio sur. En las zonas tropicales se asume que la tasa de transmisión es alta y constante. Para evitar discontinuidad en las tasas locales de transmisión cerca de los límites entre las zonas templadas y tropicales, la amplitud de la estacionalidad varía con la latitud fuera de los trópicos. La tasa de transmisión ajustada estacionalmente para la ciudad i está dada por:

$$\beta(L_i, t) = \beta_{max} - \left(\frac{\beta_{max} - \beta_{min}}{2} \right) \cdot \sin\left(\frac{\pi \Lambda_i}{2}\right) \cdot \left[1 - \cos\left(\frac{2\pi(t+t_0)}{365.25}\right) \right]$$

(12)

si la ciudad i está en el hemisferio norte, y por

$$\beta(L_i, t) = \beta_{max} - \left(\frac{\beta_{max} - \beta_{min}}{2} \right) \cdot \sin\left(\frac{\pi \Lambda_i}{2}\right) \cdot \left[1 + \cos\left(\frac{2\pi(t+t_0)}{365.25}\right) \right]$$

(13)

si la ciudad está en el hemisferio sur. Aquí L_i es la latitud de la ciudad i , β_{max} y β_{min} son los valores máximos y mínimos de β , y t_0 es el día del año que

corresponde al inicio de la epidemia. En las ecuaciones (12) y (13),

$$\Lambda_i = \begin{cases} \min\left(1, \max\left(0, \frac{L_i - 23.5^\circ}{66.5^\circ - 23.5^\circ}\right)\right) & \text{for } L_i \geq 0^\circ \\ \min\left(1, \max\left(0, \frac{L_i + 23.5^\circ}{-66.5^\circ + 23.5^\circ}\right)\right) & \text{for } L_i < 0^\circ \end{cases}$$

(14)

Incluyendo viaje y aplicando estacionalidad a las ecuaciones (7) a la (10), y asumiendo un paso de tiempo de $\Delta t = 1$ día, con n ciudades, el

$$S_i(t+1) = (S_i(t) + \Omega[S_i(t)]) - \frac{\beta(L_i, t)(S_i(t) + \Omega[S_i(t)])I_i(t)}{N_i(t) + \Omega[S_i(t)] + \Omega[E_i(t)] + \Omega[R_i(t)]} \quad (15)$$

$$E_i(t+1) = [1 - \gamma](E_i(t) + \Omega[E_i(t)]) + \frac{\beta(L_i, t)(S_i(t) + \Omega[S_i(t)])I_i(t)}{N_i(t) + \Omega[S_i(t)] + \Omega[E_i(t)] + \Omega[R_i(t)]} \quad (16)$$

$$I_i(t+1) = [1 - \delta]I_i(t) + \gamma(E_i(t) + \Omega[E_i(t)]) \quad (17)$$

$$R_i(t+1) = (R_i(t) + \Omega[R_i(t)]) + \delta I_i(t) \quad (18)$$

Se da arranque al modelo con un número pequeño, E_0 , de individuos Expuestos en una ciudad, i_0 , el día t_0 . Todos los demás individuos en todas las otras ciudades están en la fase Susceptible.

3. POLÍTICAS DE INTERVENCIÓN

En el modelo, se pueden imponer restricciones de vuelos hacia una ciudad si el número total de casos infecciosos en esa ciudad alcanza un cierto umbral. Por tanto se aplican restricciones secuencialmente, a medida que cada ciudad cruza el umbral determinado para su implementación. Cuando se imponen las restricciones, el nivel de vuelos hacia y desde la ciudad se reduce en la fracción f_r multiplicando las probabilidades p_{ij} y p_{ji} en la ecuación (11) por $(1 - f_r)$:

$$\Omega[A_i(t)] = \sum_{j=1}^n [A_j(t) \cdot p_{ji} - A_i(t) \cdot p_{ij}] \cdot (1 - f_r) \quad (19)$$

De la misma manera que se incluyen las restricciones en los vuelos, es posible incluir vacunaciones en el modelo, esto es de ciudad en ciudad, si el número total de casos infecciosos alcanza el nivel umbral. Cuando se implementa la vacunación, se asume que un porcentaje fijo de población Susceptible en una ciudad y áreas aledañas se vacuna diariamente.

modelo tiene el siguiente juego de ecuaciones diferencia para cada ciudad i :

