

Escrito por **Redacción Matemática**
viernes, 18 de junio de 2010

Recibido: sábado, 30 enero 2010



sociedad ::
matematicalia
revista digital de divulgación matemática
Vol. 6, no. 2 (jun. 2010)

La modelización de la propagación de epidemias

Joan Saldaña Meca

Departament d'Informàtica i Matemàtica Aplicada

Universitat de Girona

e-mail: joan.saldana@udg.edu

página web: <http://ima.udg.edu/~jsaldana>

1. Introducción

La globalización de la actividad humana tiene consecuencias que van más allá de los movimientos de capital, Internet, o la deslocalización industrial. La aparición de enfermedades como el brote en seres humanos de gripe aviar (H5N1) de 1997 en Hong Kong, el SARS en China en noviembre de 2002 y su propagación hacia otros países en 2003, o la actual gripe A (H1N1) surgida en Méjico, en marzo de 2009, ha puesto de manifiesto un hecho conocido desde hace tiempo pero al que sólo recientemente se le empieza a dar la importancia que se merece, a saber, que la propagación de las epidemias ya no sólo se limita a una escala local, o incluso continental, sino que ya ha alcanzado la escala planetaria. El planeta se nos ha quedado pequeño, y cualquier epidemia tiene muchos números para llegar a ser global. Éste es pues otro aspecto de lo que se ha denominado la *aldea global*.

Efectivamente, este alcance cada vez mayor de las epidemias ya era cierto en el siglo XIV con la llegada a Europa de la peste negra procedente de Asia, probablemente a través de las rutas comerciales establecidas durante el siglo XIII. En el siglo XVI, con la llegada al continente americano de los conquistadores españoles, nuevas enfermedades hicieron acto de presencia en ese continente, como la viruela y el sarampión que tantas decenas de miles de muertes ocasionaron entre la población indígena de Méjico y Perú, y también en Europa, como la sífilis y el tifus, traídas de vuelta por los propios conquistadores. Por otro lado, la colonización de nuevos territorios ha ido generalmente acompañada de la introducción de especies de animales domesticados inexistentes en dichos territorios y, con ellos, la llegada de nuevas enfermedades causadas por los agentes patógenos infecciosos que portaban y que, tarde o temprano, pueden acabar transmitiéndose a seres humanos (zoonosis).

El gran aumento de la movilidad humana durante estas últimas décadas, y del tráfico de animales que la acompaña, ha provocado que estos hechos, más o menos puntuales en el pasado, se hallen en la actualidad a la orden del día. Para que nos hagamos una idea, basta con decir que, del año 2000 al 2004, en Estados Unidos se importaron legalmente un total de 37.858.179 animales, entre anfibios, aves, mamíferos y reptiles, procedentes de 163 países [1]. Veamos un par de ejemplos recientes de lo que esta movilidad comporta con respecto a la aparición de nuevas enfermedades. Éstos y otros ejemplos se pueden encontrar en [2].

En 1999 llega a Nueva York un cargamento de aves procedente de Israel, siendo algunas de ellas portadoras del virus del Nilo Occidental o WNV (del inglés *West Nile Virus*). Este virus fue descubierto en humanos en la provincia Nilo Occidental de Uganda en 1937, y se transmite por la picadura de mosquitos infectados de distintas especies. La aparición de este virus en Norteamérica, donde su virulencia ha resultado ser mucho mayor que en Europa, ha provocado una gran mortandad en un gran número de especies animales, especialmente en aves [3]. En algunos casos, la disminución de las poblaciones de las especies de aves afectadas se ha relacionado con una mayor incidencia de las picaduras de mosquitos en personas y, a su vez, con un aumento de la presencia del WNV en humanos, con un total de 566 muertes registradas a finales de 2003 en Norteamérica [4].

El segundo ejemplo es algo más cercano a nosotros. En 2004 llega a Cataluña un cargamento de neumáticos usados procedente de Asia y, en el agua contenida en esos neumáticos, larvas del mosquito tigre (*Aedes albopictus*). Esta curiosa manera que tuvo el mosquito de introducirse en España ha permitido que, hoy en día, esta especie se encuentre en plena expansión por el territorio, constituyendo una seria amenaza para nuestra salud. La razón para este

temor es que se sabe que esta especie de mosquito es capaz de transmitir con sus picaduras hasta 22 especies de virus causantes de enfermedades en seres humanos como, por ejemplo, el virus del dengue, el de la fiebre amarilla, el WNV, y virus causantes de varios tipos de encefalitis [4].

