

# Matemáticas, ecología y epidemias

Natalia B. Mantilla-Beniers

Facultad de Ciencias-C3  
Universidad Nacional Autónoma de México

Diplomado en Ciencia Médica y Ciencia de la Complejidad  
2017

# Objetivo general

Exponer conceptos y aportaciones que surgen del estudio de procesos epidémicos utilizando herramientas y conceptos tanto de las matemáticas como de la ecología.

- 1 Herramientas matemáticas
- 2 Modelo con forzamiento
- 3 Espacio y rescates poblacionales
- 4 Conclusiones

# Funciones

- Función: regla que asocia un solo valor a cada elemento de un conjunto. Frecuentemente es una fórmula que permite calcular el valor  $y$  asociado a cada elemento  $x$ :

$$y = 2x^2 - 1$$

- La dependencia entre variables puede indicarse con  $y(x)$  o dando nombre (aquí,  $f$ ) a la fórmula:  $y = f(x)$ .
- Al estudiar un fenómeno buscamos establecer relaciones funcionales entre variables.
- Las variables de interés dependen del problema y objetivos del estudio. En epidemiología: número de infectados en cada momento  $I(t)$ .

# La derivada

- La derivada de una función  $I(t)$  es su tasa instantánea de cambio. Esto es también la pendiente de la tangente a la gráfica. La razón de cambio de  $I$  respecto a  $t$  se denota  $\frac{dI}{dt}$ .
  - Si la derivada es cero, la función no está cambiando.
  - El signo de la derivada nos dice su dirección de cambio; si es positiva, se está incrementando.
- La derivada de una función es otra función, pues la tasa instantánea de cambio también depende de la variable independiente.
- Podemos escribir nuestras hipótesis de qué ocasiona el cambio en una variable usando ecuaciones diferenciales.

# Infecciones inmunizantes

- Clasificamos a *hospederos* como: **S**usceptibles, **I**nfecciosos, **R**ecuperados.
- Flujo entre las clases:



- Contagio por contacto entre S e I, que suponemos se mezclan como gas ideal. Nuevas infecciones ocurren a tasa  $\beta SI$ .
- Recuperación a tasa constante  $\gamma$ .

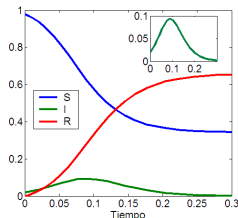
# Modelo

Si además suponemos que todos los individuos tienen la misma susceptibilidad, infecciosidad y tasa de recuperación, obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

# Condiciones para la invasión de una población hospedera

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$



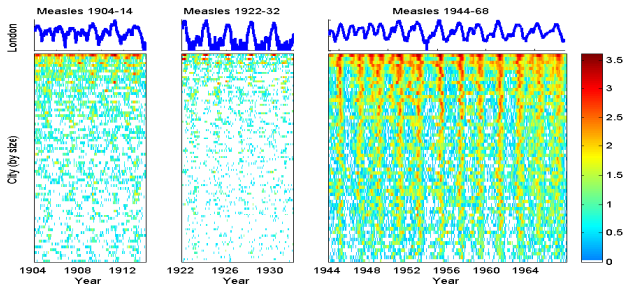
- Sólo las poblaciones libres de infección están en equilibrio.
- Cuando  $R_0 = \beta/\gamma > 1$  y  $S \approx 1$  puede ocurrir un brote.
- Para que haya un brote  $S(0) > 1/R_0$ . (Este umbral indica cuántos vacunar).

# Sarampión

- Ocasionado por un virus que se contrae por contacto directo vía aerosoles.
- Infección natural genera respuesta inmune duradera y eficaz.
- Tiene un periodo de latencia cercano a 8 días, tras los cuales puede contagiarse por aprox. 5 días. Sumando ambos  $1/\gamma = 13$  días.
- Antes de la vacunación,  $R_0 \approx 16$  en Europa.



# Sarampión: datos



**Figura:** Número semanal de muertes (primer y segundo pánel) y de casos de sarampión en ciudades europeas antes de la vacunación.

