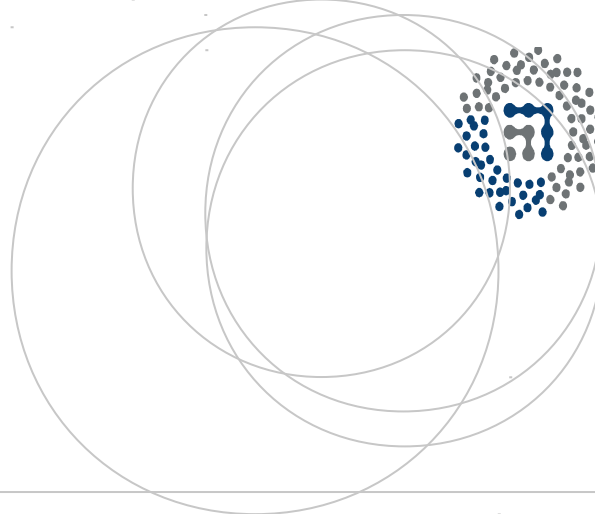


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea



ZTF-FCT

Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Fisikako Gradua / Grado en Física

Modelos epidémicos con control por vacunación

Egilea/Autor:
Unai Saralegui Vallejo
Zuzendaria/Director/a:
Manuel de la Sen Parte
Santiago Alonso Quesada

Índice general

1. Introducción	2
2. Análisis matemático de los modelos	4
2.1. Definición de parámetros	4
2.2. Modelo SIR	5
2.2.1. Puntos de equilibrio	5
2.2.2. Análisis de la estabilidad	6
2.3. Modelo SIR con nacimientos y muertes	7
2.3.1. Puntos de equilibrio	7
2.3.2. Análisis de la estabilidad	8
2.4. Modelo SEIR	9
2.4.1. Puntos de equilibrio	9
2.4.2. Análisis de la estabilidad	9
3. Simulación de los modelos	11
3.1. Modelo SIR	11
3.1.1. Caso endémico	11
3.1.2. Caso <i>disease free</i>	13
3.2. Modelo SEIR	13
3.2.1. Caso endémico	13
3.2.2. Caso <i>disease free</i>	15
4. Aplicación de medidas de control	17
4.1. Vacunación	17
4.1.1. Vacunación de los nacidos	18
4.1.2. Vacunación proporcional	22
4.1.3. Vacunación masiva aleatoria	23
5. Análisis de un caso real	25
5.1. Obtención de parámetros	26
5.2. Análisis con β constante	27
5.3. Análisis de la epidemia con β variable	28
5.4. Aplicación de vacunación	31
6. Conclusiones	32
Bibliografía	34

Capítulo 1

Introducción

Las matemáticas y las ecuaciones diferenciales son la base para determinar el comportamiento de varios sistemas. Desde sistemas físicos y mecánicos a la economía y la evolución de los mercados, pasando por la descripción de circuitos electrónicos, por ejemplo. Es habitual en el ámbito de la Física plantear y tratar modelos desde el punto de vista del cálculo de diferentes puntos de equilibrio y la estabilidad de los mismos, así como el análisis de soluciones convergentes u oscilatorias a los puntos de equilibrio. Ésta es la base del trabajo pese a que el sistema analizado no sea un sistema físico propiamente dicho. El análisis que debe realizarse en el ámbito de los modelos epidémicos es equivalente al análisis que se desarrollaría en varios sistemas físicos.

En este trabajo se analizará la aplicación y desarrollo de las ecuaciones diferenciales en el análisis de epidemias mediante diferentes modelos epidémicos. Uno de los objetivos primordiales del uso de los modelos epidémicos consiste en lograr modelos y análisis que ayuden a los epidemiólogos a combatir una enfermedad de naturaleza epidémica. La utilización de estos modelos se puede recoger en dos ideas. Por un lado, el análisis de los datos estadísticos y el ajuste de los modelos permite que los epidemiólogos desarrollen una imagen adecuada del patógeno al que se enfrentan. Por otro lado, gracias al uso de los modelos epidémicos, se puede comparar la efectividad de las diferentes estrategias que se pueden considerar para combatir las epidemias.

El análisis de los modelos epidémicos es de gran utilidad ya que mediante este modelaje se consigue prever como variará una enfermedad. De esta manera, se puede determinar en qué periodo se produce el mayor número de infectados para así aumentar el control sanitario durante ese periodo.

Para realizar el análisis de las epidemias, los cambios en las poblaciones se expresan mediante ecuaciones diferenciales. La evolución predicha por estas ecuaciones varía dependiendo de diferentes parámetros, tal y como se analizará en el trabajo.

Como bien es sabido no todas las enfermedades son iguales y, debido a esto, el modelaje para cada una de ellas es distinta. Los diferentes modelos se dividen según

el número de fases que existen en el desarrollo de la enfermedad. En este trabajo se analizan dos modelos; el SIR, en el que existen tres fases, y el SEIR, el cual consta de cuatro.

En la primera parte del trabajo se realiza un trabajo bibliográfico en el que se analizan matemáticamente las ecuaciones definidas por los distintos modelos. Una vez analizados los modelos, se procede a simular numéricamente el desarrollo temporal de las epidemias para que, de esa manera, se puedan comparar las simulaciones con el comportamiento matemático predicho además de obtener una imagen visual, la cual es más fácil de analizar.

En la segunda parte del trabajo se analizará cómo controlar la evolución de las enfermedades mediante diferentes métodos de vacunación. Primero se analizan los cambios que crea la aplicación de la vacunación en las ecuaciones. Posteriormente se simulan numéricamente estos modelos para analizar la evolución de la población bajo diferentes vacunaciones.

Por último, se aplicarán los modelos analizados en un caso real; la evolución de la epidemia gripal en la Comunidad Autónoma del País Vasco en el invierno comprendido entre los años 2014 y 2015. Para empezar se obtendrán los parámetros necesarios para aplicar los modelos. Una vez obtenidos los parámetros correctos, se aplicarán las técnicas de control por vacunación analizadas.

Capítulo 2

Análisis matemático de los modelos

En este trabajo se analizan dos modelos, el SIR y el SEIR, mediante las ecuaciones diferenciales de primer orden que los describen. Antes de analizar cada uno de los modelos, es necesario describir los parámetros que serán utilizados en las ecuaciones.

2.1. Definición de parámetros

En el análisis matemático de epidemias se diferencian dos tipos de parámetros; por un lado, los grupos de población correspondientes a los distintos análisis, y por otro, los parámetros que describen la evolución de la población en el tiempo. En la primera tabla se recogen las definiciones de los diferentes grupos de poblaciones.

S	Individuos susceptibles.
E	Individuos portadores de la enfermedad (periodo de incubación).
I	Individuos infectados.
R	Individuos recobrados.
V	Población vacunada.
N	Población total ($N=S+E+I+R$).

Tabla 2.1: Definiciones de los grupos de individuos según su condición respecto a la enfermedad.

En la siguiente tabla se recogen los parámetros que definen la evolución temporal de las poblaciones.

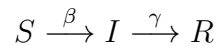
β	Tasa de contagios (probabilidad de infectarse).
$1/\gamma$	Tiempo medio de infección.
μ	Probabilidad de que un individuo fallezca.
$1/\varepsilon$	Tiempo medio de incubación de la enfermedad.
ν	Tasa de nacimientos.
R_0	Ratio de reproducción de la enfermedad.
p	Fracción de población vacunada.
u	Número de la población vacunada.

Tabla 2.2: Definiciones de los parámetros que se utilizarán en los distintos modelos.

2.2. Modelo SIR

El modelo SIR fue creado por W. O. Kermack y A. G. McKendrick en 1927[7]. En este modelo se analiza la evolución de una enfermedad en una población dividida en tres grupos de individuos: susceptibles, infectados y recobrados. El primer grupo, el de los susceptibles, está formado por aquellos que no están afectados por la enfermedad. En el grupo de los infectados, tal y como su nombre indica, se recogen los individuos afectados por la enfermedad; éstos son los que contagian la enfermedad a los miembros del grupo de los susceptibles. Por último, el grupo de los recobrados está formado por aquellos individuos que han superado la enfermedad y no pueden volver a infectarse.

Teniendo en cuenta que la evolución a analizar es la que describen los cambios en la población, es necesario definir el camino que se da entre los diferentes grupos:



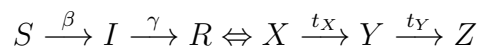
Como se puede observar, la evolución continúa un camino lógico en el que una vez que los individuos susceptibles son contagiados pasan al grupo de los infectados. Esto se da con una probabilidad β , la tasa de contagios. Una vez que los individuos infectados superan la enfermedad, pasan al grupo de los recobrados en una proporción determinada por el parámetro γ que se corresponde al inverso del tiempo que permanece infectado un individuo. Estos cambios en las poblaciones se describen mediante las siguientes ecuaciones diferenciales[6]:

$$\dot{S} = \frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (2.1)$$

$$\dot{I} = \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad (2.2)$$

$$\dot{R} = \frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (2.3)$$

Como se observa mediante las ecuaciones (2.1), (2.2) y (2.3), las relaciones que definen el modelo SIR son comparables con las que se observan en una cadena radioactiva con dos etapas inestables y una etapa final estable. Esto no es inesperado ya que el camino que sigue el modelo SIR es equiparable a una cadena radioactiva con tres elementos:



2.2.1. Puntos de equilibrio

Una vez conocidas las ecuaciones que determinan el cambio en los grupos, es interesante analizar en qué punto se logrará un equilibrio entre las poblaciones y determinar si este equilibrio se da debido a la desaparición de la enfermedad o, si bien, la enfermedad es persistente. A continuación se determinarán los puntos de

equilibrio para este modelo en función de los diferentes parámetros.

En el primer análisis del modelo SIR se considera que la población es constante, por lo que el número total de la población es la suma de los individuos de los tres grupos definidos anteriormente: $N = S + I + R$. Los puntos de equilibrio se obtienen cuando no se producen cambios entre las poblaciones, es decir, cuando las derivadas descritas anteriormente (ecuaciones 2.1, 2.2, 2.3) se anulan. Anulando las ecuaciones (2.1) y (2.2), se obtienen las relaciones necesarias ya que siendo estos dos cambios nulos, el cambio en la población recobrada será también nulo debido a que la población total es constante. Para que ambas ecuaciones sean nulas, la población de infectados debe ser nula. De esta forma este punto de equilibrio es definido como *disease free* o libre de enfermedad, $(S_{dif}, I_{dif}, R_{dif}) = (S_{dif}, 0, N - S_{dif})$.