Desde el punto de vista de la modelización de la expansión geográfica de las epidemias, un aspecto interesante que estos ejemplos ponen de manifiesto es que la propagación de enfermedades infecciosas muchas veces tiene lugar de manera discontinua en el espacio, a través de vías aéreas o marítimas entre países que pueden llegar a estar muy alejados entre sí (véase el ejemplo de la [Figura 1](#)). De hecho, los primeros casos de gripe A en España aparecieron en abril de 2009 y fueron debidos a turistas que llegaron provenientes de Méjico, donde un brote de gripe A acababa de ser comunicado oficialmente.



Figura 1. Distribución del mosquito tigre a diciembre de 2007. Las zonas en verde son las regiones donde el mosquito se ha introducido en los últimos 30 años. Fuente: http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Albopictus_distribucion_2007.png.

Por lo tanto, los modelos usados tradicionalmente para el estudio de la dinámica de enfermedades infecciosas en poblaciones con un elevado grado de mezcla entre sus individuos (poblaciones homogéneas) deben de generalizarse de manera que se contemple la heterogeneidad, tanto espacial como de contactos entre individuos, inherente a la propagación de epidemias. Esta ha sido, de hecho, la línea de trabajo que han seguido desde 2000 muchos trabajos en epidemiología, especialmente desde la aparición del SARS y el posterior análisis epidemiológico de su propagación (ver, por ejemplo, las referencias [5] y [6]).

2. R_0 y los modelos básicos de epidemias

Un factor que determina el potencial de la propagación de un agente infeccioso (virus, bacteria, prión, micoplasma, protozoo, etc.) es su *contagiosidad* o *infecciosidad*. Ésta se define como la capacidad del agente para extenderse entre la población, y se puede valorar a partir del número medio de individuos a los que un infectado transmite la infección en una población totalmente susceptible. A esta cantidad, en epidemiología, se la denomina *número reproductivo básico* y se la representa por R_0 . De esta definición se sigue que $R_0 > 1$ es una condición necesaria para el brote de una infección. La condición $R_0 = 1$ define el denominado *umbral de la epidemia* ya que, por debajo de este valor, no es posible que un infectado propague una infección de forma que ésta progrese y se convierta en epidemia. No obstante, superar este umbral puede no ser suficiente si se contempla la posibilidad de que un individuo infectado no dé lugar a un brote epidémico por causas aleatorias. En este caso hablamos de la extinción estocástica de la epidemia y, bajo ciertas hipótesis, su probabilidad es proporcional a $1/R_0$ [7].

Los dos modelos deterministas básicos de la propagación de enfermedades infecciosas entre individuos son el modelo SIS (por Susceptible-Infectado-Susceptible) y el modelo SIR (por Susceptible-Infectado-Recuperado), este último para modelizar enfermedades donde se adquiere inmunidad o se fallece después de la infección. Modelos más elaborados incluyen más clases de individuos como, por ejemplo, los portadores (individuos infectados que aún no muestran los síntomas de la enfermedad), y pueden contemplar grupos de edad dentro de cada clase. Para enfermedades como la malaria, donde la transmisión de la infección tiene lugar a través de individuos de otras especies (en este caso mosquitos), los modelos anteriores se reformulan para contemplar esta infección cruzada entre especies. Así, si partimos del modelo SIS, a las ecuaciones para las variables que describen la población de susceptibles e infectados de una especie, hay que añadir las correspondientes a los individuos susceptibles e infectados de la otra especie (mosquitos en el caso de la malaria).

La versión más sencilla del modelo SIS viene dada por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales para la evolución temporal del número de individuos susceptibles, $S(t)$, e infectados, $I(t)$, en una población donde el número total de individuos $N = I + S$ se supone constante durante la epidemia y donde, además, no hay infección cruzada

entre especies:

$$\frac{dS}{dt} = -c\beta S \frac{I}{N} + rI, \quad \frac{dI}{dt} = c\beta S \frac{I}{N} - rI,$$

siendo c el número medio de contactos por individuo y por unidad de tiempo (tasa de contacto), β la probabilidad de que se transmita la infección en un contacto entre infectado y susceptible, y r la tasa de recuperación de la enfermedad, que suele considerarse como el inverso del tiempo de la infección. Por su parte, el modelo SIR contiene una clase más de individuos, los recuperados (o eliminados *removed*), y las ecuaciones que lo describen en su versión más sencilla y en una población donde el número total de individuos $N = I + S + R$ también se mantiene constante, son

$$\frac{dS}{dt} = -c\beta S \frac{I}{N}, \quad \frac{dI}{dt} = c\beta S \frac{I}{N} - rI, \quad \frac{dR}{dt} = rI,$$

donde ahora r es la tasa de eliminación de los individuos infectados.