## Modelo con demografía

En el modelo anterior, el brote termina porque la fracción de individuos susceptibles cae debajo del valor crítico  $S_c$ . Para poder observar brotes recurrentes incluimos la entrada de susceptibles por natalidad y una tasa de mortalidad igual, que mantiene constante la población.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - (\beta I + \mu)S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\gamma + \mu)I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R\end{aligned}$$

## Análisis cualitativo

- Soluciones especiales, sin cambio en el tiempo, se encuentran igualando ecuaciones con 0. Se les llama soluciones “*de equilibrio*”.
- Si las soluciones que empiezan cerca de un equilibrio se acercan a éste con  $t$ , decimos que el equilibrio es estable.
- El signo de la parte real de los valores propios del jacobiano del sistema revela estabilidad de equilibrios.
- Si hay valores propios con parte imaginaria, hay oscilaciones.

## Equilibrios y estabilidad

- Existe un equilibrio libre de infección:  
 $(S^*, I^*, R^*) = (1, 0, 0)$ .
- Si  $R_0 := \beta/(\gamma + \mu) > 1$ , entonces tiene sentido biológico el equilibrio “endémico”  
 $(S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1)\right)$ .
- Equilibrio endémico estable cuando  $R_0 > 1$ , pues Jacobiano del sistema tiene una raíz real negativa y dos complejas con parte real negativa. Por tanto, se prevén oscilaciones *amortiguadas* con un periodo  $T \approx 2\pi\sqrt{AG}$  donde  $A = \frac{1}{\mu(R_0 - 1)}$  denota la edad promedio de infección y  $G = \frac{1}{\mu + \gamma}$  es la duración promedio de la infecciosidad.

# Diagrama de bifurcación

Nos muestra el valor de equilibrio de alguna variable del sistema, cuando la solución es estable, para distintos valores de algún parámetro (por ejemplo,  $\beta$ ).

## Predicciones del modelo (1)

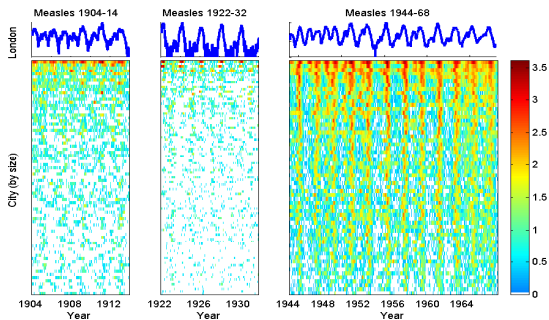
- Hay dos situaciones que se mantienen con el paso del tiempo (puntos de equilibrio):
  - 1 Cuando no hay nadie infectado (pues no modelamos la llegada de infecciosos desde fuera de la comunidad).
  - 2 Un escenario endémico. Éste tiene sentido biológico cuando un enfermo contagia a más de un susceptible durante el lapso en que es infeccioso ( $R_0 = \beta/(\gamma + \mu) > 1$ ).
- Así, tras un incremento rápido en  $I^*$  con  $\beta$ , éste permanece casi sin cambio.

## Predicciones del modelo (2)

- Cuando  $R_0 > 1$  se tiene, además, que poblaciones en las que hay infectados, pero constituyen un porcentaje distinto de la endemicidad  $I^*$ , el número de infectados tenderá a  $I^*$  de forma oscilatoria.
- El periodo de oscilación depende fundamentalmente de la infecciosidad del patógeno ( $R_0$ ) y la duración de la etapa infecciosa  $1/\gamma$  (así como de la longevidad del hospedero).

# Oscilaciones de amplitud sostenida

Incidencia de sarampión muestra brotes recurrentes.

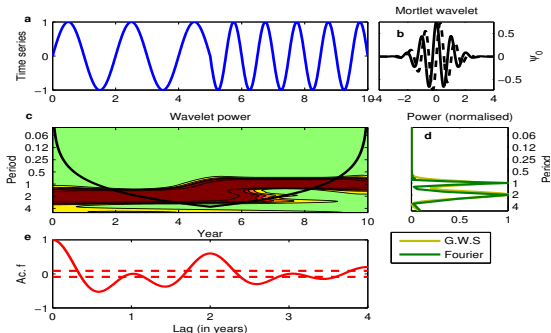


**Figura:** Número semanal de muertes (primer y segundo panel) y de casos de sarampión en ciudades europeas antes de la vacunación.



