



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUTACIÓN

**Diseño de modelo matemático SEIRD con vacunación
para la simulación de la propagación de
enfermedades infecciosas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN

PRESENTA:

LIC. ESTRELLA RUIZ ANIZAR

DIRECTORES DE TESIS:

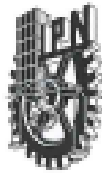
DR. GILBERTO LORENZO MARTÍNEZ LUNA.

DR. ADOLFO GUZMÁN ARENAS.



México, D.F.

ENERO 2016



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 17:00 horas del día 01 del mes de diciembre de 2015 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación del:

Centro de Investigación en Computación

para examinar la tesis titulada:

Diseño de modelo matemático SEIRD con vacunación para la simulación de la propagación de enfermedades infecciosas

Presentada por el alumno:

RUIZ

ANIZAR

ESTRELLA

Apellido paterno

Apellido materno

Número(s)

Con registro:

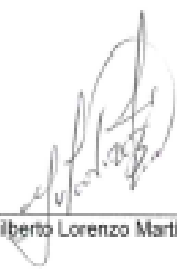
B	1	3	0	1	2	5
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de: **MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de Tesis


Dr. Gilberto Lorenzo Martínez Luna


Dr. Adolfo Guzmán Arenas


Dr. Ricardo Barrón Fernández


M. en C. Sergio Sandoval Reyes


Dr. Jesús Manuel Olivares Ceja


M. en C. Sandra Dinaora Orantes Jiménez

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES


INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN
EN COMPUTACIÓN
DIRECCIÓN



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México D.F. el día 03 del mes Diciembre del año 2015, el (la) que suscribe Estrella Ruiz Anizar alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias de la Computación con número de registro B130125, adscrito a Centro de Investigación en Computación, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Gilberto Lorenzo Martínez Luna y Dr. Adolfo Guzmán Arenas y cede los derechos del trabajo intitulado Diseño de modelo matemático SEIRD con vacunación para la simulación de la propagación de enfermedades infecciosas, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección estrella.anizar@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Estrella Ruiz Anizar

Nombre y firma

Resumen

La propagación de agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos, vectores, etc.), que generan enfermedades, es estudiada por distintas áreas de la ciencia (Medicina, Biología, Computación, Matemáticas) y sus disciplinas, las cuales trabajan en conjunto brindando diversas soluciones a este problema. Cada una de ellas, con diferentes técnicas de investigación, enfoques y estrategias abordan y estudian el problema del surgimiento de nuevas enfermedades, su comportamiento, su impacto en la sociedad, su evolución y su propagación.

Con esto surgen subdisciplinas que brindan nuevos enfoques y soluciones, como por ejemplo la Epidemiología Matemática en la cual se desarrollan modelos matemáticos que analizan el comportamiento de distintos fenómenos complejos de la realidad, tal como lo es la propagación de agentes infecciosos. La computación desarrolla herramientas en las cuales se aplican estos modelos matemáticos, siendo un apoyo para el análisis y visualización del comportamiento de la enfermedad a través del tiempo, ya sea mediante gráficas y/o mapas geográficos. Es así que al trabajar en conjunto la Epidemiología Matemática y la Computación surge una disciplina llamada “Epidemiología Computacional”, que consiste en el uso de diversas técnicas matemáticas y computacionales utilizadas para modelar la propagación de epidemias y los efectos que tienen [20], así como la visualización, simulación, predicción y experimentación de este fenómeno.

La aplicación de estas técnicas ayudan a la toma de decisiones del personal correspondiente, en cuanto a la aplicación de medidas de prevención y control, como vacunas, aislamiento social o cualquier medida que ayude a disminuir el impacto de la enfermedad en la población.

Existen diferentes motivos por los que se propagan las enfermedades infecciosas, como la facilidad de movilidad de las personas en diferentes medios de transporte, el comercio internacional (importación y exportación de productos), el incremento de la población, la naturaleza del agente infeccioso, las condiciones ambientales, geográficas entre otras. Las enfermedades infecciosas afectan a la sociedad en diferentes aspectos como el económico, las pérdidas humanas, socialmente, laboralmente etc.

Por todas estas razones, se encuentra la motivación de hacer una aportación en el aspecto computacional con el desarrollo de una herramienta que ayude al análisis y estudio de la propagación de una enfermedad infecciosa, basándose en la aplicación de un modelo matemático desarrollado. En este trabajo se hace una propuesta de un modelo matemático

denominado “SEIRD” por sus siglas en inglés (Susceptible, Exposed, Infected, Recovered and Dead), en el cual se divide a la población total de individuos en compartimientos, es decir, que existen cinco clases de individuos: Susceptibles, Expuestos, Infectados, Recuperados, y Muertos a causa de la enfermedad.

El caso de estudio que se consideró para aplicar el modelo SEIRD es el de la Influenza de México, con el fin de observar cómo se comporta este virus en un año, en este modelo se considera el proceso de vacunación con el propósito de observar el impacto que tiene la aplicación de esta medida en la población. El modelo está basado en ecuaciones diferenciales, tomando en cuenta distintas variables y coeficientes. Finalmente, el modelo ha sido aplicado computacionalmente en un software desarrollado, llamado “SEIRD Simulator” en el cuál se ingresan las condiciones iniciales del brote, se implementa el modelo SEIRD y se muestran los resultados de la simulación con y sin vacunación, en gráficas para su análisis y su validación.

Abstract

The spread of infectious agents (viruses, bacteria, fungi, vectors) that generate disease, is studied by different areas of science and its disciplines, which work together to provide different Solutions to this problem. Each with different research techniques, approaches and strategies address and study the problem of emergence of new diseases, their behavior, their impact on society, its evolution and its spread.

With this sub-disciplines that offer new approaches and solutions, such as Mathematical Epidemiology in which mathematical models that analyze the behavior of different complex phenomena of reality develop, as is the spread of infectious agents arise.

Develops computing tools in which these mathematical models are applied, being a support for the analysis and visualization of disease behavior over time, either through graphic and geographical maps. Thus, by working together Mathematics and Computer Epidemiology discipline called “ Computational Epidemiology” , which is the use of various mathematical and computational techniques used to model the spread of epidemics and the effects it arises [20] and visualization, simulation, prediction and testing of this phenomenon. It help decision making of the staff, regarding the implementation of prevention and control measures such as vaccines, social isolation or any measure that helps reduce the impact of the disease in the population. There are different reasons why infectious diseases, such as ease of mobility of people in different means of transport, international trade, the increase in population, the nature of the infectious agent, the spread environmental, geographic conditions among others. Infectious diseases affect society in different aspects such as economic, human losses, socially, occupationally etc.

For all these reasons, we find the motivation to make a contribution to the computational aspect with the development of a tool that helps the analysis and study of the spread of an infectious disease, based on the application of a mathematical model developed. This paper proposed a mathematical model called “ SEIRD ” for its acronym in English (Susceptible, Exposed, Infected, Recovered and Dead), in which it divides the total population of individuals in classes, there are five classes of individuals. Susceptible, Exposed, Infected, Recovered, and dead because of the disease. The case study was considered to apply the model is SEIRD Influenza Mexico, in order to observe how this virus behaves in a year, in this model is considered the vaccination process in order to observe the impact which is the application of this measure in the population. The model is based on differential equations, taking into account different variables and coefficients. Finally, the computational model has been implemented in developed software, called “ SEIRD Simulator ” in which the initial conditions of the outbreak is entered, the model is implemented SEIRD and simulation results are shown with and without vaccination, graphs for analysis and validation.

Agradecimientos

Quiero agradecer primeramente a mis padres, Concepción Anizar y Gustavo Ruiz, por su amor, dedicación, esfuerzo, por sus enseñanzas y todo el apoyo que me han brindado durante toda mi vida, por darme siempre lo mejor y ser parte fundamental en mi vida. Gracias por estar presentes en cada paso que doy.

A mis hermanas Minintzi y Lucero, por compartir tantos momentos, por ser una guía en gran parte de mi vida, por su apoyo, su cariño y por todas las experiencias vividas.

A mis dos hermosos sobrinos, Leonardo y Samantha, así como a los que vengan en camino, porque ustedes le dan alegría a mi vida, y sin saberlo son una gran motivación e inspiración.

A Martin H. Pérez Gómez, por estar presente en muchas etapas de mi vida, por todos los momentos vividos, así como por apoyarme y motivarme cuando lo necesito. También por tu aportación y apoyo en este trabajo.

A toda mi familia en general por su cariño y apoyo. A todos ustedes gracias por ser parte de mi vida.

A mis directores de Tesis, Dr. Gilberto L. Martínez Luna y Dr. Adolfo Guzmán Arenas: por compartir su conocimiento, por sus observaciones y sugerencias durante la realización de esta tesis. De igual manera a todos los miembros del jurado, Dr. Jesús M. Olivares Ceja, Dr. Ricardo Barrón Fernández, M. en C. Sergio Sandolval Reyes y M. en C. Sandra D. Orantes Jiménez.

Un agradecimiento especial al Dr. Ángel Martín del Rey de la Universidad de Salamanca, España: por su colaboración y apoyo brindado durante la estancia de investigación realizada, así como sus observaciones y aportaciones en este trabajo.

Finalmente agradezco al Instituto Politécnico Nacional, al Centro de Investigación en Computación (CIC) y a CONACYT por el apoyo brindado durante el desarrollo de esta tesis.

Índice general

Resumen	I
Abstract	III
Agradecimientos	IV
Lista de tablas	VII
Lista de figuras	VIII
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes.	2
1.2. Descripción del problema.	4
1.3. Justificación.	6
1.4. Objetivos.	7
1.4.1. Objetivo general.	7
1.4.2. Objetivos Específicos	7
1.5. Organización de la tesis	8
2. Ficha técnica de la Influenza	9
2.1. La vacunación contra la Influenza, su importancia y beneficios.	11
3. Estado del arte y marco teórico	13
3.1. Estado del arte.	13
3.2. Conceptos teóricos	18
3.3. Modelos de simulación aplicados a la propagación de epidemias.	21
3.4. Antecedentes históricos de la Epidemiología Matemática.	22
3.5. Modelo SIR de Kermack y McKendrick	23
3.6. Modelo matemático SEIR	25
3.6.1. Ecuaciones del modelo SEIR	26
3.7. Importancia de los modelos matemáticos	26
3.8. Aportaciones de la Epidemiología Matemática.	27
3.9. Clasificación de los modelos matemáticos	27
4. Análisis y diseño del modelo.	29
4.1. Consideraciones importantes para la contrucción del modelo matemático SEIRD	29
4.2. Diseño del modelo	30

4.2.1.	Descripción de las ecuaciones que rigen la dinámica del modelo SEIRD.	31
4.2.2.	Puntos de equilibrio	32
4.2.3.	Determinación del número reproductivo básico	32
4.2.4.	Descripción del comportamiento de las soluciones de las ecuaciones del modelo SEIRD	33
4.2.5.	La fuerza de infección	34
4.2.6.	Tasa de infección γ y tasa de recuperación b	35
4.3.	Modelo con vacunación	36
5.	Implementación computacional del modelo SEIRD.	38
5.1.	Características de la herramienta computacional	38
5.2.	Arquitectura de la aplicación computacional	41
5.3.	Diagrama de flujo de la aplicación computacional	48
6.	Resultados de simulaciones con datos de México temporada 2014	50
6.1.	Resultados por estados con mayor incidencia	50
6.1.1.	Resultados D.F.	51
6.1.2.	Resultados Jalisco.	55
6.1.3.	Resultados Estado de México.	59
6.2.	Resultados México Influenza 2014.	63
6.3.	Resultados Influenza México 2014 con vacunación	68
7.	Conclusiones, aportaciones y trabajos futuros	73
7.1.	Conclusiones	73
7.2.	Aportaciones	74
7.3.	Trabajos Futuros	75
7.4.	Anexos	75
7.4.1.	Estancia de Investigación Salamanca,España	75