2.2.2. Análisis de la estabilidad

Una vez calculado el punto de equilibrio, se analiza si éste es estable o no. Para ello se calculan los valores propios del siguiente Jacobiano:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{d\dot{S}}{dS} & \frac{d\dot{S}}{dI} & \frac{d\dot{S}}{dR} \\ \frac{d\dot{I}}{dS} & \frac{d\dot{I}}{dI} & \frac{d\dot{I}}{dR} \\ \frac{d\dot{R}}{dS} & \frac{d\dot{R}}{dI} & \frac{d\dot{R}}{dR} \end{pmatrix} \quad (2.4)$$

Si se sustituyen los valores del punto de equilibrio, el Jacobiano queda de la siguiente manera:

$$J = \begin{pmatrix} 0 & -\beta S_{dif} & 0 \\ 0 & \beta S_{dif} - \gamma & 0 \\ 0 & \gamma & 0 \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

Para que el punto de equilibrio libre de enfermedad sea estable, las partes reales de los valores propios calculados a partir del Jacobiano deben ser negativas. Para calcular los valores propios se debe satisfacer la siguiente relación:

$$|J - \lambda \mathbb{1}| = 0 \quad (2.6)$$

Mediante la relación (2.6) se logran los siguientes valores propios:

$$\begin{cases} \lambda_1 = 0 \\ \lambda_2 = \beta S_{dif} - \gamma \end{cases} \quad (2.7)$$

Como se ha mencionado anteriormente, las partes reales de ambos valores propios deben ser negativas para que se cumpla la condición de estabilidad. El primer valor propio en el modelo SIR es nulo, por lo que determina una condición de estabilidad crítica mientras que el segundo valor propio determina que el punto de equilibrio libre de enfermedad será estable siempre que $\beta S_{dif} - \gamma$ sea negativo. A partir de esta condición, se determina el ratio de reproducción de la enfermedad, R_0 . En este

caso, el ratio de reproducción, del cual dependerá la estabilidad del punto de equilibrio *disease free*, es el siguiente:

$$\beta S - \gamma < 0 \longrightarrow R_0 = \frac{\beta S}{\gamma} < 1 \quad (2.8)$$

Analizando las condiciones (2.7), se observa cómo el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable siempre que el ratio de reproducción sea menor a la unidad.

El ratio de reproducción de la enfermedad no es sólo un parámetro matemático sino que también tiene una interpretación física. El ratio R_0 muestra el número de infectados nuevos que crea un solo infectado de media, es decir, este ratio muestra cuántos individuos susceptibles son infectados por un solo infectado. Por lo tanto, cuando $R_0 < 1$ cada infectado infecta de media a menos de una persona, por lo que la enfermedad tiende a desaparecer.

2.3. Modelo SIR con nacimientos y muertes

Este modelo es una ampliación del modelo SIR analizado anteriormente pero, en este caso, se consideran los nacimientos a lo largo del tiempo además de la defunción de algunos individuos a causa de la enfermedad o de manera natural. El paso de individuos entre los distintos grupos se da de manera parecida al del modelo SIR simple. En este caso, estas son las ecuaciones que dictan los cambios entre los grupos[6]:

$$\dot{S} = \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(N - S) \quad (2.9)$$

$$\dot{I} = \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I \quad (2.10)$$

$$\dot{R} = \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \quad (2.11)$$

En las ecuaciones se añaden los términos correspondientes a los nacimientos, μN , para que la población se mantenga constante, y los correspondientes a las defunciones, definidas por la multiplicación entre la probabilidad de defunción μ y el número de población de cada grupo.

2.3.1. Puntos de equilibrio

Los puntos de equilibrio de este modelo se calculan de la misma manera que en el modelo SIR simple analizado anteriormente. En este caso se logran dos puntos de equilibrio; uno de ellos libre de enfermedad o *disease free*, y otro en el que la enfermedad es persistente, denominado como punto de equilibrio endémico. El primero de los dos puntos de equilibrio, el punto de equilibrio *disease free*, es el siguiente:

$$(S_{dif}, I_{dif}, R_{dif}) = (N, 0, 0) \quad (2.12)$$

El cálculo del punto de equilibrio endémico requiere resolver el sistema de ecuaciones que se obtiene al anular las tres derivadas que definen el modelo, consiguiendo la siguiente relación:

$$(S_{end}, I_{end}, R_{end}) = \left(\frac{\mu + \gamma}{\beta}, \frac{\mu(\beta N - \gamma - \mu)}{\beta(\mu + \gamma)}, \frac{\gamma(\beta N - \gamma - \mu)}{\beta(\mu + \gamma)} \right) \quad (2.13)$$

El parámetro N que aparece en ambos puntos de equilibrio es la suma de la población de los grupos. En este modelo se ha fijado que la población es constante en el tiempo siendo el número de nacidos igual al número total de fallecidos, por lo tanto, la N que aparece en los puntos de equilibrio es la población inicial.

2.3.2. Análisis de la estabilidad

El cálculo de la estabilidad, en primer lugar requiere definir el Jacobiano descrito en la ecuación (2.4). Este Jacobiano queda de la siguiente manera al desarrollarlo:

$$J = \begin{pmatrix} -\beta I - \mu & -\beta S & 0 \\ \beta I & \beta S - \gamma - \mu & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

Sustituyendo los puntos de equilibrio en el Jacobiano, se puede analizar la estabilidad de cada uno de ellos. Realizando esto con el punto de equilibrio libre de enfermedad y utilizando la relación (2.6) se obtienen los siguientes valores propios:

$$\begin{cases} \lambda_{1,2_{dif}} = -\mu \\ \lambda_{3_{dif}} = \beta N - \gamma - \mu \end{cases} \quad (2.15)$$

Al igual que en el apartado anterior, las partes reales de los valores propios deben ser negativas para que este punto de equilibrio sea estable. El primer valor propio, $\lambda_{1,2_{dif}}$, es siempre negativo dado que μ es siempre positivo. Por lo tanto, el segundo valor propio, $\lambda_{3_{dif}}$, es el que dictará la estabilidad. Partiendo de la condición de que el segundo valor propio debe ser negativo para que el equilibrio sea estable, se define el ratio de reproducción de la enfermedad de la siguiente manera:

$$\beta N - \gamma - \mu < 0 \longrightarrow R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} < 1 \quad (2.16)$$

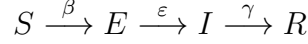
Por lo tanto, se deduce que el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable cuando $R_0 < 1$. Para el análisis del punto de equilibrio endémico es recomendable sustituir la relación R_0 en la descripción del punto de equilibrio (2.13). Sustituyendo el punto de equilibrio en el jacobiano (2.14) y utilizando la relación (2.6) se obtienen los siguientes valores propios para el punto de equilibrio endémico:

$$\begin{cases} \lambda_{1_{dif}} = -\mu \\ \lambda_{2,3_{dif}} = \frac{-R_0\mu}{2N} \pm \sqrt{\left(-\gamma + \mu - \frac{\gamma\mu R_0}{N} - \frac{\mu^2 R_0}{N}\right) + \frac{R_0^2\mu^2}{4}} \end{cases} \quad (2.17)$$

Al igual que en los casos anteriores, este punto de equilibrio será estable si las partes reales de los valores propios son negativas.

2.4. Modelo SEIR

El modelo SEIR difiere de los analizados anteriormente en que en este modelo hay un cuarto grupo además de los tres del modelo SIR. Este cuarto grupo es el grupo E, el de los portadores. Éstos serán individuos en periodo de incubación del virus y no mostrarán síntomas ni podrán contagiar a otros individuos. Al pasar el tiempo de incubación, pasarán a estar infectados. En este modelo los cambios entre los grupos se dan siguiendo el siguiente camino:



Al igual que en los modelos anteriores, los cambios entre los distintos grupos se expresan mediante ecuaciones diferenciales expresando el cambio de las poblaciones respecto al tiempo. Las siguientes ecuaciones diferenciales son las que definen el modelo SEIR[6]:

$$\dot{S} = \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu(N - S) \quad (2.18)$$

$$\dot{E} = \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\varepsilon + \mu)E \quad (2.19)$$

$$\dot{I} = \frac{dI}{dt} = \varepsilon E - (\gamma + \mu)I \quad (2.20)$$

$$\dot{R} = \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \quad (2.21)$$

2.4.1. Puntos de equilibrio

De la misma manera que en los modelos anteriormente analizados, en el modelo SEIR existen dos puntos de equilibrio, el *disease free* y el endémico. El libre de enfermedad es trivial y se define de la siguiente manera:

$$(S_{dif}, E_{dif}, I_{dif}, R_{dif}) = (N, 0, 0, 0) \quad (2.22)$$

En cuanto al punto de equilibrio endémico, se obtiene la siguiente relación:

$$\begin{cases} S_{end} = \frac{(\varepsilon + \mu)(\gamma + \mu)}{\beta \varepsilon} \\ E_{end} = \frac{-\mu[\mu(\mu + \gamma) + \varepsilon(\gamma - \beta N + \mu)]}{\beta \varepsilon(\varepsilon + \mu)} \\ I_{end} = \frac{-\mu[\mu(\mu + \gamma) + \varepsilon(\gamma - \beta N + \mu)]}{\beta(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)} \\ R_{end} = \frac{-\gamma[\mu(\mu + \gamma) + \varepsilon(\gamma - \beta N + \mu)]}{\beta(\gamma + \mu)(\varepsilon + \mu)} \end{cases} \quad (2.23)$$

2.4.2. Análisis de la estabilidad

Para el análisis de la estabilidad se define un nuevo Jacobiano parecido al utilizado en el modelo SIR (ecuación 2.4). Este Jacobiano es una matriz de 4×4 que se

define de la siguiente manera:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{d\dot{S}}{dS} & \frac{d\dot{S}}{dE} & \frac{d\dot{S}}{dI} & \frac{d\dot{S}}{dR} \\ \frac{d\dot{E}}{dS} & \frac{d\dot{E}}{dE} & \frac{d\dot{E}}{dI} & \frac{d\dot{E}}{dR} \\ \frac{d\dot{I}}{dS} & \frac{d\dot{I}}{dE} & \frac{d\dot{I}}{dI} & \frac{d\dot{I}}{dR} \\ \frac{d\dot{R}}{dS} & \frac{d\dot{R}}{dE} & \frac{d\dot{R}}{dI} & \frac{d\dot{R}}{dR} \end{pmatrix} \quad (2.24)$$

Una vez sustituidas las ecuaciones que definen el modelo en el Jacobiano, se obtiene la matriz que se observa a continuación:

$$J = \begin{pmatrix} -\beta I - \mu & 0 & -\beta S & 0 \\ \beta I & -(\varepsilon + \mu) & \beta S & 0 \\ 0 & \varepsilon & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix} \quad (2.25)$$