Obsérvese que, en ambos modelos, mientras N se mantenga constante, trabajar con números de individuos es equivalente a trabajar con las frecuencias de las distintas clases de individuos. En el modelo SIS, esto se traduce en la ecuación diferencial para la evolución de la fracción de infectados (o prevalencia) $i(t) = I(t)/N$, dada por:

$$\frac{di}{dt} = i(c\beta(1-i) - r),$$

que tiene como único equilibrio no trivial $i^* = 1 - r/c\beta$. Tanto para este modelo como para el modelo SIR anterior, de la propia definición del número reproductivo básico resulta $R_0 = c\beta/r$. En ambos casos, la condición para que se propague la epidemia, $R_0 > 1$, equivale a que el equilibrio sin infección $i^* = 0$ sea inestable y, para el modelo SIS, implica además la existencia de un equilibrio $i^* > 0$ (asintóticamente estable).

En estas versiones simples de los modelos SIS y SIR, la tasa de contacto c es la misma para todos los individuos y, cuando hay saturación en el número de contactos *per cápita*, no depende de cuánta población haya. En otros casos, cuando se supone que no hay limitación en el número de contactos *per cápita*, $c = N$. Este último tipo de transmisión ha sido propuesto para situaciones donde hay un gran hacinamiento de animales, como granjas o animales que viven en colonias, y para la transmisión de virus informáticos. Además de estos dos casos extremos, otras relaciones entre c y N han sido también consideradas de manera que haya una saturación progresiva en el número de contactos *per cápita* a medida que crece el número de individuos en la población [8].

Así pues, cuando surge una nueva enfermedad, una de las primeras tareas de los epidemiólogos durante el seguimiento inicial de la epidemia es la estimación del valor de R_0 mediante distintas aproximaciones y técnicas estadísticas. No obstante, a pesar de la sencillez de su definición, no resulta fácil obtener una estimación verosímil del valor de R_0 debido, entre otras cosas, a la incertidumbre inherente a los valores de los parámetros de los que depende. Fijémonos que en la definición de R_0 intervienen aspectos tanto de la biología del patógeno, que en la expresión anterior están representados por r y β , como de la estructura demográfica y social de los contactos entre individuos, resumidos por c en dicha expresión. Un buen ejemplo de las distintas aproximaciones y técnicas utilizadas para estimar R_0 a partir de los primeros casos de la gripe A (H1N1) puede encontrarse en [9].

3. Epidemias en redes de contacto o la *contact network epidemiology*

A partir de la información sobre la transmisibilidad del virus y de su virulencia (porcentaje de individuos infectados que fallecen), los epidemiólogos hacen las primeras predicciones del potencial de la epidemia que, a pesar de la sofisticación de las técnicas estadísticas empleadas, pueden acabar estando muy lejos de lo que finalmente acaba ocurriendo. Un caso paradigmático fue lo sucedido con las predicciones iniciales del progreso de la epidemia del SARS. El 15 de marzo de 2003, la OMS anunció una alerta mundial tras unas primeras predicciones catastrofistas sobre la evolución de la epidemia basadas en unas estimaciones iniciales de R_0 que daban valores entre 2.2 y 3.6 (véase [5]). Según este rango inicial de valores R_0 y las estimaciones del tiempo medio de generación para el SARS (9.7 ± 0.3 días), el número de casos después de los 120 días de transmisión en China debería de haber sido entre

30000 y 10 millones [6]. No obstante, según la OMS, el número de casos registrados durante los tres primeros meses fue sólo de 782. Así pues, el alcance final de la enfermedad resultó ser, afortunadamente, mucho menor de lo esperado en un primer momento. Algo parecido, por cierto, a lo ocurrido con las predicciones sobre la gripe A y los 37 millones de vacunas inicialmente reservados por el gobierno español, de los que finalmente sólo se adquirieron 13 millones [10].

Una explicación de esta discrepancia entre la predicción y el impacto real del SARS se encuentra en la incertidumbre inherente a la estimación de R_0 cuando la distribución del número de infectados causados por un individuo infeccioso al inicio del brote tiene una variabilidad muy alta. En este caso, los modelos utilizados deben de incluir de alguna manera esta componente de la variabilidad demográfica. En el caso del SARS, los primeros datos de la transmisión del virus procedían de entornos más o menos cerrados como hospitales y edificios con una concentración muy elevada de apartamentos. Este hecho dio lugar a unas estimaciones muy elevadas de las tasas de contacto entre individuos que difícilmente podían extrapolarse a toda la población.