Índice de cuadros

3.1.	Herramientas que trabajan la visualización de propagación de enfermedades.	14
3.2.	Herramientas computacionales que aplican el modelo SEIR para la simulación de brotes.	15
4.1.	Rango de valores de las tasas de infecciosidad y de recuperación en función de la unidad de tiempo considerada.	36

Índice de figuras

1.1. Epidemias en el mundo ocurridas en el siglo XX y XXI.	3
2.1. Características de las pandemias de Influenza más significativas mundialmente	11
3.1. Global Health SEIR Model	15
3.2. Forio SEIR Model	16
3.3. Airbone SEIR Model	16
3.4. Periodos que caracterizan un proceso típico de infección.	19
3.5. Periodos que sigue un proceso de infección de Influenza.	19
3.6. Esquema de la dinámica del modelo SIR.	23
4.1. Diagrama de flujo de la dinámica del modelo.	30
5.1. Menú de control de gráfica.	40
5.2. Pantalla de inicio del simulador donde el usuario determina las condiciones iniciales.	41
5.3. Modulos en los que está basado del sistema.	42
5.4. Ejemplo del Ingreso de condiciones iniciales	43
5.5. Resultados de la estimación numérica del ejemplo 1	44
5.6. Graficación de los resultados	45
5.7. Gráfica de la evolución de la población de Susceptibles	46
5.8. Gráfica de la evolución de la población de Infectados	46
5.9. Gráfica de la evolución de la población de Recuperados	47
5.10. Gráfica de la evolución de la población de infectados	47
5.11. Diagrama de flujo del desarrollo de la herramienta	49
6.1. Introducción de condiciones iniciales para D.F. 2014.	51
6.2. Estimaciones del D.F.	52
6.3. Gráfica de resultados de D.F.	52
6.4. Gráfica de individuos susceptibles de D.F. 2014	53
6.5. Gráfica de individuos expuestos en D.F. 2014	53
6.6. Gráfica de individuos infectados en D.F. 2014	54
6.7. Gráfica de individuos recuperados en D.F. 2014	54
6.8. Gráfica de individuos fallecidos en D.F. 2014	55
6.9. Introducción de condiciones iniciales para Jalisco 2014.	55
6.10. Estimaciones de Jalisco	56
6.11. Gráfica de resultados de Jalisco	56
6.12. Gráfica de comportamiento de población susceptible de Jalisco 2014	57

6.13. Gráfica de comportamiento de población expuesta de Jalisco 2014	57
6.14. Gráfica de comportamiento de población infectada de Jalisco 2014	58
6.15. Gráfica de comportamiento de población recuperada de Jalisco 2014	58
6.16. Gráfica de comportamiento de población de fallecidos a causa de Influenza en Jalisco 2014	59
6.17. Introducción de condiciones iniciales para el Estado de México 2014.	59
6.18. Estimaciones del Estado de México.	60
6.19. Gráfica de resultados del Estado de México	60
6.20. Gráfica de comportamiento de población de susceptibles de Influenza en Estado de México 2014	61
6.21. Gráfica de comportamiento de población expuesta de Influenza en Estado de México 2014	61
6.22. Gráfica de comportamiento de población infectada por Influenza en Estado de México 2014	62
6.23. Gráfica de comportamiento de población recuperada de Influenza en Estado de México 2014	62
6.24. Gráfica de comportamiento de población de fallecidos por Influenza en Estado de México 2014	63
6.25. Condiciones iniciales México 2014	64
6.26. Estimaciones numéricas para México 2014.	64
6.27. Gráfica de resultados general México 2014.	65
6.28. Gráfica de individuos infecciosos México 2014.	66
6.29. Gráfica comparativa de casos confirmados de Influenza en México, mostra- da por la SSA.	66
6.30. Gráfica de individuos recuperados México 2014.	67
6.31. Gráfica de individuos fallecidos México 2014.	67
6.32. Ingreso de las condiciones iniciales del proceso de vacunación en Influenza de México 2014.	68
6.33. Estimación de resultados numéricos de México 2014 con vacunación.	69
6.34. Gráfica de resultados que muestra los cinco compartimientos de un brote de Influenza en México 2014 con vacunación.	69
6.35. Gráfica de comportamiento de individuos susceptibles en un brote de In- fluenza en México 2014 con vacunación.	70
6.36. Gráfica de comportamiento de los individuos infectados de Influenza en México 2014 con vacunación.	70
6.37. Gráfica de comportamiento de individuos recuperados en un brote de In- fluenza en México 2014 con vacunación.	71
6.38. Gráfica de comportamiento de los individuos fallecidos a causa de un brote de Influenza en México 2014 con vacunación.	71

Capítulo 1

Introducción

El origen de la propagación de enfermedades infecciosas es tan antigua como la evolución del hombre, los historiadores reconocen que las enfermedades infecciosas han tenido una enorme influencia en el curso de la historia de la humanidad, diferentes agentes infecciosos han influido en diferentes acontecimientos de la sociedad a lo largo del tiempo. [30]

Por estas razones antiguos científicos, principalmente matemáticos, recurrían a distintos métodos para poder observar, analizar y diagnosticar los impactos y efectos que se tendrían a lo largo de un periodo de tiempo.

A pesar de los avances logrados en salubridad, medicina preventiva, atención médica y el diagnóstico oportuno, así como la intervención de otras disciplinas no se ha podido librar a la humanidad de las epidemias y el impacto que producen en la comunidad, no solo relacionados con la salud, sino especialmente, con los perfiles socioculturales y económicos. Con esto vemos que este problema debe ser controlado de la mejor manera posible.

Existe una asociación muy marcada entre las epidemias ocurridas en los últimos cien años y las situaciones de catástrofe social como guerras, hambrunas, desastres naturales o modificaciones ambientales. [12]

Existen diversos factores que facilitan la propagación de un agente infeccioso (virus, bacteria, hongo, vector etc.) como lo son el incremento poblacional así como la gran variedad de medios de transporte entre localidades, los cambios climáticos, el surgimiento de virus más poderosos que manifiestan la necesidad de contar con mejores controles de vigilancia epidemiológica, la vigilancia epidemiológica, entendida como la información necesaria para la acción, constituye un instrumento de vital importancia para identificar, medir y analizar los problemas y condiciones de la salud que afectan a la población y, sobre esa base, tomar decisiones [16] ya que es una problemática que afecta a toda la sociedad. Afortunadamente en la actualidad muchas ramas de la ciencia están enfocadas a esta problemática, entre ellas se cuenta con la computación que junto con avances tecnológicos y diversas técnicas se enfocan en el desarrollo de herramientas computacionales que nos permiten visualizar, simular, predecir y modelar la propagación de las enfermedades y por supuesto, que contribuyen a tener un mejor control en la vigilancia epidemiológica.

En la actualidad la vigilancia epidemiológica es un ejercicio, técnico, científico y de vinculación que integra a múltiples fuentes de información, y que mediante el análisis, estima y predice escenarios relevantes, para la conducción de las políticas en salud, así mismo, va más allá al integrar la información generada por otras dependencias o fuentes dentro y fuera del sector salud. Esta integración permite representaciones más sofisticadas sobre la salud y enfermedad, sobre sus determinantes y sobre las relaciones de éstos con los desenlaces de salud y los contextos en que ocurren. [16]

1.1. Antecedentes.

Se considera que las epidemias han influido en los acontecimientos históricos importantes, incluyendo las plagas en la época romana y la Edad Media, la caída del Imperio Han en el siglo III en China, y la derrota de los aztecas en el año 1500 debido a un brote de viruela. El interés social en el control de los brotes es probablemente tan antiguo como las propias enfermedades. [20]

Desde la antigüedad el hombre se vio azotado por enfermedades que se transmitían y se extendían velozmente con carácter epidémico o pandémico produciendo gran mortalidad, estas epidemias recibieron el nombre genérico de pestes.

Desde la época medieval se comenzó a utilizar el término “influenza” para distinguir un grupo de enfermedades que se creía eran originadas por la influencia de los astros, gracias a que Hipócrates dio las primeras noticias sobre un organismo diminuto que causaba en el ser humano síntomas de dolor al cuerpo; el término “gripe”, suele usarse como sinónimo. Fue así que la primera descripción histórica de la influenza datara del año 1485, cuando Enrique Tudor derrotó a Ricardo III y al regresar a Londres el ejército vencedor fue atacado por una gripe que causó la muerte de cientos de soldados. [28]

En el siglo XX se presentaron tres grandes pandemias alrededor del mundo causadas por Influenza. Únicamente el virus de influenza tipo A, es el que ha tenido la capacidad de causar pandemias en la historia de la humanidad.

Una de las pandemias a nivel mundial más famosa y conocida fue la denominada gripe española, que duró desde 1918 a 1919. Esta epidemia ha sido descrita como el mayor holocausto médico de la historia, y causó al menos tantos muertos (de 20 a 40 millones de personas) como la peste negra. Aparte de la gran mortandad, su otra característica principal es que muchas de sus víctimas fueron adultos y jóvenes saludables, a diferencia de otras epidemias de gripe que afectan a niños, ancianos o personas debilitadas. [13]

El virus de la Influenza está distinguido por tres tipos, A,B,C aunque solamente el tipo A y el tipo B provocan enfermedades significativas en el ser humano, debido a su naturaleza y estructura del virus, fácilmente se crean nuevas cepas por dos procesos: variación y cambio, esta característica que presenta es la responsable de las epidemias anuales (variación) y las pandemias periódicas (cambio). La forma de transmisión es por inhalación de pequeñas gotas que son expulsadas al hablar, toser, o estornudar, dichos virus pueden sobrevivir en superficies por hasta un día. [23]

Durante el proceso de infección del virus, existen dos periodos importantes: El de incubación que es cuando el virus entra al organismo del individuo y se aloja hasta por dos días sin que se presenten síntomas y el periodo de recuperación que es de aproximadamente de entre siete y diez días.

La transmisión aérea del virus de la Influenza es casi imposible de limitar, sin embargo, la mejor forma de controlar el virus consiste en la vacunación.

El subtipo A de influenza presenta mutaciones periódicamente, siendo una cepa del serotipo H1N1 (Hemaglutinina 1 y Neuraminidasa 1) la responsable de la pandemia iniciada en 2009. En ese año se reportaron un total de 70,240 casos confirmados de Influenza A(H1N1) en México, ocupando el 18.º lugar dentro de las 20 principales enfermedades transmisibles. En general, afectó casi por igual a hombres y mujeres, el grupo con más casos reportados fue el de 25 a 44 años. Las entidades que presentaron el mayor número de casos fueron Distrito Federal (10.0 %), el Estado de México (6.7 %) y San Luis Potosí (6.5 %). [26]

Mientras que las epidemias pueden causar muchas muertes y luego desaparecer, nuevas enfermedades aparecen y pueden convertirse en endémicas (es decir, la enfermedad se mantiene activa en la sociedad a lo largo de un periodo de tiempo prolongado).

A lo largo de los años han existido distintas epidemias que han impactado a la sociedad, en la figura 1.1 podemos observar algunas de ellas.

Algunas epidemias del siglo XX y XXI		
Epidemias	Lugar	Fecha
FHSR debida a Hantavirus (*)	Manchuria (Guerra Ruso -Japonesa)	1904-05
FHSR debida a Hantavirus	Corea (Guerra de Corea)	1951-53
Tifus exantemático	1º Guerra Mundial y Revolución Rusa	1914-18
Tifus exantemático	2º Guerra Mundial, Nápoles, África del	1939-45
Influenza, Gripe "española" (H1N1)	Norte	1918-19
Influenza (H2N2)	Pandemia	1957-60
Influenza (H3N2)	Pandemia	1968-72
Influenza (H1N1)	Pandemia	1977-78
Influenza aviar (H5N1)	Pandemia	1998 a ?
Peste	Brote limitado, con peligro pandémico	Permanente
Cólera VII Pandemia. V cholerae	Último brote en India (1995)	1961/91-95
O1	Pandemia, inicio Indonesia llegó a	1991 a ?
Cólera V cholerae O139	América	dec1950 a ?
Dengue	India, sudeste asiático	1930 a ?
Encefalitis del oeste del Nilo	América, África y Asia (pandemia)	dec1980 a ?
VIH / sida	Mundial. Brote en USA (1999)	dec. 1950
Fiebre hemorrágica Argentina	Pandemia	dec. 1970
Fiebre hemorrágica Ébola y	Argentina (Pampa húmeda)	hasta 1977
Marburg	África Occidental y Oriental	2003
Viruela	Pandémica, controlada en 1977 en	1999
Viruela del mono	Somalia	2003
Paramixovirus (Hendra, Nipah)	África, brote en USA enfermedad	No
(SARS) Sínd. Agudo Respirat.	importada	erradicada
Severo	Australia y Sudeste Asiático	Dec. 1970
Poliomielitis	Sudeste Asiático	Permanente
Legionelosis	Asia y África	Permanente
Leptospirosis	Brotes en USA, Europa, etc.	
Leptospirosis	Brotes en Sudeste Asiático	
	Brotes en Brasil, Nicaragua, Argentina	

Figura 1.1: Epidemias en el mundo ocurridas en el siglo XX y XXI.