En primer lugar, sustituyendo los valores de las poblaciones en el punto de equilibrio libre de enfermedad, se obtiene que los valores propios obtenidos mediante la relación (2.6) son los siguientes:

$$\begin{cases} \lambda_{1,2_{dif}} = -\mu \\ \lambda_{3,4_{dif}} = \frac{1}{2} \left(-\varepsilon - \gamma \pm \sqrt{\varepsilon^2 - 2\varepsilon\gamma + \gamma^2 + 4\beta\varepsilon N} - 2\mu \right) \end{cases} \quad (2.26)$$

Como se ha visto a lo largo del estudio, las partes reales de ambos valores propios han de ser negativas para que el punto de equilibrio *disease free* sea estable. En este caso $\lambda_{1,2_{dif}}$ es siempre negativo, por lo que $\lambda_{3,4_{dif}}$ es el que determina la estabilidad del equilibrio. Esta es la condición que determina el ratio de reproducción de la enfermedad. Para ello, es recomendable utilizar la aproximación $\frac{\varepsilon}{\mu + \varepsilon} \sim 1$ debido a que la tasa de fallecimientos, μ , es mucho menor que el inverso del tiempo de incubación, ε ($\frac{\varepsilon}{\mu} \approx 10000$). Con todo, el ratio de reproducción de la enfermedad queda definido de la siguiente manera:

$$R_0 = \frac{N\beta\varepsilon}{(\mu + \gamma)(\mu + \varepsilon)} \quad (2.27)$$

El punto de equilibrio *disease free* será estable siempre que se cumpla la relación $R_0 < 1$, ya que con esta condición se cumple que las partes reales de los valores propios $\lambda_{3,4_{dif}}$ sean negativas.

A continuación, se va a analizar la estabilidad del punto de equilibrio endémico. Para ello, se sustituye el punto de equilibrio (2.23) en el Jacobiano (2.24) y mediante la relación (2.6) se obtienen los siguientes valores propios:

$$\begin{cases} \lambda_{1_{end}} = -\mu \\ \lambda_{2_{end}} = -(\varepsilon + \gamma) \\ \lambda_{3,4_{end}} = \frac{-\gamma\mu(\varepsilon + R_0) \pm \sqrt{(R_0\mu(\varepsilon + \gamma))^2 - 4\varepsilon\gamma\mu(\varepsilon + \gamma)(R_0 - 1)}}{2(\varepsilon + \gamma)} \end{cases} \quad (2.28)$$

Al igual que en los casos anteriores, el punto de equilibrio endémico será estable si las partes reales de los cuatro valores propios son negativas.

Capítulo 3

Simulación de los modelos

Una vez analizados matemáticamente los modelos SIR y SEIR se ha procedido a realizar la simulación de epidemias mediante métodos numéricos. Para realizar las simulaciones se ha utilizado el software Scilab¹.

A la hora de realizar el análisis numérico, se han escogido diferentes parámetros para analizar los modelos dependiendo del valor del ratio de reproducción, R_0 , de la enfermedad.

3.1. Modelo SIR

En el análisis matemático del modelo SIR se ha definido el ratio de reproducción de la enfermedad como $R_0 = \frac{\beta N}{(\gamma + \mu)}$. A continuación, se analizarán los casos endémicos y libres de enfermedad utilizando para ello los parámetros adecuados que se definirán a lo largo del análisis.

3.1.1. Caso endémico

Como se observa en el análisis matemático, el caso endémico será aquel en el que el equilibrio *disease free* no sea estable. Para ello, el ratio de reproducción de la enfermedad debe ser mayor que uno. El análisis de este caso se ha realizado con los siguientes parámetros:

$$\begin{cases} S_{inicial} = 80, I_{inicial} = 15, R_{inicial} = 5 \\ \beta = 0,05, \gamma = 1, \mu = 0,01 \end{cases}$$

Con los parámetros utilizados, el ratio de reproducción es $R_0 = 5$. Al ser éste mayor que uno la enfermedad no se anulará. Con estos parámetros el desarrollo temporal de las poblaciones es el siguiente:

¹Software libre para computación numérica. www.scilab.org

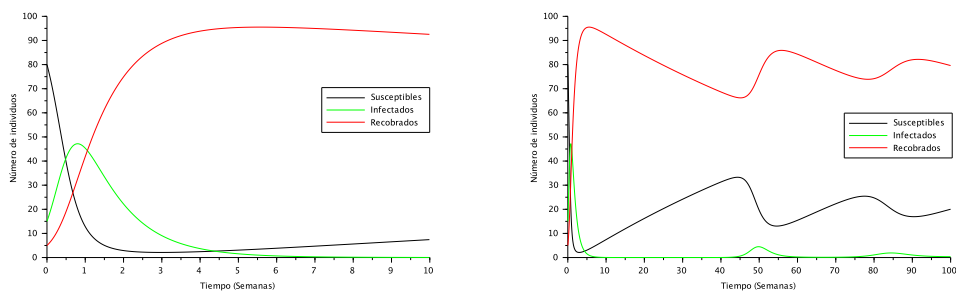


Imagen 3.1: *Desarrollo temporal de la enfermedad en el caso endémico.*

En la gráfica de la izquierda se observa la evolución inicial de la epidemia mientras que en la de la derecha se muestra una ampliación temporal de la evolución. Durante el desarrollo epidémico, tal y como se aprecia en el gráfico de la derecha, aparecen oscilaciones en los diferentes grupos. Con el paso del tiempo desaparecen estas oscilaciones lográndose el equilibrio endémico como se puede ver en la siguiente imagen:

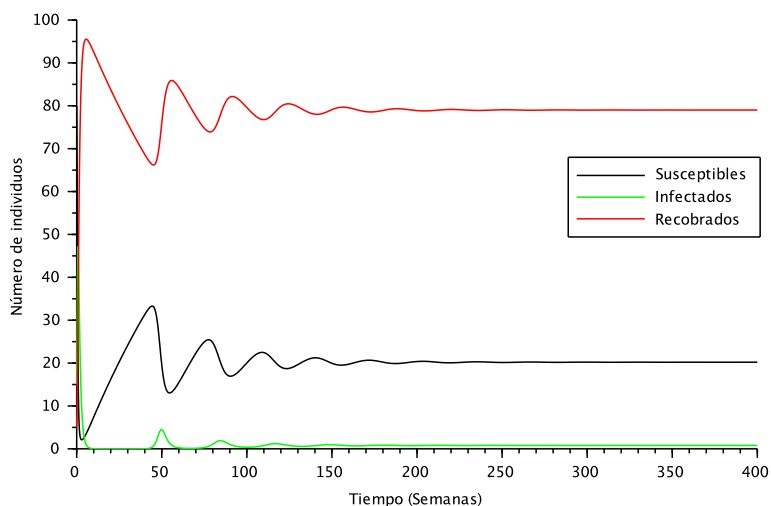


Imagen 3.2: *Equilibrio en el caso endémico.*

Como se aprecia en la imagen 3.2, con el paso del tiempo se llega a un equilibrio endémico ya que la enfermedad no desaparece totalmente pese a que su influencia sea menor. Analizando los datos de la simulación, se obtienen las siguientes poblaciones finales en el equilibrio endémico:

$$\begin{cases} S_{end} = 20,200645 \\ I_{end} = 0,7903623 \\ R_{end} = 79,008993 \end{cases}$$

Por lo que, efectivamente, la enfermedad no desaparece completamente sino que ésta permanece presente en el 0.79 % de la población.

3.1.2. Caso *disease free*

En el análisis numérico de este caso se han mantenido las poblaciones iniciales analizadas en el caso endémico pero se han modificado los parámetros para que el ratio de reproducción sea menor a la unidad.

$$\begin{cases} S_{inicial} = 80, I_{inicial} = 15, R_{inicial} = 5 \\ \beta = 0,005, \gamma = 1, \mu = 0,01 \end{cases}$$

Con los parámetros fijados arriba, el ratio de reproducción es $R_0 = 0,49$ por lo que al ser este valor inferior a uno se obtendrá un equilibrio en el que la enfermedad desaparecerá. Es decir, el punto de equilibrio *disease free* es estable. A continuación se muestra el desarrollo temporal de las poblaciones:

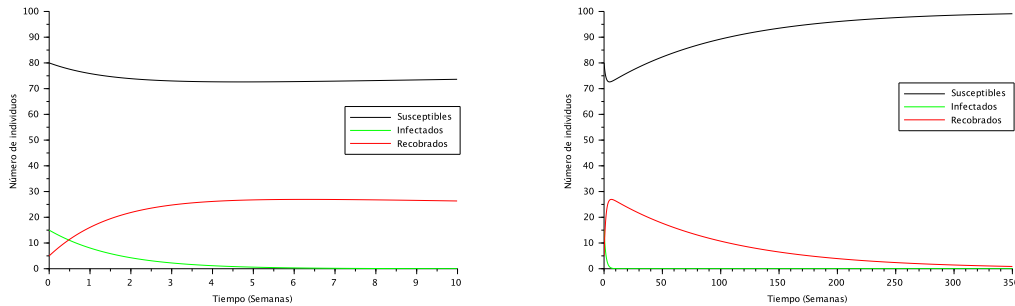


Imagen 3.3: Desarrollo temporal logrando la estabilidad libre de enfermedad.

Como se aprecia en las gráficas, el número de infectados decrece desde el inicio de la evolución, al ser $R_0 < 1$ cada enfermo infecta de media a menos de un individuo, y la enfermedad se elimina rápidamente, anulándose casi por completo hacia la sexta semana. Analizando los datos correspondientes a la simulación, se observa cómo, en efecto, se elimina la enfermedad y se obtiene el equilibrio en la que la población final es susceptible en su totalidad.

3.2. Modelo SEIR

En el análisis matemático del modelo SEIR se han analizado las ecuaciones correspondientes al modelo (ecuaciones 2.18, 2.19, 2.20, 2.21) logrando la siguiente expresión para el ratio de reproducción de la enfermedad: $R_0 = \frac{N\beta\varepsilon}{(\mu+\gamma)(\mu+\varepsilon)}$ (ecuación 2.27). Como se ha mencionado durante el análisis de los modelos, es este ratio el que dicta la evolución de la epidemia. A continuación se analizarán los casos endémico y libre de enfermedad.