4. ESTOCASTICIDAD

La forma determinística del modelo dado anteriormente es capaz de capturar el comportamiento promedio del sistema cuando el número de individuos en cada clase es grande y las fluctuaciones individuales no son importantes. Sin embargo, en las etapas iniciales o finales de una epidemia hay muy pocos individuos infectados, y fluctuaciones estocásticas pudieran tener un gran efecto sobre el comportamiento del sistema. En particular, una persona Expuesta podría viajar, afectando potencialmente la rapidez o el orden de los brotes en las ciudades, y una persona Infecciosa podría infectar más o menos que el número promedio de personas en un día cualquiera, afectando así la tasa de crecimiento de la epidemia. Se añade estocasticidad tanto a los vuelos como a la infección de manera que se tenga en cuenta los procesos físicos básicos, para asegurar que las variables aleatorias resultantes tengan las distribuciones correctas.

En el caso de los vuelos, un individuo en la ciudad i puede viajar o no a cualquiera de varias ciudades en un día dado. El viaje a cada destino tiene una probabilidad distinta de ocurrir, así que el viaje individual a una ciudad en particular conectada a la ciudad i puede modelarse con una prueba de Bernouilli. Si sólo hay un destino posible de la ciudad i , entonces el número total de viajeros de la ciudad i el día t se obtiene de una distribución binomial. Si hay vuelos múltiples que salen de la ciudad i , entonces el

número de viajeros a cada destino se obtiene de una distribución multinomial.

En el caso de infecciones nuevas, cada encuentro entre una persona susceptible y una persona infecciosa es también una prueba de Bernoulli si la influenza se transmite, y si el número de infecciones nuevas en la ciudad i el día t se obtiene también de una distribución binomial.

5. RESULTADOS

La versión estocástica de este modelo se corrió usando 155 ciudades. Las ciudades escogidas tenían las poblaciones más grandes o los aeropuertos más transitados. Para cada juego de condiciones, el modelo se corrió 100 veces y se calculó el comportamiento promedio de las series de tiempo de la epidemia. Se hizo que todas las epidemias se iniciaran en Hong Kong con 100 individuos inicialmente expuestos. Se asumió que el virus tenía $R_0 = 1.7$ (similar al virus de 1957) o $R_0 = 2.0$ (similar al de 1918). Cuando se utilizaron restricciones de viaje, los vuelos se redujeron en un 90% desde y hacia una ciudad apenas esa ciudad cruzaba el umbral de 1000 casos infecciosos. Cuando se utilizaron vacunaciones, se hizo que 0.1% de la población Susceptible se vacunara diariamente en una ciudad y áreas adyacentes apenas esa ciudad cruzaba el umbral de los 1000 casos.

Los efectos de las restricciones de viaje y las vacunaciones en la propagación de un virus con $R_0 = 1.7$ están en las Figuras 1a y 1b. El imponer restricciones de viaje cambia la rapidez de la incidencia pico diaria de la influenza y la reduce ligeramente comparada con la epidemia sin mitigar, como se ve en la Figura 1a. Las vacunaciones reducen la incidencia pico también, causando un pico menor, pero más amplio. Recordando a la ecuación (6), esto es porque la vacunación reduce el número efectivo de reproducción del virus, retardando las nuevas infecciones.

La Figura 1b muestra que el número acumulativo de casos no se reduce significativamente por restricciones en los vuelos, sino que se retarda el aumento en el número de casos. Si esta tardanza se aprovecha efectivamente para vacunaciones u otras políticas de salud, se podría reducir el número de infectados por el virus. La cuarta curva en las Figuras 1a y 1b ilustra este punto, mostrando que la combinación de restricciones de vuelos y las

vacunaciones pueden tener un efecto mucho mayor que aquel de cada política por sí sola.

Sin embargo, la Figura 2, que tiene los resultados para un virus con $R_0 = 2.0$, muestra que el tamaño de las tardanzas y reducciones en el número de personas afectadas por el virus depende significativamente de cuán rápido se propaga el virus de persona a persona. Los mismos efectos de restricciones de vuelo y vacunaciones se ven en la Figura 2 que en la Figura 1, pero los beneficios serían menores, y el número de infectados mayor

Figura 1a. Número diario mundial de casos por un epidemia con $R_0 = 1.7$ vs. política de intervención: sin intervención, sólo restricciones en los vuelos, sólo vacunación, y restricciones en los vuelos + vacunaciones.