Como resultado de la necesidad que se ha tenido de controlar dichos brotes de virus y que si no se aplicaban medidas de prevención y control, que podían orillar a consecuencias

desastrosas, surgió la llamada vigilancia epidemiológica.

La era moderna de la vigilancia de epidemias fue iniciada en la década de los 50s por Langmuir, quienes la enfocaron hacia la recolección, análisis y diseminación de los datos sobre enfermedades específicas para aquéllos que necesitaran conocerlos. Trabajos recientes sobre el tema han hecho posible llegar a definiciones con mayor nivel de integración de los sistemas de vigilancia. [21]

La vigilancia epidemiológica en salud pública es un proceso continuo y sistemático de colección, análisis e interpretación de datos de las enfermedades o daños sujetos a notificación obligatoria en el país. Entre sus principales objetivos se encuentran los siguientes: conocer la tendencia y evolución, identificar las regiones geográficas y los grupos poblacionales más comprometidos, conocer el estado de salud actual de la población, identificar precozmente los brotes o epidemias para su oportuna intervención y control. Finalmente, evaluar los resultados de las medidas de prevención y control que realiza el sector salud. [16]

El desarrollo e implantación de los sistemas de vigilancia epidemiológica exigen como condiciones necesarias la formación y disponibilidad de recursos humanos cualificados para el desarrollo de las actividades de vigilancia, la creación de un sistema de notificación estable de los eventos de salud, que garantice la calidad de los datos, y el poder contar con herramientas que ayuden a ejecutar las tareas eficazmente, formular las recomendaciones y tomar las decisiones adecuadas. [21]

Lamentablemente a pesar de los significativos avances médicos, de acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS), las enfermedades infecciosas provocan más de 13 millones de muertes al año. Por ello se requiere que la ciencia y los avances computacionales hagan sus aportaciones para contrarrestar daños y ayudar a otras áreas. [1]

1.2. Descripción del problema.

Debido a que la propagación del virus de la Influenza es un problema que afecta a la población año con año, generando muchos casos y fallecimientos puesto que a pesar de ser un virus ya estudiado y controlado, no deja de generar muertes, por esta razón se encuentra la necesidad de contar con una herramienta computacional que mediante la aplicación de un modelo matemático permita simular, analizar y observar el comportamiento del virus de la Influenza a través del tiempo, en ciertas condiciones iniciales, contemplando distintos parámetros y variables. Así al calcular diferentes parámetros importantes y estimar los datos finales en el periodo se puede determinar qué tanto impacto tendrá la enfermedad.

Ante la expansión y propagación de virus que generan enfermedades, que si no se controlan oportunamente pueden tener una tendencia a ser epidemia, se puede observar el impacto en muchos aspectos como los sociales, la economía, la limitación del deporte, la disminución del turismo, la educación, es decir, la población en general. Prácticamente todos los ámbitos de la vida diaria se ven afectados por las epidemias y el temor a su

contagio. Es por esa razón que los gobiernos toman medidas de control y de vigilancia epidemiológica en muchos países. Una de estas medidas es la vacunación la cuál se considera muy importante en estas medidas preventivas puesto que su objetivo es disminuir el impacto de la Influenza en las personas.

Como se ha mencionado en la introducción de este trabajo, el papel que desempeña la vigilancia epidemiológica es el de tener el control y registro de los nuevos casos presentados en todas las localidades de una nación, teniendo en cuenta que existe el sector público y privado de salud, se debe concentrar toda esa información y posteriormente debe ser analizada, estudiada, y presentada de manera pública. Con esta explicación nos podemos dar cuenta que la exactitud de los registros de nuevos casos y muertes es una de las limitantes con las que frecuentemente nos encontramos cuando queremos estudiar enfermedades, puesto que tener el control estadístico de toda una gran población es difícil por ello se debe considerar que los datos siempre tendrán un margen de error, serán un tanto inexactos y no serán 100 % verídicos.

La aportación que se pretende al desarrollar la herramienta computacional es brindar una mejor forma de poder analizar esos datos existentes, realizando pruebas con los datos y considerando la vacunación para observar su impacto en la población.

El surgimiento de las epidemias afecta a la población en diferentes aspectos tales como los que se presentan a continuación:

- Salud. La presencia de enfermedades infecciosas en una población es un riesgo constante que a pesar de ser estudiado y controlado, siempre existe la posibilidad de nuevos casos por ello es importante que las autoridades sanitarias contemplen los distintos escenarios que pueden presentarse y apliquen políticas de prevención ante la presencia de virus, y sobre todo estar preparados para nuevos virus que puedan existir, esto es un gran reto ya que se debe desde estudiar la naturaleza del virus y con esto determinar las medidas de prevención y control a aplicar.

La ausencia de herramientas de análisis especializados en datos de enfermedades transmisibles limita la actuación de los organismos de salud provocando una respuesta tardía a la hora de aplicar programas de prevención, lo cual afecta negativamente tanto a la posible prevención de casos futuros, como a la aplicación de medidas de seguridad cuando comienzan a presentarse nuevos casos.

El brote de enfermedades infecciosas afecta en diferentes aspectos como:

- Económico ya que al enfermar la población existe ausentismo laboral y hay pérdidas económicas, el turismo se ve afectado puesto que disminuye al existir la presencia de un virus, y parte de la economía se basa en el turismo. Al existir un virus, se deben hacer estudios e investigación para nuevas vacunas y medicamentos, lo cual implica un gasto.
- Social ya que se producen muertes
- Computacional. En México, aún no se ha explorado a profundidad el área de epidemiología computacional.

Con esto, se han creado diversas herramientas computacionales que permiten apoyar la vigilancia epidemiológica y de manera que brindan una serie de beneficios a los organismos sanitarios para controlar los procesos epidémicos: apoyo en cuanto a toma de decisiones, estimación de la magnitud de las amenazas, estimaciones y comportamiento de las epidemias, etc. Desafortunadamente, no todos los países cuentan con dichas herramientas, y el campo de la epidemiología computacional no ha sido aún muy explotado.

Por todas estas razones surge la necesidad de crear herramientas computacionales eficientes y eficaces que ayuden a analizar el comportamiento de los agentes infecciosos que generan las enfermedades considerando parámetros, variables y su relación entre ellas para así poder entender y observar su tendencia de comportamiento en un periodo de tiempo determinado.

Por lo cual, se propone la creación de una herramienta computacional que sea capaz de simular el comportamiento de los brotes de infección de la Influenza, basado en un modelo matemático “SEIRD” , en el que la población se divide en cinco clases: Susceptibles, Expuestos, Infecciosos, Recuperados y Muertos. El nombre de SEIRD proviene del inglés Susceptibles, Exposed, Infectious, Recovered and Dead.

El propósito fundamental es el de desarrollar una herramienta que permita observar y estudiar la propagación de los agentes infecciosos, facilitar la visualización del comportamiento de las epidemias mediante gráficas de comportamiento y tener un registro histórico para futuros brotes y que estos sirvan de base para la comparación de nuevas incidencias.

La herramienta SEIRD Simulator que se propone, utilizará como variables y parámetros: la cantidad de casos nuevos (población de individuos infecciosos), las muertes de la población causadas por la Influenza, el periodo de tiempo a simular (que se adapta a las necesidades del usuario), la población total, así como los coeficientes de infección, recuperación, mortalidad y vacunación los cuales se detallarán y describirán en secciones posteriores para entender su obtención y aplicación dentro del modelo desarrollado.

1.3. Justificación.

Dada la necesidad de poder contar con herramientas que apoyen al análisis y estudio de la propagación de enfermedades infecciosas, la computación puede desempeñar un papel muy importante en el apoyo a la epidemiología puesto que con sus distintas técnicas se puede hacer un mejor análisis. El papel de la computación junto con las matemáticas se vuelve aún más importante por el hecho de que las enfermedades infecciosas son un fenómeno complejo y sensible que requiere ser analizado pero no experimentado en la realidad debido a razones éticas y prácticas.

Con esto se hace notar que existen muchas limitaciones y problemáticas a la hora de desarrollar aplicaciones dentro de la epidemiología puesto que sabemos que los datos son sensibles y la información es limitada, por motivos ajenos y desconocidos de los desarrolladores e investigadores. No obstante, no es imposible poder efectuar investigaciones dentro

del campo.

Existen diversos modelos matemáticos que ayudan a la comprensión de la dinámica de la propagación de enfermedades infecciosas. Estos modelos nos permiten analizar y evaluar diversas estrategias de intervención así como también son muy útiles puesto que nos brindan un panorama general del comportamiento de los agentes infecciosos a través del tiempo bajo ciertas condiciones. Aquí radica la importancia de ambas disciplinas (Computación y Matemáticas) las cuales se han convertido en herramientas de estudio e investigación potencialmente poderosas, puesto que brindan la ventaja de hacer simulaciones y predicciones, con distintas variables y condiciones ya sea con datos reales o ficticios.

El papel de las políticas públicas también es fundamental en la comprensión y el control de epidemias. Es por ello que dichas técnicas deben adaptarse a las políticas del lugar donde se apliquen, puesto que la ética y la sociedad toma un papel muy importante y puede, en ciertos casos, interferir con la aplicación de tecnologías.

Es importante saber que una vez desarrolladas la herramientas computacionales que apoyan a la epidemiología, pueden ser utilizados por expertos analistas del área para poder observar cómo se comporta, se comportó y se va a comportar un brote de una enfermedad bajo ciertas condiciones.

1.4. Objetivos.

1.4.1. Objetivo general.

Desarrollar una herramienta computacional que permita fortalecer el análisis de los distintos factores que intervienen en la propagación de una enfermedad infecciosa tal como lo es la Influenza, basada en un modelo matemático que considere parámetros, variables y estados presentados en dicha enfermedad, en un periodo de tiempo determinado. Asimismo que su capacidad de simular comportamientos inusuales de los eventos de salud la conviertan en un instrumento valioso para poner en marcha medidas de investigación y prevención.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Desarrollar una herramienta computacional capaz de analizar, simular y visualizar el comportamiento del virus de la Influenza a través del tiempo en una población considerando distintos parámetros que intervienen en su propagación.
- Diseñar e implementar un modelo matemático que permita el análisis de la relación de los parámetros y variables que rigen el comportamiento del virus de la Influenza.
- Representar resultados de simulaciones cercanas a la realidad que permitan el análisis de posibles escenarios para la prevención oportuna de la Influenza.

- Evaluar y comparar el modelo con vacunación como medida de control para observar su impacto en la población.

1.5. Organización de la tesis

A continuación se describe el contenido de cada capítulo.

En el capítulo 1 se aborda la introducción del tema de la propagación de enfermedades infecciosas, sus antecedentes, el impacto de las enfermedades, la descripción del problema que se aborda en esta tesis, la justificación así como los objetivos generales y específicos.

En el capítulo 2 se describen aspectos generales de la Influenza y la vacunación contra esta misma, su importancia y beneficios.