3.2.1. Caso endémico

Para el análisis del caso endémico se ha establecido una población fija de 100 individuos y se han seleccionado los parámetros adecuados para que el equilibrio libre

de enfermedad sea inestable y, por lo tanto, para que la enfermedad sea persistente en el tiempo. Se han utilizado los siguientes parámetros:

$$\begin{cases} S_{inicial} = 80, E_{inicial} = 10, I_{inicial} = 7, R_{inicial} = 3 \\ \beta = 0,05, \epsilon = 0,5, \gamma = 1, \mu = 0,01 \end{cases}$$

Sustituyendo los valores de los parámetros en la función del ratio de reproducción se observa cómo éste tiene un valor de $R_0 = 4,85$. Al ser el ratio mayor que uno, se obtiene un equilibrio endémico. En la siguiente imagen se refleja la evolución temporal de las poblaciones:

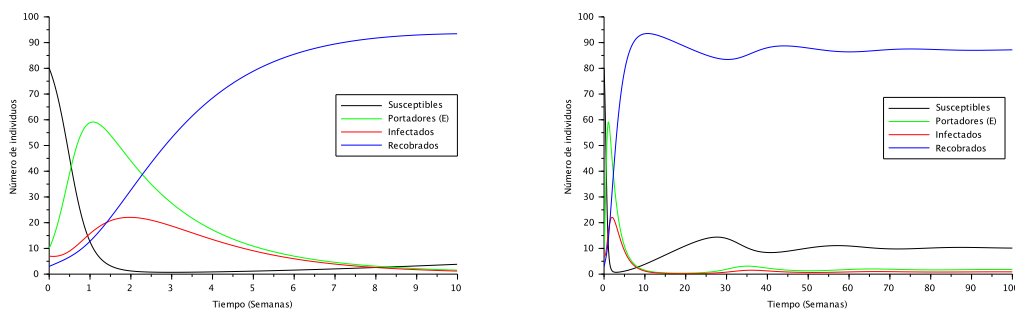


Imagen 3.4: Desarrollo temporal de la enfermedad en el caso endémico del modelo SEIR.

En el gráfico de la izquierda se observa la evolución inicial de la epidemia en las primeras 10 semanas mientras que en el de la derecha se ha ampliado el tiempo de desarrollo para observar mejor la evolución epidémica. En este último gráfico se observa cómo la enfermedad se desarrolla de una manera oscilante siendo el máximo absoluto el primer máximo obtenido. Con el paso del tiempo las oscilaciones desaparecerán lográndose el equilibrio endémico, como se aprecia en la siguiente imagen:

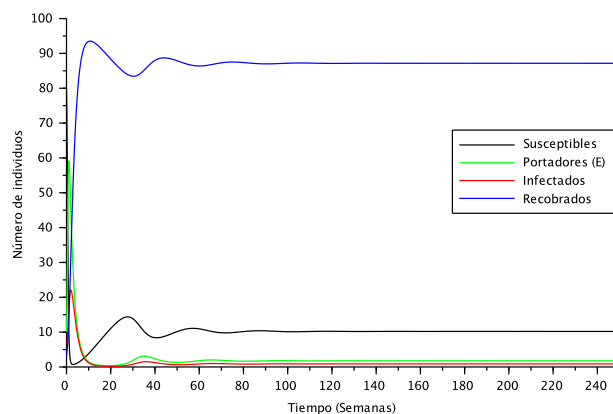


Imagen 3.5: Equilibrio endémico del modelo SEIR.

Mediante la simulación se ha comprobado que la enfermedad no se anula completamente, sino que ésta es persistente. Además, la mayor parte de la población

pasa del grupo de los susceptibles al de los recobrados, por lo que la mayoría de los individuos ha pasado por el estado infeccioso alguna vez. Recogiendo los datos de la simulación, se obtiene la siguiente distribución final de la población en los diferentes grupos definidos:

$$\begin{cases} S_{end} = 10,200107 \\ E_{end} = 1,7607654 \\ I_{end} = 0,8716616 \\ R_{end} = 87,167466 \end{cases}$$

Por lo tanto, la enfermedad es persistente en el tiempo y ésta se mantiene en el 0.87% de la población por lo que sería necesario aplicar alguna medida de control en el caso de que fuera indispensable eliminar la enfermedad.

3.2.2. Caso *disease free*

Para el análisis del equilibrio libre de enfermedad, se han mantenido las poblaciones iniciales del caso endémico (se muestran a continuación). Al mismo tiempo, se han modificado los parámetros de la enfermedad para lograr la estabilidad libre de enfermedad. Estos han sido los parámetros utilizados:

$$\begin{cases} S_{inicial} = 80, E_{inicial} = 10, I_{inicial} = 7, R_{inicial} = 3 \\ \beta = 0,005, \epsilon = 0,5, \gamma = 1, \mu = 0,01 \end{cases}$$

Sustituyendo los valores de los parámetros en la relación (2.27) se obtiene que $R_0 = 0,48$, por lo que el punto de equilibrio *disease free* será estable y la enfermedad tenderá a desaparecer. A continuación se muestran las simulaciones realizadas mediante Scilab para este caso:

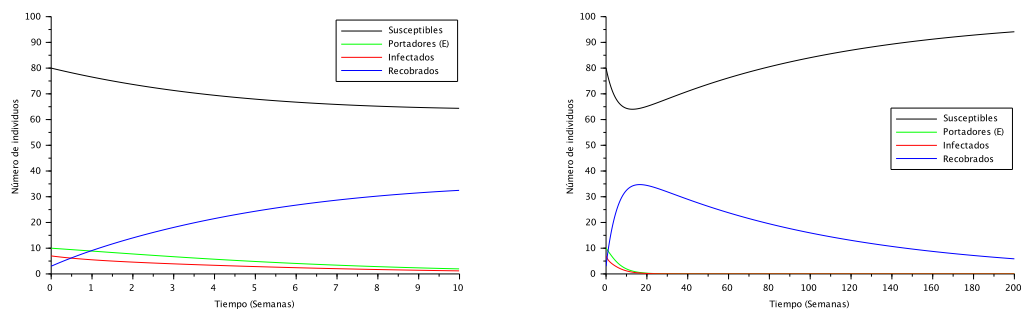


Imagen 3.6: Desarrollo temporal del caso *disease free* en el modelo SEIR.

Como se aprecia en la imagen 3.6, la enfermedad no llega a desarrollarse y el número de infectados decrece desde los momentos iniciales. En el gráfico de la derecha se observa cómo la enfermedad tiende al equilibrio *disease free*, eliminándose la enfermedad, tal y como se ve claramente en la siguiente imagen.

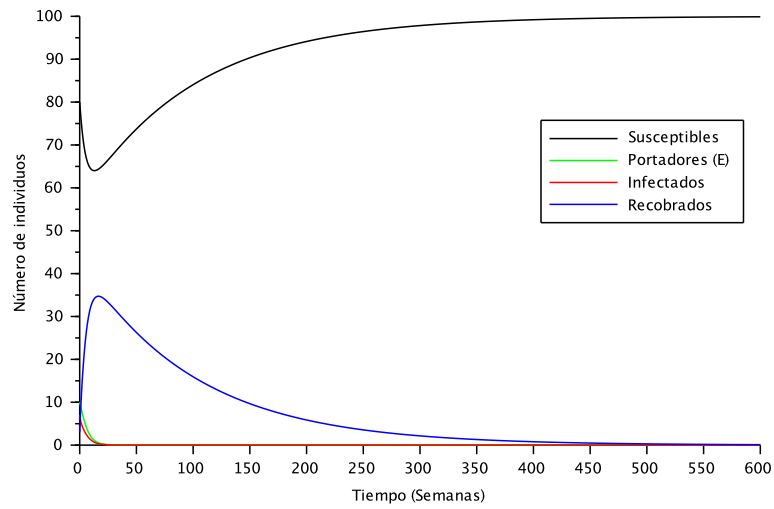


Imagen 3.7: *Equilibrio disease free en el modelo SEIR.*

Como se puede observar, se logra el equilibrio endémico predicho por las ecuaciones. La enfermedad desaparece totalmente siendo la población final susceptible en su totalidad, por lo que se cumple la estabilidad en el punto de equilibrio obtenido en la ecuación (2.22).

Capítulo 4

Aplicación de medidas de control

Como se ha mencionado en la introducción, una de las aplicaciones más importantes de estos modelos es la de desarrollar estrategias que combatan la epidemia y sus efectos en la población. El objetivo ideal sería minimizar la transmisión del patógeno entre las personas con el último objetivo de erradicar la epidemia, para así, minimizar los efectos de la enfermedad en la población. En algunos casos, la naturaleza de un cierto patógeno no permite este último objetivo, por lo que en esos casos el objetivo es minimizar los efectos adversos que se producen para ello minimizando la aparición de la enfermedad en un gran número de personas.

En el caso de las enfermedades, el control que se ejerce sobre éstas se da mediante la vacunación o, en casos más extremos, mediante cuarentenas temporales. En el caso de la vacunación, y debido al elevado coste de ésta para ciertas enfermedades, se debe tener en cuenta la relación coste-beneficio en la que dos escenarios límites son posibles. Por un lado, se puede considerar un control barato que lleve a una epidemia prolongada y, por otro lado, se puede aplicar un control caro que lleve a una desaparición más rápida de la epidemia.

En general, al intentar modelar las epidemias se tiende a elaborar modelos muy sofisticados con un gran número de parámetros. Aunque los resultados obtenidos con estos modelos son más exactos, la falta de alguno de los parámetros conlleva una gran pérdida de precisión[4]. Por lo tanto, para tener una idea general del funcionamiento de las técnicas de control, es recomendable analizar algún modelo más sencillo en el que no aparezcan demasiados parámetros.

4.1. Vacunación

La utilización de la vacunación para combatir enfermedades se desarrolló rápidamente tras el éxito del trabajo de Edward Jenner para controlar la viruela mediante la vacunación de individuos. Las vacunas han demostrado una gran eficacia en la reducción de la mortalidad en varias enfermedades infecciosas, por lo tanto, su uso hoy en día es muy generalizado. Las vacunas son un gran medio para prevenir tanto la transmisión epidémica como la enfermedad en si misma.

Se pueden dar varios tipos de vacunación aleatoria. Por un lado, la vacunación más común en el caso de los humanos, la vacunación de los nacidos (vacunación pediátrica). Por otro lado, la vacunación aleatoria de la población total. También se puede dar una vacunación en la que un gran número de individuos es vacunado de golpe. Éste tipo de vacunación es equivalente a la realización de una cuarentena.