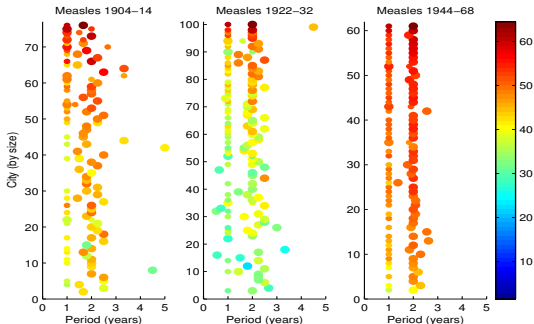
# Análisis de series de tiempo

## Fourier y ondeletas



**Figura:** Ilustración del análisis de series de tiempo por medio de funciones de autocorrelación, análisis de Fourier y ondeletas (*wavelets*). Se muestra cómo las ondeletas identifican el momento en que cambia el periodo característico de oscilación.

# Periodo interepidémico del sarampión



**Figura:** Periodo interepidémico del sarampión en ciudades de Europa en tres épocas. Distintas ciudades aparecen en eje vertical, ordenadas según tamaño. Círculos pequeños marcan periodo de oscilación secundario; color indica potencia.

# Oscilaciones de amplitud sostenida

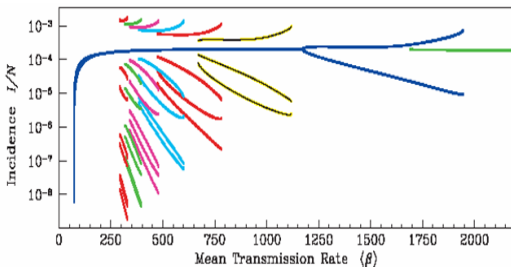
## Mecanismos que las generan

Dos formas conocidas de evitar que se amortigüen las oscilaciones son:

- 1 Introducing un forzamiento por medio de la variación cíclica de un parámetro. En infecciones infantiles, el ciclo escolar modula la tasa de transmisión y puede producir resonancia armónica y subarmónica.
- 2 Incorporando estocasticidad al modelo. La ocurrencia de nacimientos, muertes, contagios, etc. se da en momentos impredecibles. La resonancia estocástica sostiene la oscilación.

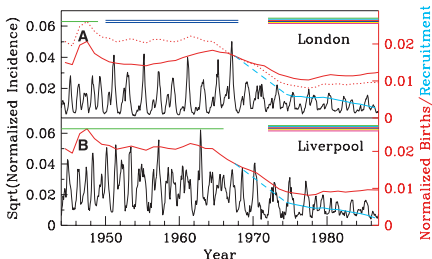
## Forzamiento y demografía

La variación anual en la tasa de transmisión genera ciclos interepidémicos de diversos periodos, dependiendo de la tasa promedio de transmisión  $\beta_0$  (Earn et al 2000).



**Figura:** Diagrama de bifurcación de la fracción infectada para distintas tasas promedio de transmisión  $\beta_0$ . Cada color indica un ciclo atractor.

D. Earn et al. mostraron que cambiar la tasa de natalidad es dinámicamente equivalente a cambiar  $\beta_0$ .



**Figura:** Series de tiempo de casos y natalidad para Londres y Liverpool 1944-86. En la parte superior se muestran los atractores del modelo.

# Tasas de natalidad

## Promedios y tendencias

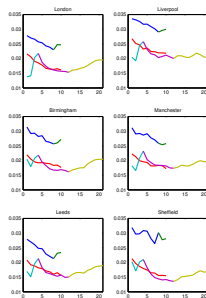
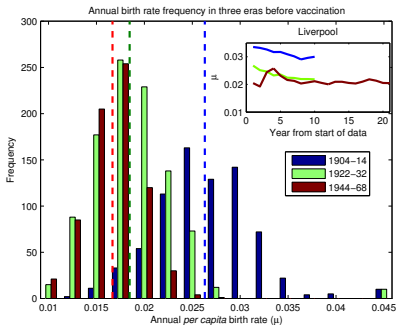


Figura: Tasa anual de natalidad en distintas ciudades y épocas.

Figura: Tasas de natalidad anuales de 6 ciudades.