En el capítulo 3 se describe el estado del arte y el marco teórico, los conceptos básicos sobre este tema, se describen y explican los modelos matemáticos existentes que estudian la propagación de enfermedades infecciosas, su importancia, y su clasificación.

El capítulo 4 contiene el análisis y diseño del modelo matemático propuesto SEIRD, las consideraciones que se tomaron en cuenta para su desarrollo, la descripción de las ecuaciones del modelo, los puntos de equilibrio etc.

En el capítulo 5 se describe la implementación computacional del modelo matemático propuesto SEIRD, en el cual se describen las características del software desarrollado "SEIRD Simulator", su arquitectura y los resultados de la implementación con datos de México.

Finalmente, el capítulo 6 contiene las conclusiones, aportaciones y trabajos futuros.

Capítulo 2

Ficha técnica de la Influenza

La influenza o gripe es una enfermedad respiratoria contagiosa causada por virus de la influenza. Esta familia de virus es notable por su versatilidad y adaptabilidad. Se conocen tres tipos de virus de influenza, denominados A, B y C. Los virus del tipo C raramente causan enfermedad en el humano mientras que los del tipo B son causa de la influenza llamada estacional.

En contraste, los virus del tipo A no sólo causan influenza estacional sino que están relacionados con las epidemias y pandemias que infectan a los humanos, y a una gran variedad de animales como aves y cerdos. [14]

Las diversas variantes del virus de influenza A se clasifican de manera más precisa en subtipos de acuerdo a los diferentes tipos y combinaciones de dos proteínas de su superficie: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N). Hasta la fecha se conocen 16 tipos de hemaglutinina (H1 a H16) y 9 tipos de neuraminidasa (N1 a N9). Dependiendo de la combinación particular que un virus tenga de los tipos de estas dos proteínas, será su subtipo. El análisis de las variantes circulantes permite hacer predicciones sobre las variantes que predominarán en la siguiente temporada. [14]

Las características propias de los virus de influenza les permiten acumular, de manera continua, pequeños cambios en su constitución genética (mutaciones) dando como resultado la aparición periódica de variantes virales, lo que produce cada año la llamada influenza estacional. [15]

Dentro del grupo de padecimientos respiratorios se encuentra la influenza estacional, esta es una enfermedad infecciosa que se distribuye mundialmente durante todo el año, con preferencia en los meses de invierno, de acuerdo a la estacionalidad de cada continente.

En México, se observa un mayor número de casos de influenza en las estaciones de otoño e invierno. En el hemisferio norte, el inicio y la duración de la temporada de influenza pueden variar año con año, y aunque regularmente alcanza su pico máximo en los meses de enero y febrero, puede iniciar desde finales de septiembre o principios de octubre y extenderse incluso hasta mayo. En el hemisferio sur la temporada invernal ocurre entre junio y agosto. [15]

Los actuales subtipos del virus de la influenza humana con mayor circulación en América:

Influenza A(H1N1), Influenza A(H3N2), Influenza A e Influenza B. [15]

Una característica que tiene este virus, es la facilidad del desarrollo de nuevas cepas que ocurren por un proceso de mutación y de reorganización de segmentos genéticos. Esta inestabilidad genética es la responsable de las epidemias anuales que ocurren por la mutación(variación) y las pandemias que ocurren por la reorganización (cambio) de la infección de la Influenza a nivel mundial.

A pesar de las dosis de vacuna disponibles en temporada invernal para la prevención de influenza estacional, gran parte de la población no se vacuna. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año en el mundo se presentan alrededor de 1,000 millones de casos de influenza estacional (15 % de la población mundial), entre 3 y 5 millones de casos severos y de 300 a 500 mil muertes, afectando mayormente a niños pequeños y adultos de más de 65 años. [1]

Actualmente el virus de influenza A(H1N1) forma parte de los virus estacionales y es el virus predominante en la mayoría de los países de América, incluyendo Estados Unidos, Canadá y México, en donde actualmente es la época invernal. Es por ello que en este padecimiento se debe realizar la vigilancia epidemiológica adecuada, con la finalidad de tener información confiable y oportuna y con ello brindar información a lo largo de los años que permita analizar el impacto y la severidad de la enfermedad a diferentes estratos de la población. [15]

Población con más riesgo de contagio:

La influenza puede representar un grave riesgo para la salud de los niños y niñas de 6 meses a cinco años de edad, personas mayores de 65 años,y las personas que padecen ciertas afecciones, como obesidad, enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares, pacientes con infección por VIH y pacientes con terapias inmunosupresoras. [15]

Modo de transmisión:

La infección de la Influenza se extiende rápidamente a través de pequeñas gotas de saliva expulsadas al hablar, toser, respirar y estornudar, así como también pueden permanecer en superficies inertes incluso durante un día, se transmite de persona a persona.

Periodos de infección:

Existe primeramente un periodo de incubación que tiene una duración de 1 a 4 días posteriormente existe el periodo de transmisibilidad que es de 3 a 5 días donde se presentan los síntomas como son dolor de cabeza, fiebre, tos, dolores musculares intensos y en las articulaciones, dolor de garganta, secreción nasal constante y escalofríos, y finalmente la recuperación se completa en un tiempo de 7 a 10 días.

En la figura 2.1 se puede observar las características más significativas de las pandemias de Influenza mundiales a lo largo del tiempo. [15]

Pandemia (Fecha y nombre)	Área geográfica	Subtipo de Influenza A	Número reproductivo estimado (R0)	Tasa de mortalidad estimada	Estimado de mortalidad a nivel mundial	Grupo de edad más afectado
1918-1919 Gripe Española	Desconocida	H1N1	1.5-1.8	2-3%	40-100 Millones de personas	Adultos y jóvenes
1957-1958 Influenza Asiática	Sur de China	H2N2	1.5	<0.2%	1-4 millones de personas	Niños.
1968-1969 Influenza de Hong Kong	Sur de China	H3N2	1.3-1.6	<0.2%	1-4 millones de personas	Todos los grupos de edad
2009-2010 Influenza AHN1 2009 o Influenza porcina	EUA y México	H1N1	1.4-1.6 2.0-2.6	0.01-0.06%	14,286 confirmados por los EDC y > a 8,768 (confirmados por la OMS)	Adultos y jóvenes
Influenza estacional (se presenta cada año)	Todo el mundo	H1N1, H3N2 B	1.3	<0.01%	300,000-500,000 personas al año.	Niños y adultos mayores.

Figura 2.1: Características de las pandemias de Influenza más significativas mundialmente

2.1. La vacunación contra la Influenza, su importancia y beneficios.

En la actualidad existen algunas medidas de control y prevención aplicadas, una de las más importantes es la aplicación de vacunas en grupos poblacionales más vulnerables por ejemplo los adultos mayores, niños, mujeres embarazadas y personal de sanidad.

Es muy importante tener medidas preventivas como lavado de manos constante, uso de cubrebocas, pañuelos, tomar suficientes líquidos, no exponerse a cambios de temperatura bruscos etc.

La vacunación para prevenir la influenza tiene una importancia particular para las personas que corren alto riesgo de sufrir complicaciones graves por la enfermedad.

Se necesita una vacuna contra influenza todas las temporadas por dos motivos:

En primer lugar, la respuesta inmunológica del cuerpo de la vacunación disminuye con el tiempo, por ende es necesario recibir una vacuna anual para que la protección sea óptima. En segundo lugar, dado que los virus de la influenza cambian constantemente, la fórmula de la vacuna contra la influenza se revisa todos los años y, a veces, se actualiza para que sea efectiva ante los cambiantes virus de la influenza. Para contar con la mejor protección, todas las personas mayores de 6 meses deben vacunarse todos los años. [2]

Las vacunas contra la influenza hacen que los anticuerpos se desarrollen en el cuerpo aproximadamente dos semanas después de la vacunación. Estos anticuerpos brindan protección contra la infección con los virus incluidos en la vacuna.

La vacuna contra la influenza estacional lo protege contra los virus de influenza que,

según las investigaciones, serán los más comunes la próxima temporada. Las vacunas contra la influenza tradicionales (llamadas vacunas "trivalentes") están fabricadas para brindar protección contra los tres virus de la influenza: un virus de la influenza A (H1N1), un virus de la influenza A (H3N2) y un virus de la influenza B.

Algunos beneficios que aporta la aplicación de la vacunación contra la Influenza son: [2]

- La vacunación contra la influenza puede evitar que contraiga la enfermedad. Protegerse de la influenza significa que también protege a las personas de su entorno que son más vulnerables a enfermarse gravemente a causa de esta enfermedad.
- La vacunación contra la influenza puede ayudar a proteger a las personas que corren mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa de la influenza, como los adultos mayores, las personas con afecciones de salud crónicas y niños pequeños (en especial los bebés de menos de 6 meses que son demasiado pequeños para recibir la vacuna).
- La vacunación contra la influenza también puede hacer que la enfermedad sea más leve en caso de que la contraiga.
- La vacunación contra la influenza puede disminuir el riesgo de consecuencias más graves a raíz de la influenza, como las hospitalizaciones y muertes a causa de esta enfermedad.
- La vacunación ayuda a proteger a las mujeres durante el embarazo y a sus bebés hasta 6 meses después de nacer, además a las personas mayores de 65 años, y personas con afectaciones graves de otras enfermedades.

Es importante mencionar algunos aspectos:

1. Existen temporadas de aplicación de vacunas, es decir, campañas de vacunación a pesar de que están disponibles todo el año, se hace una mayor aplicación en un cierto periodo, preferentemente en invierno.
2. Las vacunas no son 100 % efectivas (tienen un porcentaje de efectividad).
3. A pesar de que todas las personas pueden vacunarse contra la Influenza, se debe enfatizar en aquellos grupos poblacionales con mayor riesgo de contagio.
4. La vacuna contra la influenza es producida por fabricantes privados, por lo que el suministro depende de ellos.
5. No es posible predecir con certeza qué virus de la influenza prevalecerán durante una temporada determinada. En el transcurso de una temporada de influenza, los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) estudian muestras de virus de la influenza que circulan durante esa temporada para evaluar cuán cerca están de lograr que haya correspondencia entre los virus usados para fabricar la vacuna y los virus que circulan. [2]

Capítulo 3

Estado del arte y marco teórico

3.1. Estado del arte.

Se hablará acerca de las herramientas, aplicaciones e investigaciones que se están haciendo referente a la Epidemiología Computacional, el enfoque que se tiene y las técnicas utilizadas para abordarlo.

En computación este tema es abordado por diferentes enfoques y técnicas, tales como: [27]

- Sistemas dinámicos que utilizan como método las de ecuaciones diferenciales para modelar las interacciones entre individuos susceptibles e infecciosos. La población puede ser dividida en subpoblaciones como sea necesario, las cuales son regidas por ecuaciones que son resueltas numéricamente. Este enfoque está dirigido a la población.
- Redes de Información es también considerado como un sistema dinámico pero enfocado en grafos, en el cual, diferentes clases de grafos dirigen la dinámica del comportamiento de las epidemias.
- Modelos basados en agentes, son cada vez más populares en esta área, ofrecen el beneficio de ser capaces de modelar las interacciones dinámicas entre los individuos, (lo opuesto a las redes estáticas), y brindan la posibilidad de modelar fenómenos más complejos como la vecindad de los individuos, el capital social etc.
- El método de información sintética son modelos basados en agentes muy sofisticados ya que construyen las representaciones de las poblaciones muy detalladas y realistas así como sus interacciones, están basados en múltiples fuentes de datos. Este enfoque ofrece aproximaciones más cercanas a la población actual, en donde los datos no pueden ser recolectados por encuestas u otros métodos similares. Por lo tanto es muy importante que los datos sean 100 % verídicos sin alteraciones.

Aplicando estos diferentes enfoques como resultado existen diferentes herramientas y aplicaciones computacionales que brindan un soporte a la epidemiología. A continuación podemos ver en el cuadro 3.1.