4.1.1. Vacunación de los nacidos

En el caso de varias enfermedades humanas, se aplica la vacunación pediátrica. El tratamiento matemático de este proceso requiere una ligera modificación de las ecuaciones analizadas anteriormente. En ellas se introduce el parámetro p con el cual se define el porcentaje de nacidos que son vacunados y en los que la vacuna ha funcionado correctamente para desarrollar la inmunidad contra la enfermedad. Modificando las ecuaciones diferenciales analizadas en el modelo SIR (ecuaciones 2.9, 2.10 y 2.11), se obtienen las siguientes relaciones una vez introducida la vacunación:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu N(1 - p) - \mu S \quad (4.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I \quad (4.2)$$

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

En este modelo, los nacidos susceptibles que son vacunados pasan a formar parte de los individuos recobrados dado que una vez vacunados se vuelven inmunes a la enfermedad. Para analizar el cambio que supone la inserción de las técnicas de control se realiza un cambio de variables en las ecuaciones de la siguiente manera[5]:

$$\begin{cases} S = S'(1 - p) \\ I = I'(1 - p) \\ R = R'(1 - p) + Np \end{cases}$$

Insertando el cambio de variables en las relaciones (4.1), (4.2) y (4.3), se obtienen las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dS'}{dt} = -\beta(1 - p)S'I + \mu(N - S') \quad (4.4)$$

$$\frac{dI'}{dt} = \beta(1 - p)S'I' - (\gamma + \mu)I' \quad (4.5)$$

$$\frac{dR'}{dt} = \gamma I' - \mu R' \quad (4.6)$$

Como se observa, si se realiza el cambio ($\beta \rightarrow \beta(1 - p)$), las relaciones son idénticas a aquellas del modelo SIR en las que no se introduce vacunación (ecuaciones 2.9, 2.10 y 2.11). Por lo tanto, se determina que la introducción de la vacunación en los nacidos tiene como resultado una evolución idéntica a aquellas analizadas en el apartado (3.1). Después de lograr esta relación, es inmediato obtener el ratio de

reproducción para una epidemia controlada mediante este modelo. Realizando la sustitución mencionada del parámetro β en el ratio de reproducción calculado en el modelo SIR sin vacunación (relación 2.16), se obtiene que el ratio en este caso es:

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} \xrightarrow{\beta \rightarrow \beta(1-p)} R'_0 = \frac{\beta(1-p)N}{\gamma + \mu} = R_0(1-p) \quad (4.7)$$

Como se ha definido anteriormente en los modelos SIR y SEIR, la epidemia tiende al equilibrio libre de enfermedad cuando $R'_0 < 1$. Partiendo de esta base, se obtiene la siguiente relación que determinará la efectividad de la vacunación:

$$R'_0 = R_0(1-p) < 1 \rightarrow p > 1 - \frac{1}{R_0} \quad (4.8)$$

Por lo tanto, la vacunación será totalmente efectiva, es decir, el control aplicado será efectivo siempre que la proporción de los nacidos vacunada cumpla la relación (4.8). De esta manera se concluye que existe una proporción crítica que determina la validez del control aplicado, el cual será definido como $p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ [11].

La relación obtenida para la validez de la vacunación es totalmente lógica, dado que cuanto mayor sea el ratio de reproducción de la enfermedad mayor es el porcentaje de población a vacunar para que el control sea efectivo. En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos[3]:

Enfermedad	Ratio de reproducción (R_0)	Porcentaje a vacunar ($p_c \cdot 100$)
Ébola	1.5-2.5	33-60 %
Viruela	3-5	66-80 %
Varicela	8-10	87.5-90 %
Sarampión	16-18	94-95 %

Tabla 4.1: Ratios de reproducción y porcentajes críticos de vacunación de distintas enfermedades epidémicas.

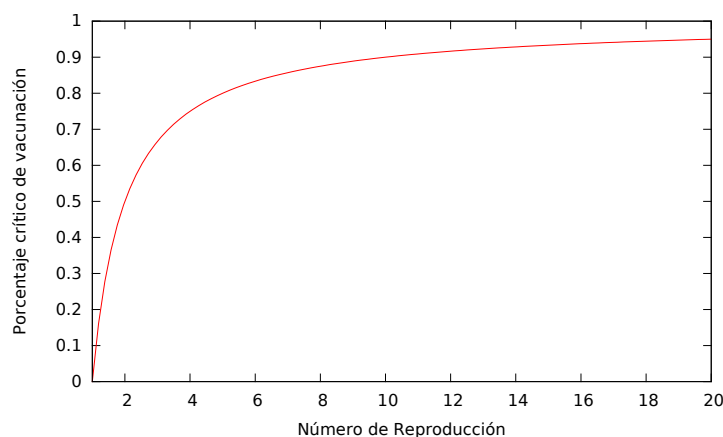


Imagen 4.1: Relación entre el número de reproducción y el porcentaje crítico de vacunación (porcentaje sobre 1).

Para conocer mejor la influencia del control aplicado en el desarrollo de la epidemia, se ha simulado la evolución de ésta para diferentes porcentajes de vacunación.

Para realizar la simulación, se han utilizado los siguientes parámetros y valores para las poblaciones iniciales:

$$\begin{cases} S_{inicial} = 80, I_{inicial} = 15, R_{inicial} = 5 \\ \beta = 0,05, \gamma = 1, \mu = 0,01 \end{cases}$$

Con estos valores escogidos, el ratio de reproducción que se obtiene mediante la relación (4.7) es $R_0 = 5(1-p)$. La fracción mínima a vacunar para que la enfermedad desaparezca mediante la relación (4.8) es $p > 0,8$. Por lo tanto, es necesario vacunar como mínimo al 80 % de los nacidos para que la enfermedad desaparezca totalmente. En las siguientes imágenes se observa el efecto de la vacunación en el número de infectados:

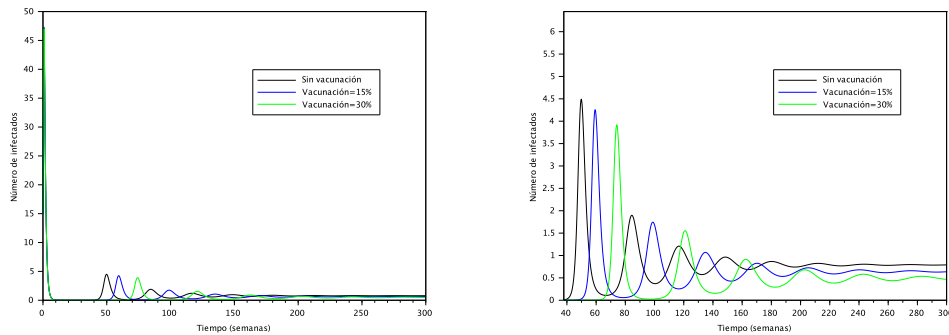


Imagen 4.2: Efecto de la vacunación con diferentes porcentajes.

Como se observa en la imagen 4.2, cuanto mayor es la vacunación más tarde aparecen los picos de infección. Además, estos picos son más pequeños cuanto más grande es el porcentaje de nacidos vacunados. Tal y como se ve en las gráficas, la vacunación aplicada no es lo suficientemente grande como para eliminar por completo la infección. Sin embargo, el número final de infectados decrece cuanto mayor es el valor del parámetro p . En la siguiente imagen se utilizan porcentajes de vacunación más altos y se observa cómo a partir del porcentaje crítico calculado ($p_c > 0,8$), la enfermedad desaparece por completo.

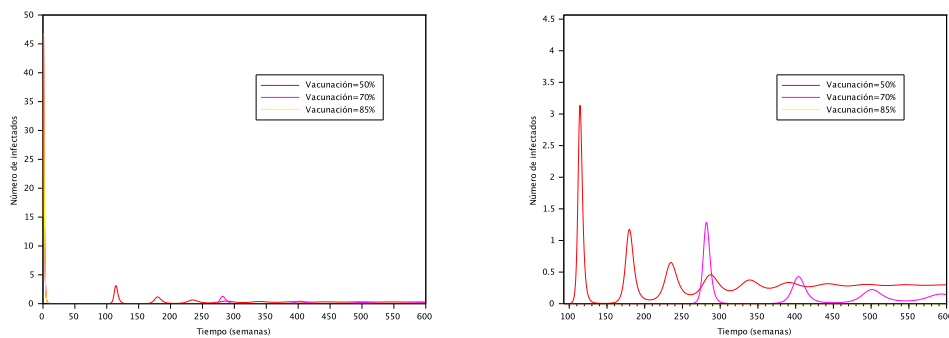


Imagen 4.3: Efecto de la vacunación con diferentes porcentajes.

Tal y como se observa en la imagen anterior y se ha mencionado con anterioridad, el aumento de la vacunación conlleva el retraso de los picos de infección así como la disminución del número final de infectados. Como se aprecia en la imagen 4.3, la vacunación del 70 % de los nacidos hace desaparecer prácticamente la infección. Aun así, se observan diferentes picos durante la evolución a pesar de que éstos no sean muy grandes. La curva correspondiente a la vacunación del 85 % de los nacidos no se aprecia en el gráfico. Esto se debe a que el número de infectados es prácticamente inexistente durante la evolución, eliminándose completamente al final.

En la siguiente imagen se recogen todos los porcentajes de vacunación analizados así como el número de infectados al final de la evolución (semana 1000).

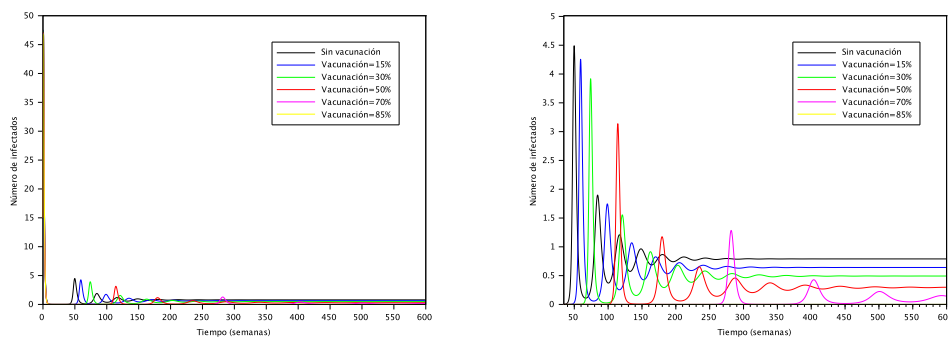


Imagen 4.4: Resumen de los porcentajes de vacunación analizados.

Porcentaje vacunado	Infectados	Porcentaje vacunado	Infectados
0 %	0.79 %	50 %	0.30 %
15 %	0.64 %	70 %	0.01 %
30 %	0.49 %	85 %	0 %

Tabla 4.2: Porcentajes de nacidos vacunados y porcentaje de infectados en la semana 1000.

Se ha comprobado que es necesario vacunar a un número crítico de nacidos para lograr erradicar la enfermedad. En este caso, la enfermedad no llega a eliminarse si la vacunación no es mayor al porcentaje crítico calculado ($p > 0,8$). Además de lograr eliminar la enfermedad, la vacunación tiene un gran efecto en la evolución de la epidemia ya que mediante el control se logra disminuir los picos de infección.