## Demografía y periodicidad a principios del s. XX

Si el forzamiento hubiera sido igual en las tres épocas, las altas tasas de natalidad de 1904-14 habrían llevado a rígidas epidemias anuales, y las tasas de 1922-32, a ciclos anuales y bianuales.

- Entre 1904 y 1914 las fases y periodos epidémicos son diversos. Incluso hay oscilaciones de menos de dos y más de un año.
- En 1922-32 la mayoría de los ciclos duran dos años.

Menor amplitud de forzamiento (Mantilla-Beniers et al 2009), desplaza el diagrama de bifurcación, haciendo que ciclos anuales aparezcan para tasas de transmisión más altas.

## Aportaciones de modelos básicos

- Modelo epidemiológico para una población con demografía y tasa de transmisión cíclica permite entender el mecanismo que genera epidemias recurrentes y qué define el periodo de oscilación.
- Disponibilidad de datos demográficos y epidemiológicos de gran calidad: vital para la identificación de cambios en la importancia del forzamiento.

Naturalmente, hay movimiento entre poblaciones humanas, y eso permite también el intercambio de patógenos y puede facilitar la persistencia del patógeno a escala regional.



# Ecología de poblaciones

Estudio de la abundancia de una especie (aquí, el patógeno), su diversidad y distribución espacial de sus poblaciones y cómo cambian en el tiempo.

- Importancia de factores abióticos (agua, temperatura, etc.) y bióticos (interacciones entre seres vivos).
- Factores y mecanismos que previenen la extinción de una especie (conservación).
- Obtención de datos adecuados demandante.
- Experimentos potencialmente contrarios a intereses conservacionistas, y difíciles de controlar y replicar.

# Visiones complementarias

## Ecología y Salud Pública

- Registros de incidencia de enfermedades en poblaciones humanas: retrato de la abundancia de distintos microorganismos.
- Interés en salud pública: control o erradicación del organismo patógeno.
- “Experimentos” naturales con resultados visibles en datos epidemiológicos.

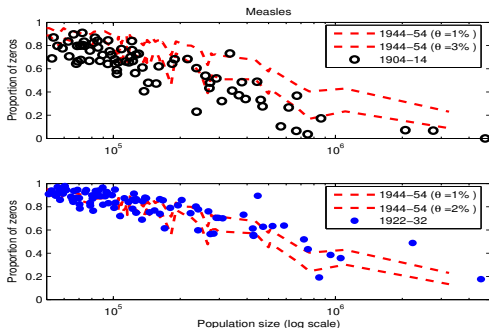
Modelos matemáticos permiten evaluar hipótesis alternativas y sensibilidad a valores de los parámetros.

# Persistencia

- Según mostraron los trabajos de M.S. Bartlett, la estocasticidad inherente al contagio lleva a interrupciones en la cadena de transmisión cuando la población hospedera es inferior a un tamaño crítico (TCC).
- El tiempo entre el contagio y el fin de la infecciosidad (2-3 semanas en sarampión) define un lapso para la detección de extinciones locales.
- La movilidad entre poblaciones da lugar a la reintroducción del agente patógeno a comunidades en las que se extinguió (rescates).
- Pueden distinguirse tres clases de comunidad: (i) sin extinciones, (ii) con extinciones pero casi periódicas y (iii) con extinciones de larga duración, brotes esporádicos.

# Mediciones de persistencia

## Contraste de épocas tempranas con 1944-54



**Figura:** Comparación de la fracción de tiempo en que no se detecta sarampión en cada serie de tiempo para distintas épocas. Las gráficas muestran la fracción de ceros contra el número de habitantes.

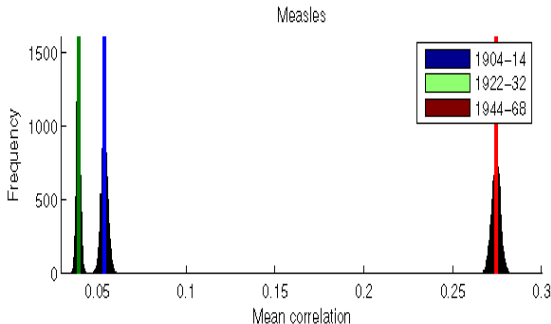
## Resultados teóricos

El estudio de modelos metapoblacionales sugiere que:

- 1 Poblaciones fuera de fase dan lugar a rescates locales más fácilmente.
- 2 La sincronía de todas las poblaciones aumenta la probabilidad de una extinción global.
- 3 La natalidad, por medio de su interacción con el forzamiento en la determinación del periodo interepidémico, puede modificar la probabilidad de extinción.