Nombre Herramienta	Autores	Lugar y fecha	Descripción	Enfermedad
Google Flu Trends [3]	Google Inc.	E.U.A. 2011	En base a las consultas realizadas clasifica solo las relacionadas con enfermedades y genera con un modelo lineal las series de tiempo para hacer predicciones. Muestra los resultados en mapas.	Dengue e Influenza
Health Map [4]	Investigadores, epidemiólogos y desarrolladores de software	Hospital Infantil de Boston 2006	Utiliza fuentes de información en línea para monitorizar en tiempo real los brotes existentes de distintas enfermedades. Un proceso automatizado actualiza la información organizada y la visualiza en mapas utilizando la geolocalización	Dengue, chikungunya, Influenza, infecciones etc.
Vigila: instrumento para la vigilancia epidemiológica [21]	Ramón Martínez, Andrés Alonso, Juan Carlos Díaz, Támara Comas, José O. Castañeda	Cuba 1999	Modificación del modelo estadístico de Serfling aplicado para el pronóstico de tasas de transmisión en un año, la herramienta compara las tasas observadas con las estimadas.	Enfermedades transmisibles.
Modelador espacio-temporal de epidemias STEM [5]	IBM	E.U.A. 2009	Ayuda a científicos y autoridades sanitarias a estudiar como se diseminan enfermedades y explorar posibles escenarios.	Enfermedades infecciosas.

Cuadro 3.1: Herramientas que trabajan la visualización de propagación de enfermedades.

En el cuadro 3.2 se describen otras herramientas que trabajan con modelos matemáticos para la simulación de la propagación de enfermedades infecciosas.

Nombre Herramienta	Autores		Descripcion
Global Health-SEIR Model [6]	Hans Nesse.		Utiliza el modelo SEIR, el usuario introduce los parámetros del modelo y lo corre, muestra resultados en gráficas de cada población.
Airborne Infection SEIR model [7]	John de Saint Phalle		Basada en el modelo SEIR, esta herramienta es creada en Java, el usuario ingresa los parámetros del modelo, lo ejecuta y arroja resultados en gráficas, también muestra tabla de valores por periodo.
SEIR SIMULATION [8]	Rolf Häsäen		Basada en modelo SEIR el usuario introduce los parámetros iniciales y se visualiza, en gráficas, el inconveniente es que solo visualiza máximo 3 meses.

Cuadro 3.2: Herramientas computacionales que aplican el modelo SEIR para la simulación de brotes.

En la herramienta Global Health SEIR Model el usuario ingresa las condiciones iniciales del modelo para ejecutar las simulaciones, esta herramienta se basa en el modelo matemático SEIR.

Hans Nesse - Global Health - SEIR Model

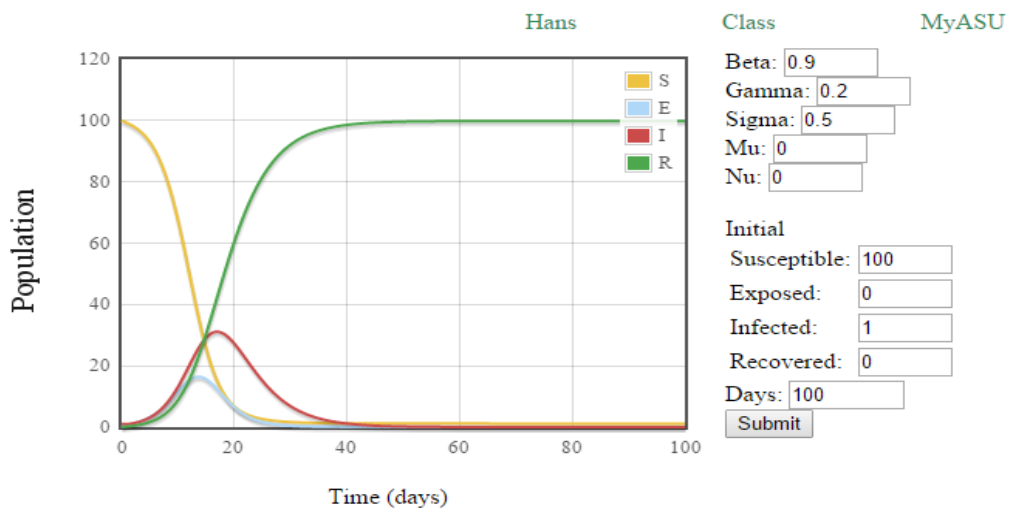


Figura 3.1: Global Health SEIR Model

En la siguiente herramienta también el usuario ingresa las condiciones iniciales del modelo, y está basada en el modelo SEIR. Los parámetros están limitados a ciertos valores, así como el tiempo de simulación.

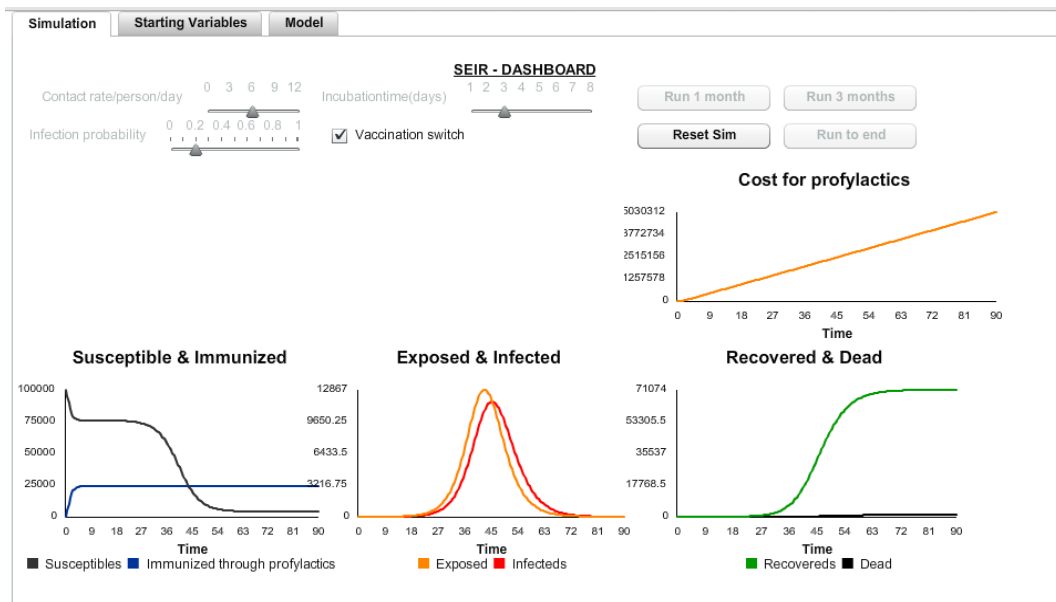


Figura 3.2: Forio SEIR Model

En la herramienta Airbone SEIR Model el usuario ingresa las condiciones iniciales del modelo, y está basada en el modelo SEIR. Se proporciona una tabla de resultados.

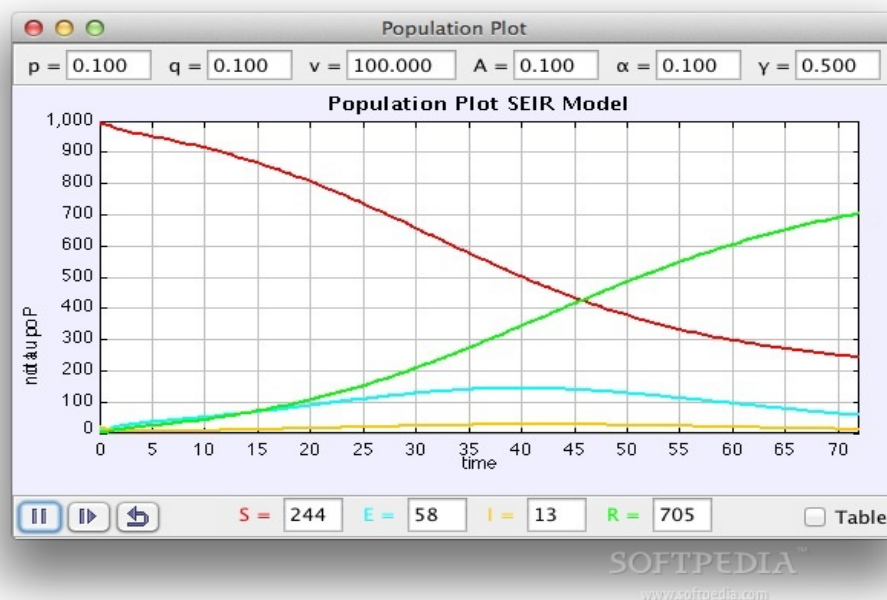


Figura 3.3: Airbone SEIR Model

Estas herramientas tienen diferentes enfoques y utilizan distintas técnicas que van desde la monitorización hasta la aplicación de modelos matemáticos, pasando por las simulaciones con datos y su integración en los sistemas de información geoespacial (GIS); todo ello encaminado al conocimiento en tiempo real del comportamiento de la epidemia.

Consecuentemente, este tipo de aplicaciones nos ayudan a simular, estudiar y analizar el comportamiento de la propagación de un agente infeccioso dentro de poblaciones. Este hecho es extremadamente importante ya que a través de las simulaciones obtenidas, podemos llegar a tener un conocimiento exhaustivo del comportamiento de un agente infeccioso sin tener que llevar a cabo experimentos que pongan en peligro a la población.

El tema del control de propagación de agentes infecciosos que generan enfermedades se puede abarcar desde distintos puntos de vista: ya sea por medio del control sanitario, que aplican diversas técnicas de salubridad, o de manera computacional y matemática.

En cuanto al punto de vista computacional, existen dos enfoques:

1. Por una parte se encuentran las herramientas basadas en la monitorización de la propagación de las enfermedades, que analizan patrones espacio-temporales y en su gran mayoría trabajan en tiempo real con ayuda de mapas geográficos, los cuales permiten observar el comportamiento en “tiempo real” de la propagación de las enfermedades, es decir, de acuerdo a datos que el usuario brinda, se indica el progreso actual de la enfermedad. Uno de los objetivos de estas herramientas es la predicción de futuros brotes y ayudan a localizar e identificar las áreas donde posiblemente se presentará un brote.
2. El segundo enfoque (que es el que se aborda en este trabajo) es el de la simulación de la propagación de enfermedades, esto es, en dichas herramientas informáticas se ingresan una serie de datos (ya sea históricos o reales) y se hacen simulaciones de lo que ocurrió, está ocurriendo y puede ocurrir en la realidad. Brindan una visualización mediante gráficas de comportamiento del brote infeccioso tomando en cuenta parámetros que intervienen en la propagación (como puede ser las tasas de infecciosidad, de mortalidad y de recuperación) y ayudan a la toma de decisiones en la aplicación de medidas de control puesto que arrojan las tendencias de los brotes.

La diferencia entre enfoques es por una parte el tipo de visualización y el fin para lo que están diseñadas puesto que las primeras indican el estado de la enfermedad actual, y las segundas nos ayudan a prevenir puesto que indican si será epidemia o no.

Una desventaja que se presenta en el primer enfoque es que existen fuentes diversas para la obtención de datos por lo general son los usuarios quienes las proporcionan, se corre el riesgo que la información no sea verídica y que tenga algunas inconsistencias como por ejemplo que la ubicación geográfica no sea exacta y que además se omitan ciertos casos presentados pues no haya un registro total. En este enfoque se consideran características de los individuos como edad, sexo, localización entre otros a diferencia del enfoque de simulación.

El enfoque de simulación considera información de parámetros, tasas, variables, y sobre todo puede llegar a ofrecer la visualización a través del tiempo, considera más factores y parámetros propios de la enfermedad y cómo afectan a la población, he ahí su diferencia. Además de que se aplican modelos matemáticos para la simulación de los brotes.

Para ilustrar estos enfoques hablaremos un poco sobre algunas herramientas que se han desarrollado y la manera en que trabajan. En primer lugar haremos referencia a las aplicaciones de monitorización epidemiológica, mientras que en segundo lugar nos referiremos a las herramientas de simulación epidemiológica.