4.1.2. Vacunación proporcional

En este método de control se vacuna a un número de individuos susceptibles proporcional al número de infectados. El análisis matemático de este modelo es muy parecido al analizado en la vacunación de los nacidos. Las ecuaciones que describen este modelo son las siguientes:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI + \mu N - \mu S - pI \quad (4.9)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I \quad (4.10)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R + pI \quad (4.11)$$

Como se observa en las ecuaciones, el número de individuos susceptibles vacunados es proporcional al número de infectados ($p \cdot I$). En este caso, la vacunación no tiene efecto en el equilibrio final de la epidemia ya que el ratio de reproducción que se obtiene es idéntico al logrado al analizar el modelo SIR (relación 2.16). Por lo tanto, ante una epidemia de naturaleza endémica este tipo de vacunación no es capaz de eliminar por completo la infección. Para conocer el efecto de la vacunación en el desarrollo de la epidemia se realiza la simulación del modelo. En la realización de la simulación se han probado diferentes valores para el parámetro p mientras que la enfermedad que se ha analizado se identifica mediante los siguientes parámetros:

$$\begin{cases} S_{inicial} = 80, I_{inicial} = 15, R_{inicial} = 5 \\ \beta = 0,05, \gamma = 1, \mu = 0,01 \end{cases}$$

Las simulaciones realizadas se recogen en la siguiente imagen:

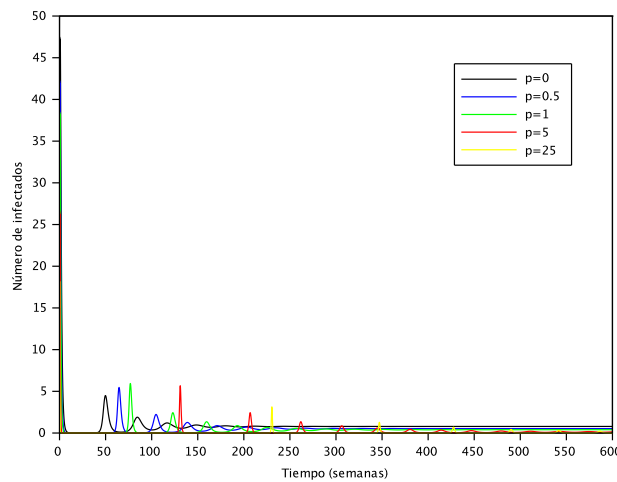


Imagen 4.5: Evolución de la epidemia ante una vacunación proporcional al número de infectados.

Para analizar mejor el efecto de la vacunación se ha ampliado la etapa inicial además de la etapa final de la evolución:

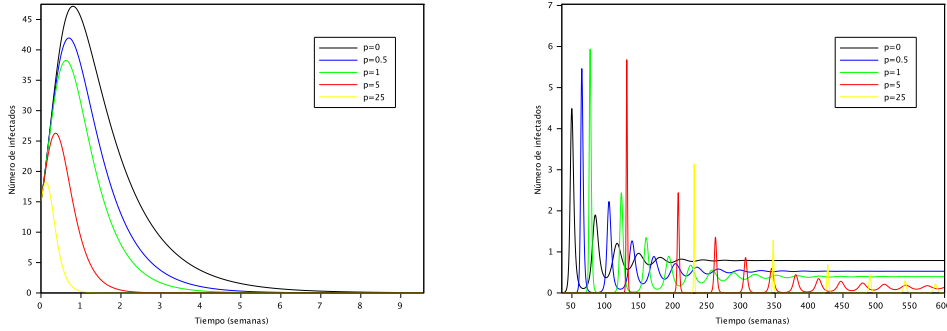


Imagen 4.6: Evolución inicial y final de una epidemia controlada mediante una vacunación proporcional.

Como se observa en las imágenes anteriores, cuanto mayor es el valor de p menor es el pico inicial de infectados y, a la vez, el aumento de este parámetro hace disminuir el número final de infectados. Al igual que se ha visto en la vacunación de los nacidos, el aumento de p retrasa la aparición de los picos secundarios de infección. En la siguiente tabla se recogen los porcentajes de población infectada al final de la evolución.

p	Infectados	p	Infectados
0	0.79 %	5	0.14 %
0.5	0.53 %	25	0.0008 %
1	0.39 %		

Tabla 4.3: Valores de p y porcentaje de infectados en la semana 1000.

4.1.3. Vacunación masiva aleatoria

Cuando el riesgo sanitario de una epidemia aumenta, se inicia un programa de vacunación masiva. En estas situaciones se intenta controlar el aumento exponencial de la epidemia mediante una vacunación masiva. A pesar de que la vacunación se da de forma masiva, ésta sólo afecta a los individuos susceptibles. En este modelo no se toman en cuenta los cambios demográficos ya que este tipo de vacunación se da en periodos cortos de tiempo. Estas son las ecuaciones que definen el modelo descrito donde u es el número de individuos susceptibles que han sido vacunados:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI - u \quad (4.12)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad (4.13)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (4.14)$$

$$\frac{dV}{dt} = u \quad (4.15)$$

Como se observa en la relación (4.15), se ha añadido un nuevo grupo de población, V , en el que se recogen los individuos vacunados en los que ha tenido efecto la vacunación ya que, como se ha comentado anteriormente, la vacunación no tiene efecto en infectados y recobrados. En el análisis de este modelo se pueden dar dos opciones. Cuando u es pequeño, la vacunación tendrá poco efecto en la epidemia y una proporción R_∞ será infectada. En el caso contrario, cuando u es lo suficientemente grande como para controlar la infección, ésta no creará un gran cambio en el número de susceptibles, $S(t) \approx S(0) - ut$, prácticamente serán solo los vacunados los que salgan del grupo de los susceptibles. Bajo estas condiciones, el número de infectados se da de la siguiente manera:

$$I(t) \approx \begin{cases} I(0)\exp([\beta S(0) - \gamma - \frac{1}{2}\beta ut]t) & , t \leq \frac{S(0)}{u} \\ I(0)\exp(\frac{1}{2}\beta S(0)^2/u - \gamma t) & , t > \frac{S(0)}{u} \end{cases} \quad (4.16)$$

El número de infectados describe una curva Gaussiana donde el número inicial de infectados determina la escala de la epidemia. Una rápida y fuerte respuesta inicial reduce el número de individuos susceptibles disminuyendo el impacto de la epidemia. Por lo tanto, la mejor defensa ante una enfermedad epidémica es un gran ataque en forma de vacunación masiva para reducir drásticamente el número de individuos susceptibles.

En este modelo, la vacunación se da eliminando un número de individuos del grupo de los susceptibles. El control realizado es equivalente a realizar una cuarentena en la que se aísla a los infectados para que éstos no entren en contacto con los susceptibles. Pese a que la cuarentena no sea una vacunación propiamente dicha, es un excelente método de control para algunas enfermedades infecciosas. El uso de la cuarentena fue analizado mediante modelos epidémicos en México en el año 2009 durante el brote de la gripe A (H1N1). Mediante el estudio con los modelos epidémicos se obtuvo que el ratio de reproducción de la enfermedad, R_0 , descendió considerablemente al aplicar la cuarentena. Por lo tanto, se comprobó que el uso de la cuarentena fue de gran ayuda para controlar la infección [10].

Capítulo 5

Análisis de un caso real

Una vez analizadas matemáticamente las ecuaciones y de haber visto el desarrollo de las poblaciones en los distintos casos con diferentes estabilidades, es interesante aplicar las ecuaciones para el análisis de una enfermedad real. En un caso real los parámetros que dictan la evolución de las poblaciones no serán constantes durante la evolución de la epidemia debido a que hay varios factores que pueden cambiar la probabilidad de contagio. Por poner algún ejemplo, uno de los factores que pueden cambiar el valor de los parámetros es el climatológico. También pueden crearse mutaciones en el virus. Estas mutaciones pueden cambiar cualquiera de los parámetros con los que se definía la enfermedad antes de la mutación.

Para el análisis de una enfermedad real, se ha analizado la evolución de la gripe común en la Comunidad Autónoma del País Vasco en el periodo invernal de los años 2014 y 2015. Para el desarrollo del análisis se han obtenido los datos semanales de los informes de Médicos Vigía de Osakidetza (Servicio Vasco de Salud)[2]. Una vez obtenidos los informes, se ha utilizado el número semanal de infectados para obtener los parámetros necesarios para analizar el desarrollo de la epidemia. En la siguiente tabla se recogen los datos obtenidos de los informes de Osakidetza (el número de infectados es un valor relativo sobre 100.000 habitantes):

Periodo	Infectados	Periodo	Infectados
29/09/14-05/10/14	4.95	19/01/15-11/01/15	363.71
06/10/14-12/10/14	19.92	26/01/15-01/02/15	527.6
20/10/14-26/10/14	7.13	02/02/15-08/02/15	396.7
27/10/14-02/11/14	7.26	09/02/15-15/02/15	348.1
03/11/14-09/11/14	14.63	16/02/15-22/02/15	220.8
10/11/14-16/11/14	25.59	23/02/15-01/03/15	221.0
17/11/14-23/11/14	12.05	02/03/15-08/03/15	130.0
24/11/14-30/11/14	5.28	09/03/15-15/03/15	104.2
05/01/15-11/01/15	55.63	16/03/15-22/03/15	39.6
12/01/15-18/01/15	209.62	06/04/15-12/04/15	11.31

Tabla 5.1: Datos obtenidos de los informes de Médicos Vigía de Osakidetza[2].

5.1. Obtención de parámetros

Una vez obtenidos los datos del número de infectados semanales, es necesario determinar el valor de los parámetros para poder realizar la simulación de la enfermedad. La enfermedad se parametrizará para un análisis de caso SIR, por lo que para realizar la simulación es preciso determinar el valor de los parámetros β , γ y μ [3][10]. Los parámetros γ y μ son sencillos de lograr. En cambio, para determinar el valor del parámetro β hay que realizar un ajuste exponencial con los datos de la tabla 5.1.