La existencia de una gran variabilidad en el número de contactos ya era bien conocida en el caso de las enfermedades venéreas, ya que la actividad sexual de los distintos miembros de una población es, ciertamente, muy variable [11]. A partir de los contactos entre individuos, sexuales o de otro tipo (colaboración profesional, amistad, etc.), podemos definir redes sociales, donde los individuos serían los nodos o vértices de un grafo y los contactos serían las aristas o enlaces del grafo. Por lo general, estas redes sociales presentan distribuciones del número de interacciones *per cápita* (o distribuciones de grado) con una varianza muy elevada. Otro tipo de redes donde también se ha encontrado una gran variabilidad en el número de conexiones son redes tecnológicas como Internet. En este caso, los nodos son *routers* y entre si se transmiten otro tipo de virus, los virus informáticos [12].

Una manera de introducir esta heterogeneidad en la modelización de epidemias consiste en utilizar la teoría de las redes complejas considerando la propagación de un virus en una población como un proceso de percolación sobre redes de contacto entre individuos. Ésta es la aproximación empleada en [6] para el análisis de la epidemia del SARS aplicando resultados que tienen su origen en resultados anteriores sobre grafos aleatorios generalizados. En este trabajo, los autores postulan la sustitución de R_0 por la probabilidad media T de que un individuo infectado transmita la infección a un susceptible con el que tiene un contacto. A diferencia de R_0 , esta medida de la transmisibilidad del virus ofrece predicciones más robustas frente a patrones de contacto muy dispares dentro de la población. La relación entre ambas magnitudes viene dada por

$$R_0 = T \left(\frac{\langle k^2 \rangle}{\langle k \rangle} - 1 \right),$$

siendo $\langle k \rangle$ y $\langle k^2 \rangle$ los valores esperados de la tasa de contactos k y de k^2 , respectivamente, calculadas a partir de la distribución $p(k)$ de contactos por individuo en la población [6].

Fijémonos que, para una misma probabilidad media de transmisión T , la relación anterior nos dice que distribuciones $p(k)$ con una varianza suficientemente elevada permitirán superar el umbral de la epidemia y favorecerán que ésta se propague. Aquí es donde entra en juego el papel de los individuos “superpropagadores” (o *superspreaders*) de la infección, individuos que llegan a infectar a un gran número de personas debido a su alta tasa de contacto, porque su presencia en la población hace aumentar significativamente la varianza de $p(k)$. Curiosamente, al mismo resultado ya se había llegado en los años 80 a partir de modelos para la dinámica de enfermedades de transmisión sexual [11], donde las personas más promiscuas desempeñan la función de superpropagadores de estas enfermedades. En este caso, la expresión para $>R_0$ es una corrección de la ya vista para el modelo SIS para poblaciones homogéneas con $c = \langle k \rangle$, de manera que resulta [11, p. 233]

$$R_0 = \frac{\langle k^2 \rangle}{\langle k \rangle} \frac{\beta}{r}.$$

Observemos que el coeficiente $\langle k^2 \rangle / \langle k \rangle$ que aparece en esta expresión como sustituto de la tasa c no es más que el número de contactos esperado cuando la probabilidad de escoger un individuo al azar es proporcional a su número de contactos por unidad de tiempo.

Una manera alternativa de tratar con la heterogeneidad en el número de contactos, basada en el formalismo de la mecánica estadística, consiste en suponer que los individuos de una población se pueden clasificar según su tasa de

contactos k , que se tomará constante a lo largo del tiempo. La siguiente suposición es admitir que todos los individuos con la misma tasa de contactos se relacionan de la misma manera con el resto de la población, es decir, que si dos individuos tienen la misma tasa k , la probabilidad de que interactúen con un individuo con una tasa k' es la misma para ambos, $p(k'/k)$. De acuerdo con esto, el modelo SIS anterior puede escribirse como la siguiente ecuación para la fracción i_k de individuos infectados y con tasa de contactos k :

$$\frac{di_k}{dt} = \beta k s_k \sum_{k'} p(k'/k) i_{k'} - r i_k,$$

donde $s_k = 1 - i_k$ es la fracción de susceptibles en la población. Está claro que la información de la estructura de la red de contactos está contenida en la matriz de probabilidades condicionadas $p(k'/k)$ y, como en el análisis para enfermedades de transmisión sexual, el umbral de la epidemia viene dado por $R_0 = \langle k^2 \rangle / \langle k \rangle \cdot \beta / r = 1$ [13].

Resulta claro, pues, que cuando la transmisión de una infección tiene lugar por contacto directo de individuos de una misma especie, la hipótesis de una mezcla aleatoria y homogénea entre individuos muchas veces no es adecuada. En tal caso, un buen conocimiento de la estructura de contactos es una pieza clave para una buena predicción del potencial de un brote epidémico y, además, para la planificación de medidas de control efectivas [14].