3.2. Conceptos teóricos

En esta sección se describen conceptos básicos acerca de las infecciones y los procesos de las mismas, así como los modelos que se aplican en la propagación de agentes infecciosos, y las técnicas que utilizan. El objetivo de esto es comprender las consideraciones teóricas, hacer un bosquejo general sobre el tema de modelación y epidemiología para poder entender más adelante las condiciones del modelo que se desarrollará e implementará.

Para comenzar se hará una descripción de conceptos relacionados con las enfermedades infecciosas.

Las enfermedades infecciosas se generan debido a diferentes agentes infecciosos que pueden ser virus, bacterias, parásitos, vectores entre otros (que son de diferentes tamaños y formas), los cuales invaden y se alojan en el organismo afectando a diferentes partes del cuerpo y generando infecciones que propician la enfermedad. Usualmente este escenario es acompañado de síntomas más o menos evidentes. [29]

Es importante mencionar que un agente infeccioso puede alojarse en diferentes partes del cuerpo y no tendrá el mismo efecto, es decir, un mismo virus o bacteria puede generar diferentes enfermedades.

Algunos agentes infecciosos que afectan a los humanos pueden subsistir en el ambiente de manera que aunque la transmisión entre humanos o animales ocurre en diversas maneras la más importante es por contacto directo, por vías respiratorias como lo es la Influenza. La relación entre individuos que permiten la transmisión de una infección es típicamente llamada “contacto” . [29]

Una vez dentro del ser humano, el agente infeccioso típicamente se replica por un periodo de tiempo, antes de ser capaz de ser transmitido a otro individuo y de causar una enfermedad. [29]

Para poder entender mejor la dinámica de las enfermedades infecciosas, podemos distinguir tres importantes periodos dentro de este proceso que se pueden observar en la Figura 3.4:

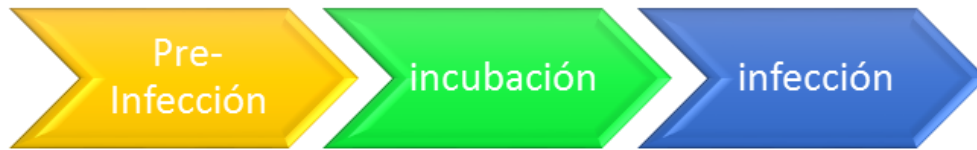


Figura 3.4: Periodos que caracterizan un proceso típico de infección.

- Periodo de Pre-infección: También llamado periodo latente, es definido como el tiempo que transcurre desde que se produce la infección hasta cuando un huésped (individuo) muestra síntomas y es capaz de transmitir el agente infeccioso a otro huésped. Figura 3.5
- Periodo de Incubación: Definido como el tiempo que transcurre desde que se produce la infección hasta la manifestación de una enfermedad clínica, es decir, cuando se hace el diagnóstico clínico. Figura 3.5
- Periodo de infección: Definido como el periodo que transcurre desde el final de la pre-infección hasta el tiempo en el que el huésped no tiene la capacidad de transmitir el agente infeccioso a otros individuos. Figura 3.5

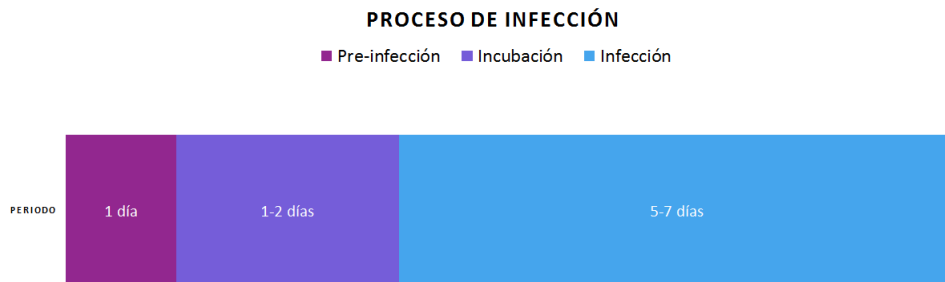


Figura 3.5: Periodos que sigue un proceso de infección de Influenza.

Existe un periodo posterior a la enfermedad, en el cual las personas después de haber sufrido los efectos de ésta se recuperan ya sea con la ayuda de algún medicamento o tratamiento médico o por las defensas generadas por el propio organismo, y pueden no volver a contagiarse por el mismo virus; a este periodo se le denomina periodo de inmunidad.

La naturaleza de la inmunidad en las enfermedades se desarrolla de diferentes maneras: [29]

1. Los individuos infectados pueden llegar a ser sólidamente inmunes, tal que ellos jamás puedan volver a ser susceptibles y por lo tanto infectados.
2. Los individuos pueden librarse o recuperarse de la infección pero pueden volver a ser susceptibles en un mayor o menor grado de una infección subsecuente. Este es el

caso de la influenza, ya que si bien podemos recuperarnos temporalmente podemos volver a ser susceptibles a otras cepas.

3. Los individuos pueden desarrollar muy poca o ninguna inmunidad y volver a infectarse de por vida (un ejemplo son algunas enfermedades de transmisión sexual).

La frecuencia de las infecciones es generalmente descrita en términos de la incidencia y la prevalencia: [29]

- Prevalencia: se define como el número o proporción de individuos afectados en una población en cualquier instante de tiempo.
- Incidencia: se define como el número o proporción de nuevos casos de individuos infectados en una población por unidad de tiempo.

Existen diferentes métodos para el estudio y análisis de la propagación de agentes infecciosos los cuales pueden ser abordados desde diferentes enfoques y técnicas. Uno de ellos es la Modelización Matemática como a continuación se explica:

“La Modelización Matemática se ocupa de la traducción al lenguaje matemático de fenómenos naturales o artificiales. Es una herramienta de investigación que puede ser considerada como un complemento a la teoría y experimentación en la investigación científica. La Modelización Matemática es la opción óptima cuando se trata de obtener conocimientos e información sobre experimentos o procesos que, o bien son muy caros de llevar a cabo, o bien tendrían una duración extremadamente larga, o bien son potencialmente peligrosos, o bien son irreproducibles” . [24]

Una enfermedad infecciosa como la Influenza es un fenómeno complejo. Por tal razón es objeto de modelación puesto que la investigación en poblaciones humanas es un tanto difícil, cara, y presentan serios problemas de naturaleza ética ya que no se pueden experimentar con humanos estos fenómenos.

Los principales conceptos referentes a modelización matemática en epidemias son los siguientes:

Número reproductivo básico: El principal parámetro utilizado en epidemiología es el número reproductivo básico, R_0 , definido como el número promedio de infecciones causadas a lo largo de todo un periodo de infección, por un único individuo infeccioso cuando éste es introducido en una población formada enteramente por individuos susceptibles. [29]

El número reproductivo básico depende de una serie de coeficientes (número de individuos susceptibles, tasa de transmisión y tasa de recuperación) calculados en el instante inicial del brote; consecuentemente la información aportada por el mismo sólo tiene validez en los instantes iniciales de producirse un brote epidémico.

El número reproductivo básico es un parámetro umbral en todo proceso epidémico que nos dice si el brote infeccioso se va a convertir en epidemia o no (es decir, si el número de individuos infectados va a crecer o no). Así, se verifica que si $R_0 > 1$ entonces el número de infectados crecerá, mientras que si $R_0 < 1$, no se producirá la epidemia. De la misma

manera, y suponiendo que el brote hubiera dado lugar a una epidemia, entonces el número de individuos infectados comenzará a disminuir cuando $R_e < 1$. [29]

Número reproductivo efectivo: El número reproductivo efectivo, R_e , es la generalización del número reproductivo básico a cualquier instante de tiempo (recuérdese que el R_0 sólo tenía validéz en los instantes iniciales tras producirse el brote). Su expresión (y forma de calcularse) es análoga a la del número reproductivo básico con la salvedad de que los coeficientes de los que depende se calculan en cada instante de tiempo. [29]

Densidad o tasa de incidencia: Es el número de nuevos casos de una enfermedad por el total de personas-tiempo en observación. El denominador no es el total de individuos a riesgo, sino que incorpora la dimensión tiempo. [29]

Incidencia: Se define como el número de nuevos casos de individuos infectados que aparecen en una población de riesgo en cada instante de tiempo (hora, día, semana, mes, ...). Se trata de un índice dinámico que requiere seguimiento en el tiempo de la población de interés. La densidad o tasa de incidencia es el cociente entre la incidencia y el número total de individuos de la población. [29]

Prevalencia: Se define como el número total de individuos infectados que existen en una población en cada instante de tiempo (hora, día, semana, mes, ...). La densidad o tasa de prevalencia es el cociente entre la prevalencia y el número total de individuos de la población. [29]

Tasa de contagio (o de transmisión): Se define, grosso modo, como el coeficiente que nos indica el número o proporción de individuos susceptibles que se contagian –y pasan a ser infectados– por unidad de tiempo.

Tasa de recuperación: Se define como el coeficiente que nos indica el número o proporción de individuos infectados que se recuperan de la enfermedad por unidad de tiempo.

3.3. Modelos de simulación aplicados a la propagación de epidemias.

El tema de la Epidemiología (que es la rama de la salud pública que pretende describir la dinámica de los patrones espacio-temporales ocurrido en la propagación de una enfermedad ocurrida en una población [22]) a lo largo del tiempo ha sido abordado a través de diversos enfoques y técnicas, una de las cuales es la Epidemiología Matemática, que es la parte de la Modelación Matemática que se ocupa del estudio de la propagación de las epidemias.

Como ya hemos comentado, la Modelación Matemática tiene por objeto la descripción en términos matemáticos de un determinado fenómeno, lo cual permite su análisis y la extracción de conclusiones que ayuden a entenderlo y controlarlo. La modelación se basa en el diseño de modelos matemáticos, los cuales deben ser implementados computacio-

nalmente para que sean verdaderamente eficaces. Este proceso es fundamental ya que los modelos computacionales ayudan mediante las simulaciones obtenidas en la comprensión de la dinámica espacio-temporal de las epidemias.

Además pueden ser usados para evaluar diversas estrategias de intervención, incluidas las intervenciones farmacéuticas tales como vacunas y antivirales, así como las intervenciones no farmacéuticas como el aislamiento social. De esta manera es como contribuye con la Epidemiología Computacional.

Es por ello que las técnicas computacionales proporcionan una herramienta de estudio potencialmente poderosa.

En los modelos matemáticos intervienen las variables, los parámetros y las relaciones funcionales entre ambos, de manera que a través de ellos se plasman hipótesis que, gracias al modelos computacionales, pueden ser comparadas con los datos empíricos.

En la actualidad, las herramientas de modelado epidemiológico proporcionan información detallada sobre la dinámica de la enfermedad en un periodo de tiempo. Las herramientas desarrolladas deben ser accesibles a los epidemiólogos y responsables de políticas de salubridad a través de un entorno fácil de usar puesto que deben proporcionar una manera fácil de configurar las condiciones iniciales del modelo y analizar los resultados, debe ser flexible, fácil de manejar y lo más transparente para el usuario final.

3.4. Antecedentes históricos de la Epidemiología Matemática.

Es importante que antes de abordar el tema, hablemos un poco sobre los antecedentes de la Epidemiología Matemática, es decir, quiénes han trabajado y desarrollado modelos y qué consideraciones tenían en ellos.

El primer modelo matemático en epidemiología se acredita a Bernoulli en 1760. Usando técnicas matemáticas, Bernoulli estableció que la variolación podría ayudar a aumentar la esperanza de vida en la población francesa. Su trabajo contenía la idea de mortalidad diferencial para estimar la tasa de muerte asociada a una enfermedad. [20]

Los primeros cimientos de la Epidemiología Matemática se establecieron a principios del siglo XX por los médicos en salud pública y biólogos como P.D. Enko, W.H. Hamer, J. Brownlee, Sir R. A. Ross, A.G. McKendrick y W.O. Kermack. [20]

Otra investigación sistemática y basada en datos de la propagación de epidemias fue realizada por John Snow, un médico británico, que analizó un brote de cólera en Londres en 1854.