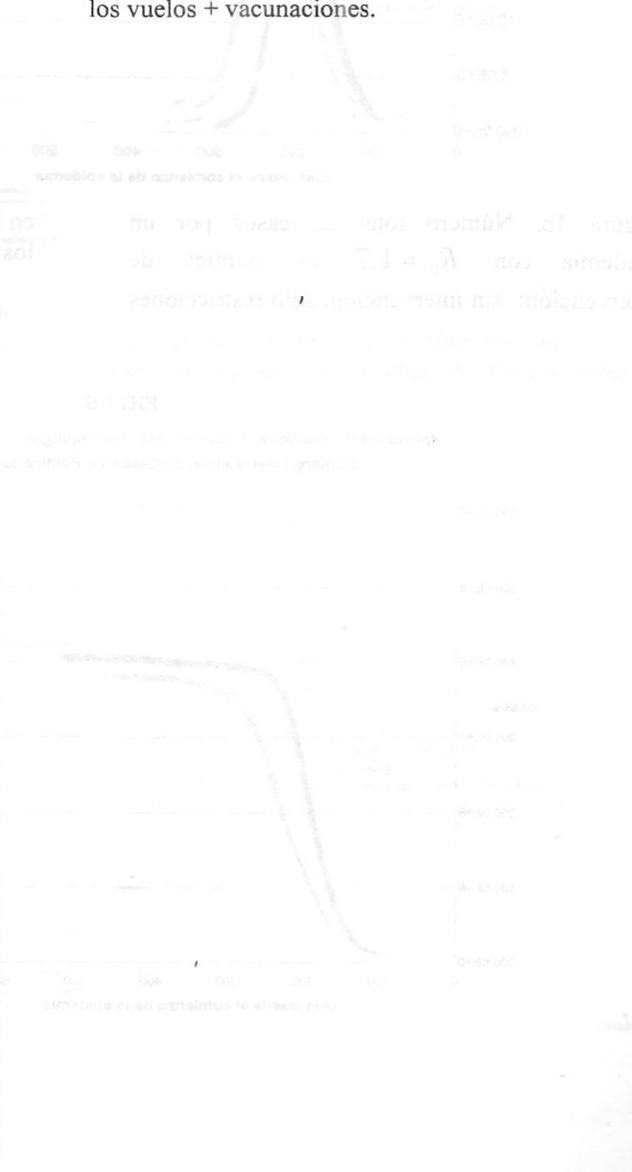


FIG 1A
 Aplicación de modelos Estocásticos a la epidemiología: un ejemplo ilustrativo actual
 Número diario Mundial de Casos vs. Política de Intervención -
 Comienzo de la Epidemia en Hong Kong, 1 de Julio, $R_0 = 1.7$

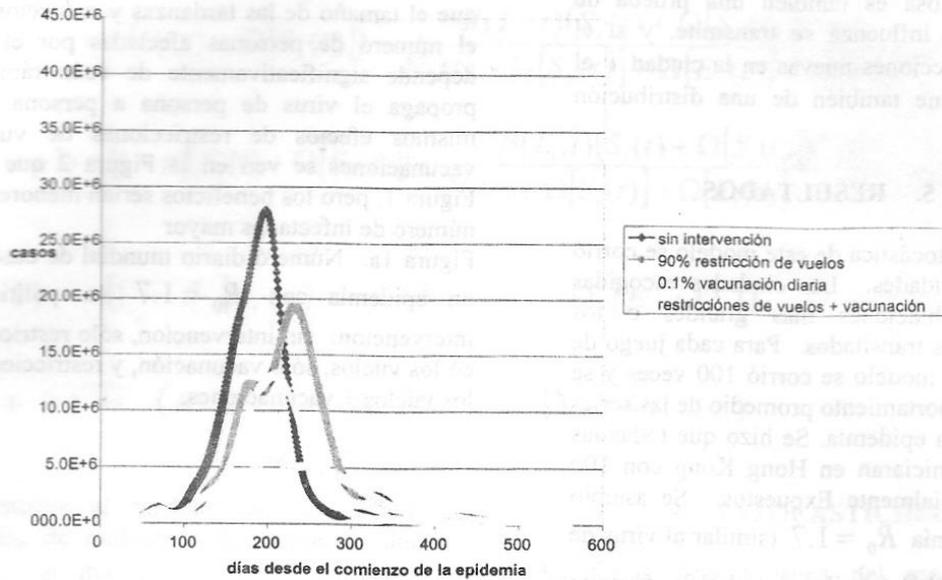


Figura 1b. Número total de casos por un epidemia con $R_0 = 1.7$ vs. política de intervención: sin intervención, sólo restricciones

en los vuelos, sólo vacunación, y restricciones en los vuelos + vacunaciones.