4. Propagación geográfica de las epidemias

Cuando la transmisión de una infección se produce por contagio entre individuos cercanos entre sí cuya movilidad se puede asemejar a una dispersión al azar en las regiones donde viven, la prevalencia de la epidemia en un lugar depende de su distancia al punto donde se produce el brote de la enfermedad. Individuos en lugares cercanos al brote se infectan antes que los que viven en lugares más alejados y, a una escala local o regional, el avance de la epidemia se describe a través de frentes de onda. Este suele ser el caso de la propagación de enfermedades infecciosas, como la rabia, en poblaciones naturales de pequeños mamíferos como zorros, mapaches o tejones. En seres humanos, esta ha sido también la situación considerada en algunos trabajos sobre epidemias como el cólera o el sarampión [15]. En este tipo de dispersión espacial de los individuos, la descripción de la epidemia viene dada por las densidades de las distintas clases de individuos que se hallan distribuidos de manera continua en el espacio bidimensional.

Cuando la transmisión de la enfermedad tiene un carácter local, la evolución de las densidades viene descrita por ecuaciones del tipo reacción y difusión. Como curiosidad, observemos que si el término de reacción corresponde al modelo SIR básico con $c=1$ y los coeficientes de difusión de susceptibles e infectados son iguales, $D_S = D_I = D$, entonces, suponiendo simetría circular en las densidades y $R_0 > 1$, existen soluciones tipo *onda viajera*. Estas soluciones circulares representan el avance de la epidemia de manera que, detrás del frente de onda, sólo quedan inmunizados o eliminados. Para este modelo con difusión añadida y modelizada por el operador laplaciano, la velocidad asintótica de la onda viajera viene dada por [7, p. 266]

$$v = 2\sqrt{D(R_0 - 1)r}.$$

Por otra parte, en algunos modelos se admite que la transmisión de la infección pueda tener lugar de manera no local, por ejemplo, cuando el viento actúa como dispersor de un agente infeccioso de enfermedades en plantas. En este caso, las ecuaciones que resultan para la evolución espacio-temporal de la densidad de individuos son del tipo integrodiferencial, siendo el término integral que aparece en ellas igual a la suma de los contactos con infecciosos por unidad de tiempo que tiene un individuo susceptible en función de su posición geográfica.

La palabra *pandemia*, que con frecuencia vemos en las noticias, hace referencia a la aparición simultánea de brotes epidémicos en zonas muy alejadas entre sí como, por ejemplo, en continentes distintos. En tales casos, la modelización de la evolución geográfica de las epidemias debe de hacerse a una escala espacial mucho mayor a la regional y contemplar la posibilidad de que la epidemia "salte" de una región a otra alejada, lo cual puede hacerse en el marco de las metapoblaciones. A esta escala suprarregional, el avance de la epidemia es debido al movimiento de los individuos (desplazamientos vacacionales, flujos migratorios), y puede estar dominado por el tamaño de las poblaciones locales, más que por la distancia geográfica al origen del brote. Así, poco después de su aparición, la propagación se produce a través de una secuencia de saltos que siguen la jerarquía de estos tamaños poblacionales [15].

La propagación de las tres grandes epidemias de cólera que hubo en Estados Unidos en el siglo XIX (1832, 1848-49 y 1866) ofrece un magnífico ejemplo documentado de estos dos tipos de difusión. En efecto, durante el intervalo de

tiempo que hubo entre la primera y la última epidemia, se pasó de un avance marcado por la distancia al punto de introducción de la enfermedad (Nueva York) en la epidemia de 1832, a una propagación basada en una difusión jerárquica definida por el tamaño de las ciudades en la epidemia de 1866 [16]. La razón esgrimida en este trabajo para explicar el cambio en el proceso de difusión fue el aumento del grado de urbanización que hubo en Estados Unidos a lo largo del siglo XIX. Esta mayor urbanización fue acompañada de la aparición de núcleos urbanos cada vez mayores, donde el cólera progresaba rápidamente debido a las malas condiciones higiénicas que en ellos había.

En este contexto global de propagación de las epidemias, la distribución de los individuos se describe por lo que en ecología se denomina *metapoblación*: un conjunto discreto de núcleos de población con un elevado nivel de contacto dentro de ellos y, al mismo tiempo, con un reducido nivel de contacto entre individuos que habitan poblaciones distintas. En el interior de cada población, se asume que hay una mezcla aleatoria y homogénea de sus individuos, dejando de lado, pues, la complejidad de los patrones de las redes de contacto. Estas son las premisas adoptadas en los modelos para el estudio de la dinámica de metapoblaciones.