El parámetro γ se obtiene directamente con el inverso del tiempo de recuperación de la gripe, el cual se ha determinado en tres días. Por lo tanto:

$$\gamma = \frac{1}{3} \simeq 0,33 \text{ días}^{-1} \quad (5.1)$$

Para obtener el valor del parámetro μ , la probabilidad de defunción, se calcula el inverso de la esperanza de vida. En los datos demográficos facilitados por EUSTAT[1], Instituto Vasco de Estadística, se determina que la esperanza media de vida en hombres es de 78.9 años y de 85.4 años en mujeres (datos del año 2011). Realizando la media de la esperanza de vida total, tanto para hombres como para mujeres, se obtiene el siguiente valor para el parámetro μ :

$$\mu = \frac{1}{\frac{(76,5+83,8)\text{años}}{2} \cdot 365 \frac{\text{días}}{\text{año}}} = 3,42 \cdot 10^{-5} \text{ días}^{-1} \quad (5.2)$$

Para determinar el valor de la tasa de contagios, β , se parte de la ecuación (2.2) que determina el cambio temporal de la población infectada. Resolviendo esta ecuación diferencial se obtiene la siguiente expresión para el número de infectados:

$$I = I_0 e^{(\beta S - \gamma)t} = I_0 e^{\lambda t} \quad (5.3)$$

Por lo tanto, si se realiza un ajuste exponencial en la curva determinada por los valores que se recogen en la tabla 5.1, se obtiene una curva determinada por la función $f(t) = A e^{\lambda t}$, tal y como se aprecia en la imagen 5.1. Por lo que se concluye que el valor del parámetro β está determinado por la siguiente relación (partiendo de la relación 5.3):

$$\beta = \frac{\lambda + \gamma}{S} \simeq \frac{\lambda + \gamma}{N} \quad (5.4)$$

En la relación (5.4) se ha realizado la aproximación $S \simeq N$ debido a que el número de individuos susceptibles es siempre mucho mayor que el número de infectados y recuperados.

5.2. Análisis con β constante

Una vez conocida la relación que determinará el valor de la tasa de contagio, se procede a ajustar exponencialmente los datos obtenidos en la tabla 5.1. En este primer análisis se fija un valor constante para el parámetro β . Tras realizar el ajuste mediante el *software* Kaleidagraph¹ se obtiene el siguiente gráfico (se han utilizado los datos correspondientes a las primeras diez semanas):

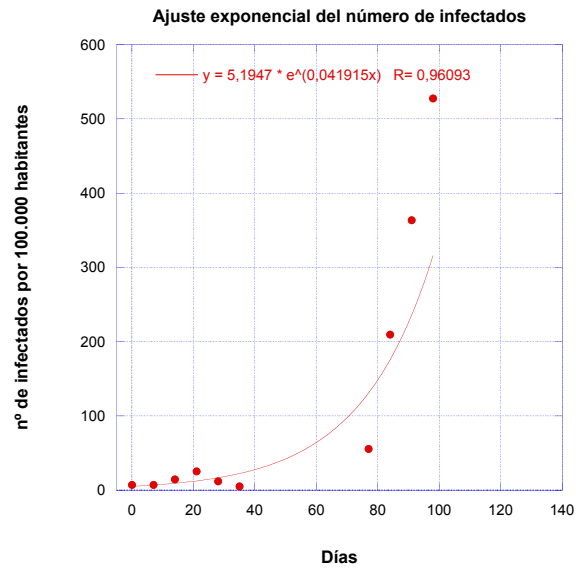


Imagen 5.1: Ajuste exponencial del número de infectados.

Del ajuste exponencial se obtiene que la constante que determina la naturaleza de la curva es $\lambda = 0,041915$. Por lo tanto, utilizando la relación (5.4) se obtiene el valor estimado de la tasa de contagios:

$$\beta \simeq \frac{\lambda + \gamma}{N} = 3,7524 \cdot 10^{-6} (\text{días} \cdot \text{individuos})^{-1} \quad (5.5)$$

Una vez estimados los valores de los parámetros, se calcula el ratio de reproducción de la enfermedad para así determinar si la epidemia tiene un comportamiento endémico, o si por el contrario, la enfermedad tiende a desaparecer. Anteriormente se ha calculado el ratio de reproducción de la enfermedad del modelo SIR (relación 2.16) y se ha determinado que si ese valor es mayor que uno la enfermedad tendrá un comportamiento endémico y, si por el contrario, este valor es menor que uno, la enfermedad tenderá a desaparecer. Sustituyendo los valores de los parámetros en la relación (2.16):

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma + \mu} = 1,137 \quad (5.6)$$

¹Kaleidagraph es un software para realizar gráficos y análisis de datos para campos de investigación científica e ingeniería.

Por lo tanto, la epidemia de la gripe es de naturaleza endémica siempre y cuando se considere que la tasa de contagios es constante en el tiempo. Una vez determinados los valores de los parámetros γ , μ , β que dictan los cambios temporales de las poblaciones, se realiza la simulación del modelo mediante el lenguaje de programación Fortran95².

En la siguiente imagen se muestran la evolución simulada de la epidemia y los datos reales aportados por el Servicio Vasco de Salud (Osakidetza):

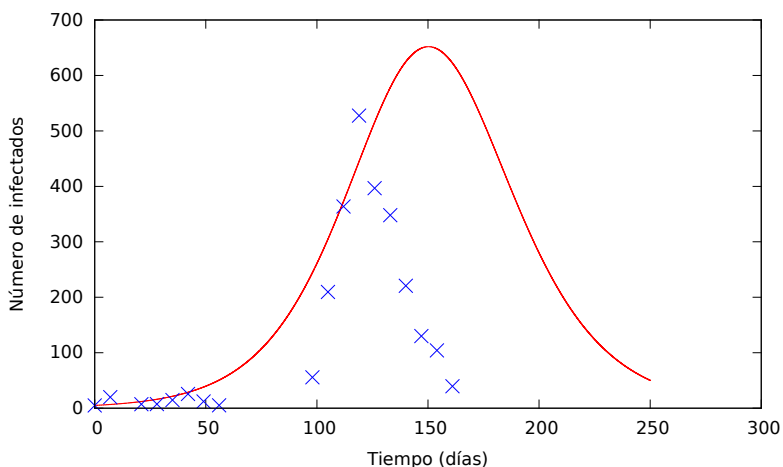


Imagen 5.2: Simulación y datos del número de infectados durante la epidemia.

Como se aprecia en la imagen, la curva de la simulación realizada no se ajusta a los datos reales. Ésto puede deberse a varios factores. Por un lado, no se ha tenido en cuenta la campaña de vacunación de la gripe. Se ha visto en el capítulo dedicado a la vacunación (capítulo 4) que la aplicación de esta técnica de control hace variar las ecuaciones. Por otro lado, se ha fijado un valor constante para la tasa de contagios durante toda la evolución. Como se ha mencionado anteriormente, el parámetro β puede variar por diversos factores. Como ejemplo, el factor climático es un factor a tener en cuenta debido a que en los periodos invernales con temperaturas bajas este factor aumentará.

5.3. Análisis de la epidemia con β variable

Con la intención de mejorar la simulación realizada en el apartado anterior (imagen 5.2), se realiza una nueva simulación en la que la tasa de contagio varía en el tiempo. Como se ve claramente en los datos recogidos, la evolución de la epidemia puede dividirse en tres fases principales: primero, una etapa inicial entre las semanas 1 y 10 en la que la epidemia está controlada; una segunda fase en la que comienza el brote epidémico entre las semanas 10 y 16; y, finalmente, una última etapa en la cual el brote desaparece y la curva que define el número de población infectada

²Fortran95 es un lenguaje de programación que es utilizado esencialmente para la computación numérica y científica.

tiene una pendiente negativa. Además de estas etapas principales, se definirán dos fases intermedias con las que se consigue que el cambio de la tasa de contagios no sea brusco; este se producirá de una manera continuada. Con la intención de determinar el valor del parámetro β en cada una de las fases principales, a continuación se ajustará exponencialmente cada una de las curvas correspondientes a las fases del desarrollo epidémico. En los siguientes gráficos se puede observar dicho ajuste:

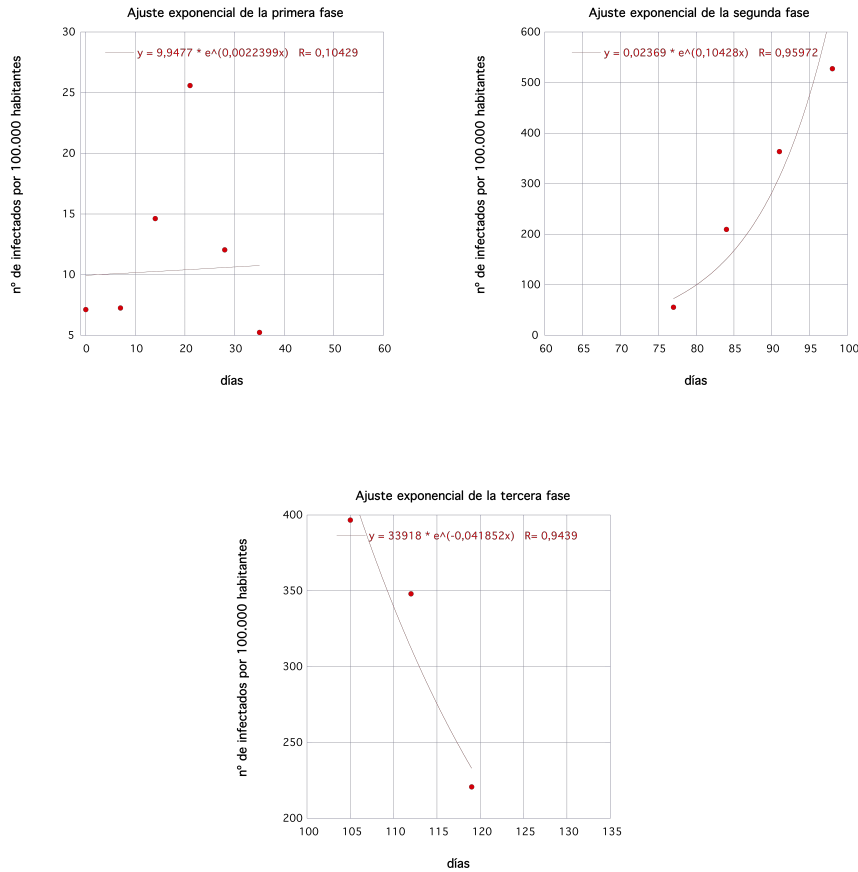


Imagen 5.3: *Ajuste exponencial en cada una de las fases principales.*

Con los datos obtenidos mediante los ajustes y utilizando la relación (5.4), se obtiene que la tasa de contagios en la primera fase es de $\beta_1 = 3,352 \cdot 10^{-6}$, y, por lo tanto, el ratio de reproducción de la enfermedad es de $R_{0_1} = 1,006$ en la primera etapa. En cuanto a la segunda fase, la tasa de contagios es $\beta_2 = 4,37 \cdot 10^{-6}$ y el ratio de reproducción $R_{0_2} = 1,31$. Finalmente, en la última etapa de la epidemia, $\beta_3 = 2,88 \cdot 10^{-6}$ y $R_{0_3} = 0,86$. Analizando estos datos, se observa cómo el primer ratio, R_{0_1} , es ligeramente superior a la unidad por lo que el incremento en el número de infectados no es muy notorio. En la segunda etapa, este ratio es mayor y, por lo tanto, el número de infectados crece más rápidamente mientras que en la fase final este ratio es menor a la unidad por lo que la enfermedad tiende a desaparecer.