Hamer en 1906 formuló la ley de acción de masas que establece que el número de contactos infecciosos, es decir que producen enfermedad por unidad de tiempo, es proporcional al número total de contactos entre individuos infecciosos y sanos. [17]

En 1911 Ronald Ross, formuló el modelo en malaria que es tal vez uno de los acontecimientos más importantes en la historia de la Epidemiología Matemática pues desarrolló un modelo espacial para la propagación de la malaria el cual predecía que la enfermedad podría ser controlada si la población de mosquitos se reducía por debajo de un valor umbral sin necesidad de extinguir la especie. [17]

Posteriormente, Kermack y McKendrick extendieron dicho modelo para desarrollar el primer modelo de la epidemia general que implica ecuaciones diferenciales ordinarias basadas en la ley de acción de masas dada a conocer por Hamer [17]. Debido a la gran importancia que ha tenido este modelo en las investigaciones posteriores (de hecho, los fundamentos matemáticos de la Epidemiología Matemática moderna se basan en los trabajos de Kermack y McKendrick), pasaremos a desarrollarlo en la siguiente sección.

3.5. Modelo SIR de Kermack y McKendrick

El modelo debido a Kermack y McKendrick es uno de los modelos epidemiológicos de naturaleza matemática más simples capaces de capturar muchas de las características típicas de los brotes epidémicos. Se trata de un modelo SIR ya que la población se clasifica en tres tipos: S (población susceptible), I (población infecciosa) y R (población recuperada), y la dinámica que sigue es la siguiente: los susceptibles pasan a ser infectados y éstos a recuperados. El modelo relaciona las variaciones de las tres poblaciones (Susceptible, Infectada y Recuperada) a través de las tasas de contagio y recuperación y del período infeccioso promedio. [18]

Como hemos comentado en el modelo SIR existen tres grupos compartimentados:

- **Población susceptible (S)**, individuos sin inmunidad al agente infeccioso, y que por tanto puede ser infectada si es expuesta al agente infeccioso.
- **Población infecciosa (I)**, individuos que están infectados en un momento dado y pueden transmitir la infección a individuos de la población susceptible con la que entran en contacto.
- **Población recuperada (R)**, individuos que son inmunes a la infección, y consecuentemente no afectan a la transmisión cuando entran en contacto con otros individuos.

Podemos visualizar mejor el modelo SIR en la figura 3.3:

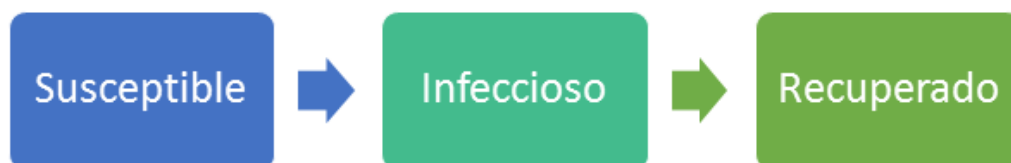


Figura 3.6: Esquema de la dinámica del modelo SIR.

En este modelo todo individuo perteneciente a un compartimiento puede cambiar a otro compartimiento del modelo, de manera que un individuo que se encuentra en estado susceptible en un instante de tiempo puede pasar al estado de infectado en el siguiente instante de tiempo y finalmente, tras permanecer en esta clase durante el periodo infeccioso, pasar a estar recuperado. Se considera que todo individuo recuperado adquiere inmunidad permanente, con lo que no volverá a ser susceptible.

Para que esto ocurra intervienen e influyen ciertos parámetros, tales como los que se explican a continuación:

Tasa de recuperación es el coeficiente que marca el paso del estado infeccioso al estado recuperado, de manera que es inversamente proporcional a la duración del periodo infeccioso, TI . Entonces si denotamos por b a la tasa de recuperación, se verifica que $b = \frac{1}{TI}$. Una consideración de este modelo es que la población total denominada como N , se mantendrá constante a lo largo del tiempo (t), esto es:

$$N = S(t) + I(t) + R(t) \quad (3.1)$$

donde $S(t)$ es el número de individuos susceptibles en el instante de tiempo t , $I(t)$ es el número de individuos infecciosos en el instante de tiempo t y $R(t)$ es el número de individuos recuperados en el instante de tiempo t . Se supone además que inicialmente no existen individuos recuperados:

$$N = S(0) + I(0) \quad (3.2)$$

Este modelo SIR es un modelo que está basado en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dS}{dt} = -a \cdot S(t) \cdot I(t), \quad (3.3)$$

$$\frac{dI}{dt} = a \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t), \quad (3.4)$$

$$\frac{dR}{dt} = b \cdot I(t). \quad (3.5)$$

La primera ecuación del sistema nos dice que la variación del número de individuos susceptibles con el tiempo es proporcional al número total de contactos efectivos entre individuos infecciosos e individuos susceptibles, siendo la constante de proporcionalidad la opuesta de la tasa de contagio: $-a$; es decir, el número de individuos susceptibles en un instante de tiempo es igual al número de individuos en el instante de tiempo anterior menos aquellos individuos susceptibles que se han contagiado (y han pasado a ser individuos infecciosos).

La segunda ecuación del sistema indica que la variación del número de individuos infecciosos es la diferencia entre los individuos susceptibles que se han contagiado (incidencia):

$$a \cdot S(t) \cdot I(t) \quad (3.6)$$

y los individuos infecciosos que se han recuperado

$$b \cdot I(t). \quad (3.7)$$

Finalmente, la tercera ecuación del sistema refleja cómo varía el número de individuos recuperados, que es proporcional al número de individuos infecciosos (es decir, los individuos recuperados en un instante de tiempo son los que había en el instante de tiempo anterior más los infectados que se han recuperado). Obsérvese que la constante de proporcionalidad es la tasa de recuperación b .

Además, el número reproductivo básico del modelo de Kermack-McKendrick viene dado por la siguiente expresión:

$$R_0 = \frac{a \cdot S(0)}{b}, \quad (3.8)$$

de manera que es sencillo demostrar que:

1. Si $R_0 < 1$ entonces no se producirá una epidemia, es decir, el número de individuos infecciosos disminuirá progresivamente hasta desaparecer por completo.
2. Si $R_0 > 1$ entonces se producirá una epidemia, es decir, el número de individuos infecciosos crecerá paulatinamente hasta un valor máximo.

3.6. Modelo matemático SEIR

A partir del desarrollo del modelo matemático SIR de Kermack y McKendrick [18], fueron surgiendo variaciones de este modelo, en las cuales se iban desarrollando ecuaciones, puesto que se comenzaban a añadir nuevos compartimientos, y otras variables, como por ejemplo, la población de individuos Expuestos, los cuales son aquellos en el que el agente infeccioso se ha alojado en el organismo del individuo susceptible, pero aún no manifiesta síntomas, este proceso tiene un periodo que depende de la naturaleza del individuo.

Todas estas variaciones del modelo SIR, fueron desarrolladas de acuerdo a la necesidad de estudio de los agentes infecciosos, y otras variables como los nacimientos, y muertes naturales.

En esta sección no se pretende describir a detalle todas esas variaciones del modelo, solo nos enfocaremos en el más parecido al modelo propuesto SEIRD. Algunas de las variaciones de este modelo matemático son:

- SIS
- SIRS
- SEIS
- SEIR
- MSIR
- MSEIR

3.6.1. Ecuaciones del modelo SEIR

A continuación podemos observar las ecuaciones del modelo SEIR que es también un modelo compartimental, en donde la población total es dividida en cuatro poblaciones, por ello la población total, dada por N , es la suma de las cuatro poblaciones.

$$N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t) \quad (3.9)$$

donde $S(t)$ es el número de individuos susceptibles en el instante de tiempo t , $E(t)$, es el número de individuos expuestos en el instante de tiempo t , $I(t)$ es el número de individuos infecciosos en el instante de tiempo t y $R(t)$ es el número de individuos recuperados en el instante de tiempo t . Se supone además que inicialmente no existen individuos recuperados.

Este modelo SEIR también es un modelo que está basado en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta \cdot S(t) \cdot I(t), \quad (3.10)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta \cdot S(t) \cdot I(t) - \delta \cdot E(t), \quad (3.11)$$

$$\frac{dI}{dt} = \delta \cdot E(t) - \gamma \cdot I(t) \quad (3.12)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma \cdot I(t). \quad (3.13)$$

donde β es la tasa de infección, γ es la tasa de recuperación, y δ es el periodo en el que un individuo es expuesto.

Podemos observar que estos modelos no consideran vacunación.

3.7. Importancia de los modelos matemáticos

La construcción de modelos matemáticos es una de las herramientas utilizadas hoy en día para el estudio de problemas en Medicina, Biología, Fisiología, Bioquímica, Epidemiología, Farmacocinética, entre otras áreas biosanitarias del conocimiento; sus objetivos primordiales son describir, explicar y predecir fenómenos y procesos en dichas áreas. [19]

Como ya se ha comentado, en la mayor parte de los problemas de enfermedades infecciosas del mundo real no es factible experimentar con la realidad, ya que puede ser muy costoso, peligroso, inmoral o incluso imposible. Por lo tanto, es natural intentar superar esta dificultad con la construcción de un modelo que describa de manera adecuada las características básicas de la epidemia y entonces usar el modelo para predecir las consecuencias de introducir cambios específicos. En este sentido la función principal de un modelo para simular el comportamiento de una enfermedad infecciosa consiste en proveer un medio que posibilite entender la dispersión de dicha enfermedad infecciosa a través de una población bajo diferentes escenarios.

También hay que reconocer que no es posible modelar la totalidad de las situaciones reales. En esencia, la función central de crear y analizar modelos matemáticos es mejorar la comprensión de un sistema para prevenir futuras situaciones de epidemias, determinar la prevalencia e incidencia y coadyuvar a tomar decisiones objetivas para controlar o erradicar las enfermedades.

Los modelos permiten la investigación científica más cercana y extensiva posible de la enfermedad y su propagación. Ellos también permiten ser repetidos muchas veces, lo que es absolutamente necesario para obtener resultados que sean considerados fiables.

3.8. Aportaciones de la Epidemiología Matemática.

Un aporte importante de la Epidemiología Matemática en el campo del control de enfermedades infecciosas es el hecho que para un epidemiólogo la medida de control es el número reproductivo (tanto básico como efectivo). Como ya hemos comentado, sólo si está por debajo de 1 se puede decir que el brote ha sido controlado. [25]

Es decir, dicho parámetro umbral ayuda a los expertos en el área a tomar decisiones sobre las posibles consecuencias y repercusiones que puede llegar a tener un brote de una enfermedad, así como también ayuda al control y visualización de lo que puede llegar a ocurrir y tomar medidas de prevención.

Puesto que la modelación matemática ha sido un vínculo vital entre los matemáticos y los físicos por muchos años, un lazo igual de fuerte entre las Matemáticas y la Epidemiología probablemente proveerá de muchos frutos al modelamiento epidemiológico.

Hoy en día la Epidemiología no sólo se vincula con las Matemáticas sino con otras áreas (las Ciencias de la Computación y la Estadística) que aportan sus conocimientos y técnicas para que, en conjunto se llegue a soluciones más optimas.

3.9. Clasificación de los modelos matemáticos

Existen diversos tipos de modelos matemáticos, de manera que de acuerdo a su naturaleza y enfoque tenemos algunas clasificaciones como:

- **Determinísticos y estocásticos.** En un modelo determinístico se pueden controlar los factores que intervienen en el estudio del proceso o fenómeno y por tanto se pueden predecir con exactitud sus resultados. Este tipo de modelos se basan, fundamentalmente, en el uso de ecuaciones diferenciales y en ecuaciones en diferencias. Los modelos deterministas son usados para simular la propagación de un agente infeccioso en poblaciones grandes.

En un modelo estocástico no es posible controlar los factores que intervienen en el estudio del fenómeno y en consecuencia no produce simples resultados únicos, sino dependen de un cierto grado de azar. Cada uno de los resultados posibles se genera con una función de probabilidad que le adjudica una probabilidad a cada uno de éstos. Para poblaciones pequeñas la fluctuación de una enfermedad puede

ser muy grande y debido a esto, se vuelve necesario considerar el factor aleatorio en el modelo. En estos casos la probabilidad se hace presente y las variables aleatorias pasan a sustituir a las ecuaciones diferenciales como herramientas para resolver el problema, así como también son comúnmente utilizadas las cadenas de Markov.