Este tipo de avance geográfico discontinuo es también el que caracteriza a las grandes epidemias actuales como las que hemos comentado al principio (Figura 1). No ya porque aumente la urbanización del territorio como en el ejemplo del cólera, sino porque las redes de transporte han hecho posible un grado de comunicación mucho mayor entre las distintas partes del planeta [17, 18]. A modo de ejemplo, imaginemos los mapas de los vuelos entre aeropuertos que aparecen en las páginas web de las compañías aéreas. La conectividad de una región vendrá dada por los vuelos de que dispongan los aeropuertos más próximos y podemos pensar que, a escala global o planetaria, la población se distribuye en forma de una red de nodos (ciudades/regiones) conectados entre sí por flujos de personas (que serían función del número de pasajes ofrecidos en el conjunto de trayectos que conecta cada par de ciudades).

Si nos olvidamos de la distribución espacial concreta de las ciudades y las clasificamos según su conectividad k , podemos utilizar una formulación análoga a la vista anteriormente para redes de contacto heterogéneas. En este caso, haremos tres suposiciones. La primera es admitir que si dos nodos (ciudades/regiones) tienen la misma conectividad k , la probabilidad de que haya conexión con un nodo con conectividad k' es la misma para ambos, $p(k'/k)$. La segunda es que los individuos que viven en una misma ciudad se mezclan entre sí de forma aleatoria y homogénea. Y la tercera hipótesis es que cualquier individuo que sale de una ciudad lo hace escogiendo al azar la ciudad de llegada. Ésta es la aproximación introducida en [19] y desarrollada en [20] para la formulación de un modelo de propagación de epidemias tipo SIS en metapoblaciones.

Suponiendo que contagiar y viajar son acciones excluyentes (mientras se viaja no se puede infectar a nadie –pero ver el curioso inicio de la propagación del SARS en [2]–) y que pueden ocurrir en cualquier instante de tiempo, el modelo de epidemias tipo SIS bajo las premisas anteriores se traduce en el siguiente sistema de ecuaciones para el número de susceptibles e infectados en una ciudad con conectividad k a tiempo t , $S(k,t)$ e $I(k,t)$, respectivamente [21]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial S(k,t)}{\partial t} &= I(k,t)(r - c_k \beta S(k,t)) - D_S S(k,t) + k D_S \sum_{k'} p(k'/k) \frac{1}{k'} S(k',t), \\ \frac{\partial I(k,t)}{\partial t} &= I(k,t)(c_k \beta S(k,t) - r) - D_I I(k,t) + k D_I \sum_{k'} p(k'/k) \frac{1}{k'} I(k',t).\end{aligned}$$

Para cada ecuación, el primer término de la derecha es el modelo SIS clásico para las poblaciones de ciudades con conectividad k , mientras que el segundo y tercer término corresponden al balance de los individuos que parten de ciudades con conectividad k y de los que llegan a éstas de ciudades con conectividad k' (pudiendo ser $k' = k$).

A partir de esta formulación de la propagación de epidemias en metapoblaciones, una de las preguntas interesantes que nos podemos hacer es acerca del papel que juega la arquitectura de la metapoblación en el avance de la epidemia y cuál es la influencia, si la hubiere, de las ciudades grandes/bien conectadas sobre las pequeñas/peor conectadas. Antes de contestar esta pregunta, observemos que, bajo esta aproximación, la dispersión de individuos conlleva que el tamaño de la población de una ciudad aumente con la conectividad de ésta.

Mientras que para las redes de contacto vimos que el papel de los superpropagadores era crucial para conseguir el umbral de la epidemia, en el caso de las metapoblaciones se presentan escenarios completamente distintos según cuál sea la tasa de contacto c . Para el caso de redes cuyo grafo sea irreducible y si la tasa de contacto $c_k = 1$ en todas las poblaciones, la condición $\beta/r > 1$ vuelve a ser la que garantiza la inestabilidad del equilibrio sin epidemia en cualquier población ($I^*(k) = 0$) y, en consecuencia, la propagación de cualquier brote epidémico que pueda surgir [21]. Así pues, en este caso, el papel jugado por los “hubs” de la red resulta ser irrelevante. En particular, en redes donde no hay correlación nodo-nodo entre las conectividades y los coeficientes de dispersión son iguales, $D_S = D_I$, la prevalencia de la infección es la misma en todas las poblaciones independientemente de cuál sea la conectividad de la

región donde viven, a saber, $(R_0-1)/R_0$. En cambio, para estas mismas redes pero con una tasa de contacto igual a la poblacional local ($c_k=N_k$), el avance de un brote epidémico en las regiones con mayor conectividad garantiza su propagación al resto de las poblaciones. Así, en el conjunto de la metapoblación, la prevalencia resulta ser una función creciente de la conectividad siendo posible que, mientras en regiones con poca conectividad la epidemia no prospere, en regiones con conectividades mayores la epidemia se propague y haya un flujo de infectados hacia las poblaciones menores que mantenga la pandemia [23].