Como se ha mencionado anteriormente, además de las etapas principales se deben considerar otras dos etapas intermedias para que el cambio de la tasa de contagios

no se produzca de manera brusca. Esta es la división realizada:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Primera etapa } t < 60 \text{ días} \rightarrow \beta_1 = 3,352 \cdot 10^{-6} \\ \text{Primera etapa intermedia } t \in (60, 80) \text{ días} \rightarrow \beta_{11} = ? \\ \text{Segunda etapa } t \in (80, 110) \text{ días} \rightarrow \beta_2 = 4,37 \cdot 10^{-6} \\ \text{Segunda etapa intermedia } t \in (110, 125) \text{ días} \rightarrow \beta_{22} = ? \\ \text{Tercera etapa } t > 125 \text{ días} \rightarrow \beta_3 = 2,88 \cdot 10^{-6} \end{array} \right.$$

Para evitar que el cambio en la tasa de contagios sea brusco, ésta se define de la siguiente manera en las etapas intermedias: $\beta_i = a_i \cdot (t - t_{i0}) + b_i$. Realizando un ajuste de este tipo se logra que las funciones que definen las tasas de contagios en las etapas intermedias sean:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Primera etapa intermedia: } t \in (60, 80) \text{ días} \rightarrow \beta_{11} = 3,352 \cdot 10^{-6} + 5,09 \cdot 10^{-8}(t - 60) \\ \text{Segunda etapa intermedia: } t \in (110, 125) \text{ días} \rightarrow \beta_{22} = 4,37 \cdot 10^{-6} - 9,93 \cdot 10^{-8}(t - 110) \end{array} \right.$$

Una vez determinadas las tasas de contagio correspondientes a cada etapa, se procede a realizar la simulación de la epidemia del mismo modo en el que se ha realizado en los casos anteriores:

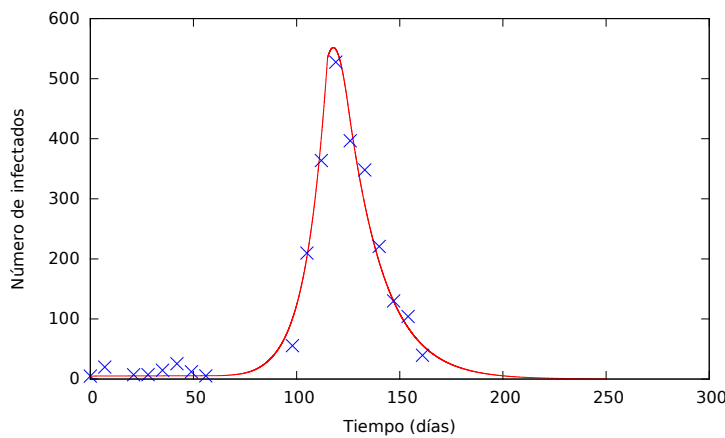


Imagen 5.4: Simulación de la epidemia con β variable.

Como se aprecia en la imagen 5.4, no se produce un cambio brusco en las curvas y la evolución del número de infectados se da de manera continua. Comparando los gráficos 5.2 y 5.4 se observa cómo se ha mejorado la simulación mediante los cambios realizados. Realizando la simulación completa de la evolución se obtienen los siguientes valores para las poblaciones finales:

$$\left\{ \begin{array}{l} S_{final} = 93637,1172 \\ I_{final} = 0 \\ R_{final} = 6362,8828 \end{array} \right.$$

5.4. Aplicación de vacunación

Una vez obtenidos los parámetros que definen el desarrollo de la epidemia y comprobar que la simulación realizada se ajusta a los datos reales, se ha procedido a analizar los efectos que tendría la aplicación de una importante vacunación en el desarrollo epidémico. Se conoce que en cada época gripal existe una campaña de vacunación pero los datos existentes no muestran el nivel de vacunación aplicado. Por esa razón, para este análisis se ha supuesto que no se ha aplicado ninguna vacunación y se analiza el efecto de una vacunación sobre los datos existentes.

La evolución gripal se da en un periodo corto de tiempo por lo que la vacunación de los nacidos no es una correcta estrategia de cara a disminuir los efectos de la enfermedad en la población. El modelo correcto a aplicar entre los analizados es aquel en el que un número de individuos susceptibles proporcional al número de infectados es vacunado (sección 4.1.2). Como se ha analizado en este modelo, el número de individuos vacunados se relaciona con el número de infectados mediante el parámetro p .

Tal y como se ha visto en el análisis matemático de este modelo de vacunación y en las simulaciones realizadas, el aumento del parámetro p hace descender el pico de infección a la vez que retrasa la aparición de éste.

Para analizar el efecto de la vacunación proporcional se ha simulado la evolución de la gripe bajo diferentes valores de p . Este es el resultado obtenido:

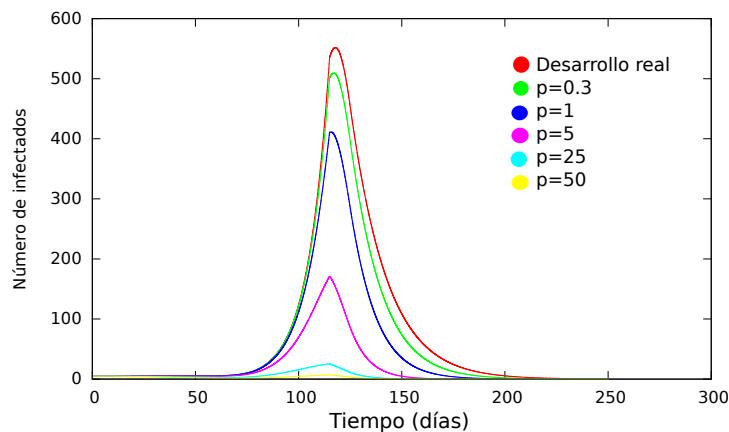


Imagen 5.5: Desarrollo de la gripe con diferentes porcentajes de vacunación.

Como se observa en la imagen 5.5, el aumento del parámetro p hace que el pico de infección sea más pequeño. Cuando $p = 50$, la infección desaparece prácticamente.

Capítulo 6

Conclusiones

- El análisis matemático de epidemias es de gran ayuda a la hora de comprender y predecir el comportamiento de éstas. Para ello, es importante conocer y saber interpretar los diferentes parámetros que aparecen en los modelos epidémicos. Estos parámetros son propios de cada una de las epidemias y, por consiguiente, cambian la evolución de las poblaciones.
- Cada una de las enfermedades se puede simplificar en un solo parámetro siendo éste el ratio de reproducción, R_0 , que se ha definido en los modelos estudiados (ecuaciones 2.16 y 2.27). Durante el estudio se ha visto la gran importancia que tiene este parámetro, tanto en la evolución de la epidemia como en la efectividad de la vacunación a la hora de intentar controlar la enfermedad.
- Mediante la realización de las simulaciones se ha visualizado que el análisis matemático realizado ha sido correcto; así como las conclusiones sacadas de este análisis. Además, gracias a la realización de las simulaciones mediante el software Scilab se ha comprobado como éste es una gran herramienta para analizar sistemas no lineales y, además, obtener gráficos que ayuden a entender la naturaleza de estos sistemas. Dentro del software Scilab se ha utilizado la herramienta *Xcos* en la cual se diseña un sistema mediante bloques de igual manera a la que se realizaría en un problema de control.
- Como se ha visto, el análisis matemático de la vacunación es una gran herramienta para conocer la población que se debe vacunar para eliminar la enfermedad. Se ha comprobado mediante las simulaciones que las conclusiones obtenidas en el análisis matemático de las vacunaciones son correctas.
- Al estudiar la epidemia gripal en la Comunidad Autónoma del País Vasco mediante modelos epidémicos se ha observado que los modelos no son fáciles de aplicar debido a que los parámetros pueden variar por varios factores. No obstante, la aplicación de los modelos da una buena idea de la evolución de la epidemia y mediante estos análisis, a la larga, se consiguen suficientes datos como para realizar buenas estrategias de vacunación.
- Mediante la aplicación de la vacunación en el estudio de la gripe, se ha observado cómo utilizando altos valores del parametro p en la vacunación se consigue

un gran descenso en el pico de infectados. A pesar de ser esto cierto, no es una buena estrategia desde el punto de vista económico porque para realizar esta vacunación casi la totalidad de la población debería ser vacunada.

- Por último, mencionar que la realización de este trabajo me ha aportado importantes conocimientos en el área de los modelos epidémicos. Además, el empleo del software Scilab me ha demostrado la validez de este software para analizar varios sistemas, el cual será de gran utilidad en mi futuro.

Bibliografía

- [1] *Esperanza de vida al nacer en la UE 28. EUSTAT. 2001-2012.*
- [2] *Vigilancia de la Gripe (Osakidetza). Informes de Médicos Vigía. 2014-2015.*
- [3] C. L. Althaus. Estimating the reproduction number of Ebola virus (EBOV) during the 2014 outbreak in West Africa. *ArXiv e-prints*, August 2014.
- [4] B. Dybiec, A. Kleczkowski, and C. A. Gilligan. Controlling disease spread on networks with incomplete knowledge. *Phys. Rev. E*, 70:066145, Dec 2004.
- [5] David J. D. Earn, Pejman Rohani, Benjamin M. Bolker, and Bryan T. Grenfell. A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. *Science*, 287:667–670, 2000.
- [6] Matt J. Keeling and Pejman Rohani. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, 2008.
- [7] William O Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, volume 115, pages 700–721. The Royal Society, 1927.
- [8] Wang Li, Yan Jia-Ren, Zhang Jian-Guo, and Liu Zi-Ran. Controlling disease spread on networks with feedback mechanism. *Chinese Physics*, 16(9):2498, 2007.
- [9] Cristopher Moore and M. E. J. Newman. Epidemics and percolation in small-world networks. *Phys. Rev. E*, 61:5678–5682, May 2000.
- [10] Estela Navarro-Robles, Louis Martínez-Matsushita, Rubén López-Molina, Jimena Fritz-Hernández, Bárbara Aida Flores-Aldana, and Juan Carlos Mendoza-Pérez. *Modelo para estimación del comportamiento epidémico de la influenza A (H1N1) en México*, volume 31. 04 2012.
- [11] Liu Zi-Ran, Yan Jia-Ren, Zhang Jian-Guo, and Wang Li. Epidemic dynamics with feedback mechanism in exponential networks. *Chinese Physics Letters*, 23(5):1343, 2006.