FIG 1 B
 Aplicación de modelos Estocásticos a la epidemiología: un ejemplo ilustrativo actual
 Número Total Mundial de Casos vs. Política de Intervención -

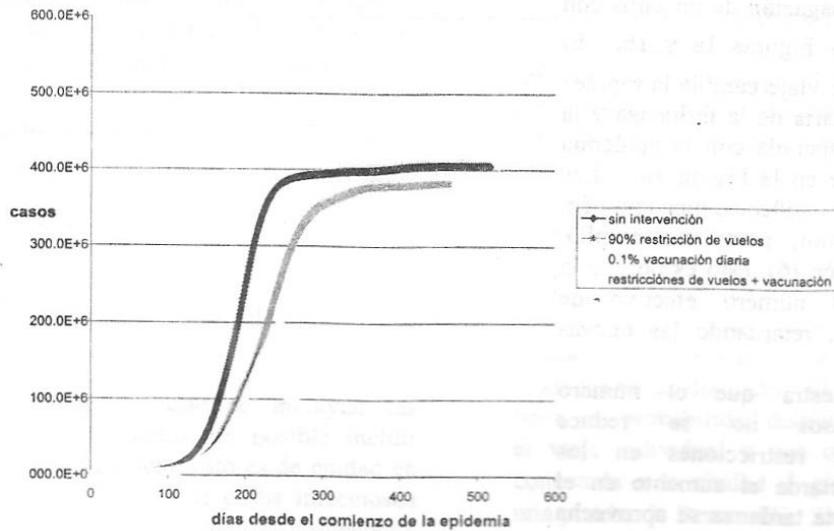


Figura 2a. Número diario mundial de casos por un epidemia con $R_0 = 2.0$ vs. política de intervención: sin

intervención, sólo restricciones en los vuelos, sólo vacunación y restricciones en los vuelos + vacunaciones.

FIG 2A
Aplicación de modelos Estocásticos a la epidemiologia: un ejemplo ilustrativo actual

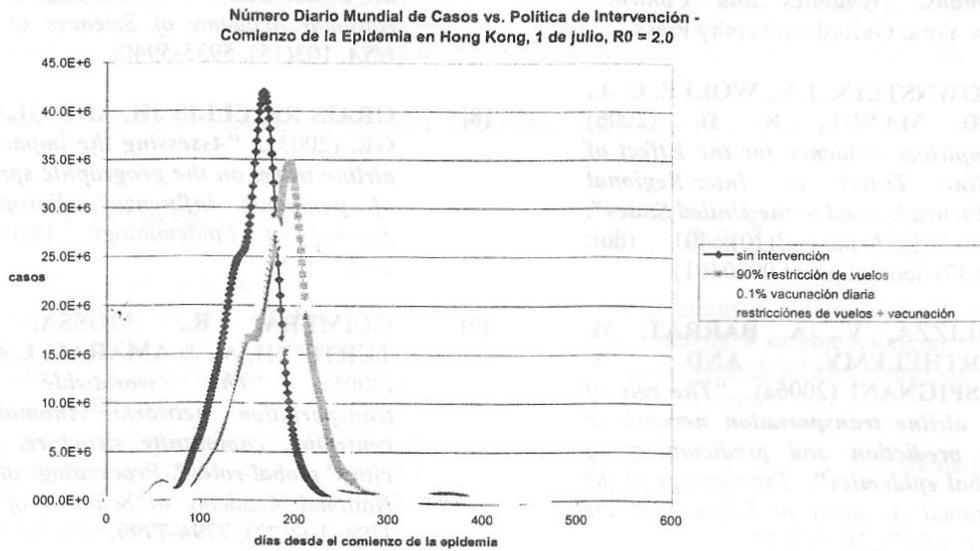
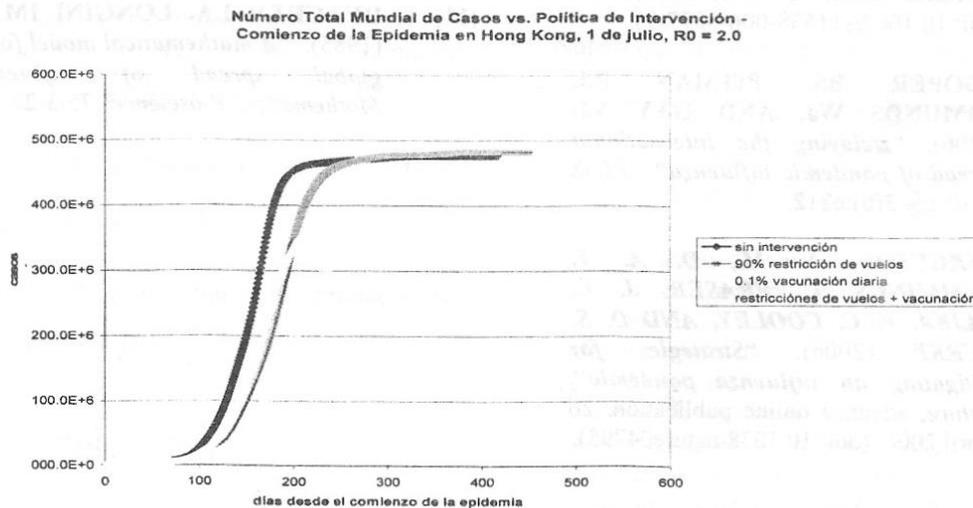