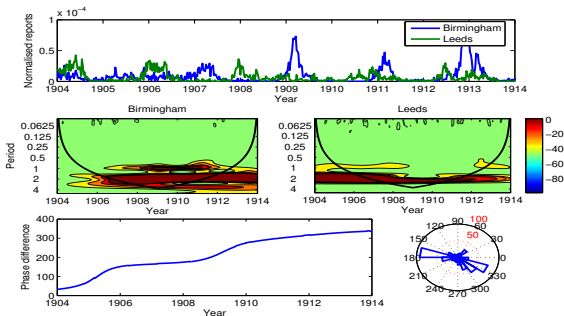
En vista de lo anterior, se investigaron estos aspectos en los registros estudiados.

## Correlación epidémica en tres épocas



**Figura:** Correlación que presentan todos los pares de series de tiempo disponibles en cada época. La menor correlación observada en 1922-32 se asocia a una persistencia similar a la de 1944-66, cuando hay una mayor correlación.

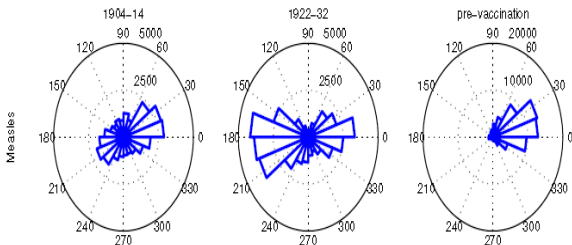
# Método de análisis de sincronía epidémica



**Figura:** La reconstrucción de la fase de las series de tiempo con ondeletas permite conocer cómo cambian y con qué frecuencia ocurren distintas diferencias de fase.

## Diferencia de fase respecto de una ciudad

Al considerar las diferencias de fase respecto de una población de referencia (Londres) de todas las series de tiempo de la misma periodicidad, identificamos el origen de las correlaciones encontradas.



**Figura:** Diferencia de fase con Londres de series de tiempo para las que el principal modo de oscilación es bianual.



## Modelos metapoblacionales

Uno de los modelos que se utilizan en el estudio de la dinámica de poblaciones acopladas toma SIR locales, al tiempo que permite movimiento entre poblaciones:

$$\frac{dS_j}{dt} = \nu - \beta S_j [I_j + \sum_{k \neq j} \eta_{jk} I_k] + \mu S_j$$

$$\frac{dI_j}{dt} = \beta S_j [I_j + \sum_{k \neq j} \eta_{jk} I_k] - (\gamma + \mu) I_j$$

$$\frac{dR_j}{dt} = \gamma I_j - \mu R_j$$

Utilizando el algoritmo de Gillespie, puede simularse la dinámica epidémica, con extinciones locales, de una metapoblación.

# Metapoblación: simulaciones

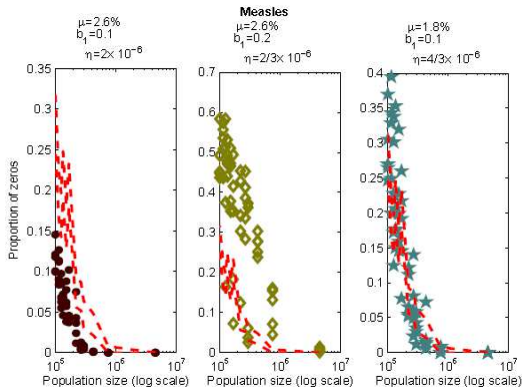


Figura: Análisis de la persistencia que muestran las series de tiempo obtenidas de simulaciones para distintos juegos de parámetros.

# Conclusiones

- El contexto ecológico: crítico para la comprensión de la dinámica.
- Modelación para evaluar impacto de hipótesis alternativas.
- Otros temas relevantes
  - Papel de la distribución espacial y sincronía dinámica en la persistencia.
  - Heterogeneidad