Dejamos para el final de esta sección la mención de los modelos IBM (*Individual Based Models*). Estos modelos son de naturaleza estocástica y se basan en definir algoritmos para describir el comportamiento de los individuos (contactos, desplazamientos, etc.) que permiten hacer un seguimiento pormenorizado de la transmisión de la infección. Al aparecer el espacio de forma explícita y continua, estos modelos ofrecen una gran flexibilidad a la hora de introducir hipótesis concretas sobre la transmisión de la infección y de los movimientos de los individuos. Las enfermedades que afectan a animales que viven en granjas, como la enfermedad de las vacas locas o la peste porcina, serían ejemplos donde se dispone de información muy precisa de la localización de las poblaciones (granjas) y de los desplazamientos de los individuos, y donde se ha visto que estos modelos pueden ser de utilidad para definir medidas de control [7]. No obstante, debido al elevado número de parámetros que intervienen, es difícil llegar a conclusiones generales a partir de un análisis teórico de modelos de este tipo.

5. Conclusiones

La fuerte componente estocástica de la aparición y propagación geográfica de las epidemias a escala global hace que los modelos matemáticos de epidemias, tanto deterministas como estocásticos, puedan no ser de mucha ayuda para contestar según qué cuestiones sobre aspectos muy concretos del avance de una epidemia. En cambio, estos mismos modelos resultan de una gran ayuda para la valoración del impacto de distintas medidas de control y prevención como, por ejemplo, cuarentenas, estrategias de vacunación o, como se propuso al principio de la gripe A (H1N1), la cancelación de vuelos entre regiones afectadas y no afectadas. No decimos nada nuevo si afirmamos que un mayor conocimiento biológico de los agentes patógenos causantes de las epidemias (su modo de transmisión, su nivel de mutabilidad, tiempo de incubación, etc.) así como de la conducta de los individuos y de sus desplazamientos, ayudan a obtener predicciones más fiables del potencial de una cierta epidemia y a evitar ciertos alarmismos innecesarios. En este sentido, el uso de potentes modelos de simulación que incluyan información precisa sobre la distribución y movimientos de los individuos, que pueden ser diarios (los denominados *commuters*) o estacionales, y de sus patrones de contacto, permite obtener predicciones mucho más realistas que los modelos analíticos al uso, aunque las conclusiones sobre la dinámica de la epidemia a las que podemos llegar sean difíciles, si no imposibles, de generalizar a otras situaciones o epidemias.

Un buen ejemplo de la importancia del conocimiento de los aspectos biológicos, demográficos y de conducta, así como de su posible interrelación, para la prevención y control de las epidemias, lo constituye el virus VIH, causante de la enfermedad del sida. Este virus, que posee una gran mutabilidad, proviene de una familia de virus que ataca a los simios y que mutó y saltó al hombre hace un siglo aproximadamente. Mientras no se desarrollaron las ciudades modernas en África central, esta enfermedad se mantuvo endémica en zonas con una población muy dispersa. Nada hacía presagiar la pandemia en la que el sida se convirtió cuando el virus salió fuera de este ámbito local y se propagó a escala mundial en la década de los años 60, llegando primero a Haití y, de ahí, a Estados Unidos. A pesar de los avances médicos y de las medidas para evitar su propagación, el sida es la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en África desde 2002, donde además se estima que se concentra el 68% de los infectados de todo el planeta [24]. Sorprendentemente, las campañas de educación y prevención en este continente se ven afectadas negativamente, entre otras muchas razones, por algo tan intangible y difícil de considerar en los modelos como la ignorancia y las falsas creencias —muchas veces fomentadas por parte de líderes religiosos— acerca del uso del preservativo. En el otro extremo, nos encontramos también con una disminución del impacto de las estrategias preventivas en los países desarrollados debido al aumento de la percepción social de que el sida ya no constituye una amenaza al haberse convertido, bajo tratamiento médico, en una enfermedad crónica [2].