Figura 2b. Número total de casos por un epidemia con $R_0 = 2.0$ vs. política de intervención: sin intervención, sólo

restricciones en los vuelos, sólo vacunación, y restricciones en los vuelos + vacunaciones.

FIG 2B
Aplicación de modelos Estocásticos a la epidemiologia: un ejemplo ilustrativo actual



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y ELECTRÓNICAS

- [1] ANDERSON, R.M. & MAY, R.M., (1991). *"Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control"*. New York: Oxford University Press.
- [2] BROWNSTEIN, J. S., WOLFE, C. J., AND MANDL, K. D. (2006) *"Empirical Evidence for the Effect of Airline Travel on Inter-Regional Influenza Spread in the United States"*. *PLoS Medicine* 3(10):e401 (doi: 10.1371/journal.pmed.0030401).
- [3] COLIZZA, V., A. BARRAT, M. BARTHÉLEMY, AND A. VESPIGNANI (2006a). *"The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics"*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 103(7), 2015-2020.
- [4] COLIZZA, V., A. BARRAT, M. BARTHÉLEMY, AND A. VESPIGNANI (2006b). *"The modeling of global epidemics: stochastic dynamics and predictability. Bulletin of Mathematical Biology"*, published online, 20 June 2006, 1-29 (doi: 10.1007/s11538-006-9077-9).
- [5] COOPER BS, PITMAN RJ, EDMUNDS WJ, AND GAY NJ. (2006). *"Delaying the international spread of pandemic influenza"*. *PLoS Medicine* 3(6):e212.
- [6] FERGUSON, N. M., D. A. T. CUMMINGS, C. FRASER, J. C. CAJKA, P. C. COOLEY, AND D. S. BURKE (2006). *"Strategies for mitigating an influenza pandemic"*. *Nature*, advance online publication, 26 April 2006, (doi: 10.1038/nature04795).
- [7] GERMANN, T. C., K. KADAU, K., I. M. LONGINI, JR., AND C. A. MACKEN (2006). *"Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States"*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 103(15), 5935-5940.
- [8] GRAIS RF, ELLIS JH, AND GLASS GE. (2003). *"Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza"*. *European Journal of Epidemiology*, 18:1065-1072.
- [9] GUIMERA, R., MOSSA, S., TURTSCHI, A., & AMARAL, L.A.N. (2005). *"The worldwide air transportation network: Anomalous centrality, community structure, and cities' global roles"*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 102(22), 7794-7799.
- [10] HOLLINGSWORTH TD, FERGUSON NM, ANDERSON RM. (2006). *"Will travel restrictions control the international spread of pandemic influenza?"* *Nature Medicine* 12(5): 497-499.
- [11] RVACHEV LA, LONGINI IM JR. (1985). *"A mathematical model for the global spread of influenza"*. *Mathematical Biosciences* 75:3-22.