Hay, pues, aún mucho camino por recorrer en el estudio de la propagación de epidemias. Sin duda, parte de este camino debe de hacerse con la ayuda de modelos matemáticos que incorporen un mayor grado de complejidad de la realidad que se quiere estudiar.

Referencias

- [1] [^] N. Marano, P.M. Arguin, M. Pappaioanou: Impact of Globalization and Animal Trade on Infectious Disease Ecology. *Emerging Infectious Diseases* 13 (2007), 1807-1809.

- [2] ^{a b c} S. Macip: *Les grandes épidémies modernes*. Ed. La Campana, 2010. [Versión en castellano: *Las grandes plagas modernas*. Ed. Destino, 2010].
- [3] [^] S.L. LaDeau, A.M. Kilpatrick, P.P. Marra: West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. *Nature* 447 (2007), 710-713.
- [4] *Landcare Research*, Nueva Zelanda.
- [5] ^{a b} M. Lipsitch *et al.*: Transmission dynamics and control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 300 (2003), 1966-1970.
- [6] ^{a b c} L.A. Meyers *et al.*: Network theory and SARS: predicting outbreak diversity. *Journal of Theoretical Biology* 232 (2005), 71-81.
- [7] ^{a b c} M.J. Keeling, P. Rohani: *Modelling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press, 2008.
- [8] [^] H. McCallum, N. Barlow, J. Hone: How should pathogen transmission be modelled? *TRENDS in Ecology & Evolution* 16 (2001), 295-300.
- [9] [^] C. Fraser *et al.*: Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science* 324 (2009), 1557-1561. [Disponible en <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/1176062/DC1>].
- [10] [^] *La Vanguardia*, 12 de enero de 2010, p. 25.
- [11] ^{a b c} R.M. Anderson, R.M. May: *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press, 1991.
- [12] [^] R. Pastor-Satorras, A. Vespignani: *Evolution and structure of the Internet*. Cambridge University Press, 2004.
- [13] [^] M. Boguñá, R. Pastor-Satorras: Epidemic spreading in correlated complex networks. *Physical Review E* 66 (2002), 047104.
- [14] [^] N.C. Grassly, C. Fraser: Mathematical models of infectious disease transmission. *Nature Reviews Microbiology* 6 (2008), 477-487.
- [15] ^{a b} A.D. Cliff, J.K. Ord, P. Haggett, G.R. Versey: *Spatial Diffusion: An Historical Geography of Epidemics in an Island Community*. Cambridge University Press, 1981.
- [16] [^] G.F. Pyle: The Diffusion of Cholera in the United States in the Nineteenth Century. *Geographical Analysis* 1 (1969), 59-74.
- [17] [^] L. Hufnagel, D. Brockmann, T. Geisel: Forecast and control of epidemics in a globalized world. *PNAS* 101 (2004), 15124-15129.
- [18] [^] V. Colizza, A. Barrat, M. Barthélemy, A. Vespignani: The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *PNAS* 103 (2006), 2015-2020.
- [19] [^] V. Colizza, R. Pastor-Satorras, A. Vespignani: Reaction-diffusion processes and metapopulation models in heterogeneous networks. *Nature Physics* 3 (2007), 276-282.
- [20] [^] V. Colizza, A. Vespignani: Epidemic modelling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern: theory and simulations. *Journal of Theoretical Biology* 251 (2008), 450-467.
- [21] ^{a b} J. Saldaña: Continuous-time formulation of reaction-diffusion processes on heterogeneous metapopulations. *Physical Review E* 78 (2008), 012902.
- [22] J. Saldaña: Modelling the spread of infectious diseases in complex metapopulations. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 5, no. 6 (2010), 22-37.
- [23] [^] D. Juher, J. Ripoll, J. Saldaña: Analysis and Monte Carlo simulations of a model for the spread of infectious diseases in heterogeneous metapopulations. *Physical Review E* 80 (2009), 041920.
- [24] [^] BBC Mundo: *Sida en África*, <http://www.bbc.co.uk/spanish/especiales/sidaafrica/overview.shtml>.



Sobre el autor

Joan Saldaña Meca (Mataró, Barcelona, 1963) se licenció en Biología por la Universidad de Barcelona. Después de unos escarceos iniciales con la Estadística, en 1995 se doctoró en Matemáticas por la Universitat Autònoma de Barcelona. En septiembre de 2000 llegó a la Universitat de Girona, donde es profesor titular de Matemática Aplicada desde 2003, en el Departamento de Informática y Matemática Aplicada. Se lo pasa bien estudiando modelos matemáticos en Ecología y Evolución. Ha publicado una veintena de artículos en revistas de matemática aplicada, ecología, biología teórica y física.



matematicalia

revista digital de divulgación matemática