- Discretos y continuos. En los modelos discretos algunas o todas las variables toman valores en conjuntos numerables o finitos. Se basan en el uso de EDFs, autómatas celulares, redes neuronales, máquinas de Turing, modelos basados en agentes, etc. En los modelos continuos las variables pueden tomar un número infinito de valores dentro de un rango determinado. Se basan en el uso de ecuaciones diferenciales (tanto ordinarias como en derivadas parciales) fundamentalmente.
- Modelos globales y modelos individuales.
Los modelos globales hacen uso de parámetros globalmente definidos y proporcionan el comportamiento global del sistema. Se basan en el uso de ecuaciones diferenciales ordinarias, ecuaciones diferenciales parciales, ecuaciones en diferencia, etc. En los modelos individuales es posible hacer uso de las características individuales de los elementos que forman el sistema, de manera que se obtiene no sólo el comportamiento global de dicho sistema sino también el comportamiento de cada uno de los individuos que lo forman. Se basan en el uso de autómatas celulares, redes neuronales, modelos basados en agentes, social networks etc.

El modelo matemático desarrollado es un modelo determinístico ya que se conocen las condiciones iniciales y pueden ser controladas, así como está basado en ecuaciones en diferencia, y a su vez es un modelo global dado que trabaja con poblaciones grandes y no contempla las características de cada individuo, los parámetros considerados son totales para una población y sobre todo refleja el comportamiento general de la población.

Capítulo 4

Análisis y diseño del modelo.

En este capítulo se presenta la información referente al diseño del modelo matemático propuesto, sus consideraciones, características, descripción de variables, parámetros, condiciones iniciales, y limitaciones del modelo, técnicas de desarrollo, etc.

Como se mencionó con anterioridad, uno de los objetivos de este trabajo es la creación de un modelo matemático el cual ayudará a simular la propagación de un brote de Influenza (considerando datos de México de distintos años que servirán de prueba para evaluar el modelo) el cual está basado en ecuaciones en diferencias, este modelo es denominado SEIRD el cual está basado en el modelo teórico SIR de Kermack y McKendrick que en capítulos pasados se explicó, considerando cinco compartimientos: Susceptibles, Expuestos, Infecciosos, Recuperados y Muertos. Cabe mencionar que los otros modelos propuestos consideran el estado de Recuperado formado tanto por muertos como recuperados efectivos. En nuestro modelo propuesto dada la naturaleza de los datos considerados podemos distinguir dos compartimientos separados: recuperados (vivos) y los muertos. Mas adelante se explicará a detalle el modelo SEIRD.

4.1. Consideraciones importantes para la construcción del modelo matemático SEIRD

El desarrollo de un modelo matemático está basado en una secuencia de etapas que lo definen, una de ellas es el análisis de los datos a simular en ésta podemos observar la naturaleza y características de los mismos, esto nos ha ayudado a poder establecer y determinar las variables involucradas en el modelo, los parámetros que se pueden calcular a partir de los datos, como por ejemplo el número reproductivo básico R_0 , los alcances y limitaciones que tendrá y las condiciones iniciales en las que el modelo se basará. Es importante mencionar que no siempre se cuenta con datos para la construcción.

El periodo de tiempo a simular es flexible en el sentido que el modelo y la herramienta informática desarrollada y denominada SEIRD Simulator podemos ser capaces de simular la evolución de un brote en periodos de días, semanas, meses y años para poder visualizar el comportamiento de los datos con la aplicación del modelo SEIRD.

Los datos que serán analizados tienen algunas características que nos brindan información relevante para poder aplicar el modelo: por ejemplo el número de casos confirmados que pertenecen al compartimiento de Infecciosos, la población total de una región que es considerada como la población susceptible y el número de muertes confirmadas debido a la Influenza, que pertenece al compartimiento de los muertos.

4.2. Diseño del modelo

El modelo matemático propuesto e implementado computacionalmente en este trabajo que ha sido denominado SEIRD (Susceptibles, Exposed, Infectious, Recovered, Dead), para estudiar y simular la propagación de un brote de Influenza es un modelo compartimental ya que la población se divide en diferentes clases o compartimentos, a saber: población de individuos susceptibles (aquellos individuos que son sanos y que, consecuentemente no se han infectado pero pueden hacerlo en un futuro), población de individuos infectados (aquellos individuos que se han contagiado y que, a su vez, se pueden dividir en dos subclases: expuestos -el virus se encuentra en estado latente a la espera de activarse de manera que el individuo no es capaz de transmitirlo- e infecciosos -el virus se ha activado y consecuentemente inicia la infección en el huésped portador y éste es capaz de contagiarlo-), población de individuos recuperados (individuos infecciosos que se han recuperado satisfactoriamente de la enfermedad) e individuos muertos (individuos que han fallecido como consecuencia directa de la infección y no por otras causas).

Supondremos que la duración de la epidemia no se prolonga durante un periodo de tiempo excesivo con lo que no tendremos en cuenta la dinámica poblacional (esto es, no consideraremos ni nacimientos ni muertes por otras causas ajenas a la infección ya que son poco significativas en la duración del brote) además, dado que las epidemias causadas por la Influenza pueden venir definidas por distintas cepas del virus, todo individuo recuperado adquiere cierta inmunidad a la cepa del virus que le infectó. Consecuentemente en nuestro modelo no consideramos el proceso de reinfección.

Obsérvese, en este sentido, que si quisiéramos simular diferentes oleadas de la infección (de naturaleza interanual) deberíamos tener en cuenta tanto la dinámica poblacional como la inmunidad parcial de los recuperados.

A continuación se presenta un esquema en la figura 4.1 del modelo propuesto SEIRD.

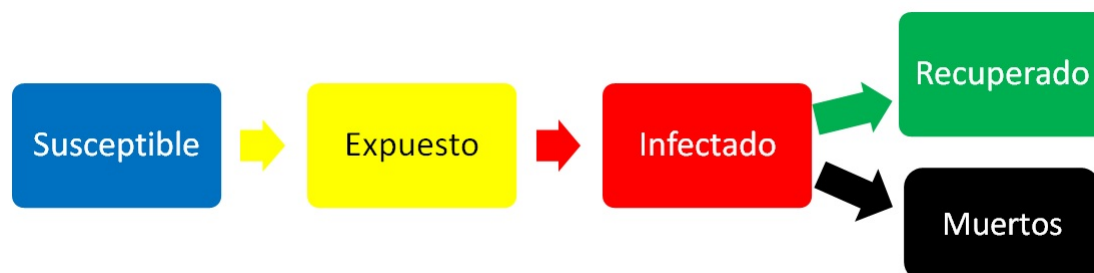


Figura 4.1: Diagrama de flujo de la dinámica del modelo.

4.2.1. Descripción de las ecuaciones que rigen la dinámica del modelo SEIRD.

Como hemos comentado anteriormente, el modelo matemático diseñado es un modelo compartimental SEIRD en el que la población se divide en cuatro clases o compartimentos: susceptibles, expuestos, infecciosos, recuperados y muertos.

Supondremos que la población se mantiene constante a lo largo del tiempo, esto es:

$$N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t) + D(t), \quad (4.1)$$

donde N es el número total de individuos de la población, $S(t)$ es el número de individuos susceptibles en el instante de tiempo t , $E(t)$ es el número de individuos expuestos en el instante de tiempo t , $I(t)$ es el número de individuos infecciosos en el instante de tiempo t , $R(t)$ es el número de individuos recuperados en el instante de tiempo t y $D(t)$ es el número de individuos muertos en el instante de tiempo t .

La dinámica de este modelo viene regida por el siguiente sistema de ecuaciones en diferencias:

$$S(t+1) = S(t) - a \cdot S(t) \cdot I(t), \quad (4.2)$$

$$E(t+1) = E(t) + a \cdot S(t) \cdot I(t) - \gamma \cdot E(t), \quad (4.3)$$

$$I(t+1) = I(t) + \gamma \cdot E(t) - b \cdot I(t), \quad (4.4)$$

$$R(t+1) = R(t) + (1 - \mu) \cdot b \cdot I(t), \quad (4.5)$$

$$D(t+1) = D(t) + \mu \cdot b \cdot I(t). \quad (4.6)$$

Obsérvese que este sistema se puede escribir también de la siguiente manera:

$$\Delta(S(t)) = -a \cdot S(t) \cdot I(t), \quad (4.7)$$

$$\Delta(E(t)) = a \cdot S(t) \cdot I(t) - \gamma \cdot E(t), \quad (4.8)$$

$$\Delta(I(t)) = \gamma \cdot E(t) - b \cdot I(t), \quad (4.9)$$

$$\Delta(R(t)) = (1 - \mu) \cdot b \cdot I(t), \quad (4.10)$$

$$\Delta(D(t)) = \mu \cdot b \cdot I(t), \quad (4.11)$$

donde Δ es el operador incremento, de manera que

$\Delta(S(t)) = S(t+1) - S(t)$, $\Delta(E(t)) = E(t+1) - E(t)$, $\Delta(I(t)) = I(t+1) - I(t)$, $\Delta(R(t)) = R(t+1) - R(t)$, y $\Delta(D(t)) = D(t+1) - D(t)$.

Se describe cada parámetro de las ecuaciones:

- a es la tasa de infección (la probabilidad de que un individuo infeccioso contagie a un individuo susceptible),
- γ es el periodo de tiempo que un individuo permanece expuesto, de acuerdo a la naturaleza del agente infeccioso, en la Influenza por lo general son dos días,
- b es la tasa de recuperación, (la probabilidad de que un individuo infectado se recupere) y
- μ la tasa de mortalidad (la probabilidad de que un individuo infectado, muera a causa de la enfermedad).

La ecuación (4.7) nos indica que el número de individuos susceptibles en un instante de tiempo $t + 1$ es igual a la diferencia entre el número de individuos susceptibles que existían en el instante de tiempo inmediatamente anterior t y los individuos susceptibles que se han infectado durante dicho instante de tiempo: $a \cdot S(t) \cdot I(t)$ (incidencia).

La ecuación (4.8) refleja que la variación del número de individuos expuestos es igual a la diferencia entre los nuevos individuos infectados (la incidencia: $a \cdot S(t) \cdot I(t)$) y aquellos individuos infectados cuyo periodo de latencia ha terminado (y pasan a ser individuos infecciosos): $\gamma \cdot E(t)$.

La evolución del número de individuos infecciosos viene dada por la ecuación (4.9) de manera que su variación es la diferencia entre los individuos expuestos que han pasado a ser infecciosos, $\gamma \cdot E(t)$, y los individuos infecciosos que se han recuperado, $b \cdot I(t)$, o que han muerto a causa de la infección, $\mu \cdot b \cdot I(t)$.

En la ecuación (4.10) se refleja la variación del número de individuos recuperados, que es igual al número de individuos infecciosos que se han recuperado satisfactoriamente: $(1 - \mu) \cdot b \cdot I(t)$.

Finalmente, en la ecuación (4.11) se muestra que la variación temporal del número de individuos muertos a causa de la infección, que viene definida por la expresión: $\mu \cdot b \cdot I(t)$.

4.2.2. Puntos de equilibrio

Los puntos de equilibrio se refieren al instante en el tiempo en el que las poblaciones se estabilizan, es decir ya no existen variaciones y se denotan por $(S^*, E^*, I^*, R^*, D^*)$. Vienen definidos por los valores de las variables $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $R(t)$ y $D(t)$ cuando éstas ya no varían, sino que se mantienen estables en el tiempo (es decir, cuando $\Delta(S(t)) = 0$, $\Delta(E(t)) = 0$, $\Delta(I(t)) = 0$, $\Delta(R(t)) = 0$ y $\Delta(D(t)) = 0$). Consecuentemente, los puntos de equilibrio son las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones no lineales:

$$0 = -a \cdot S^* \cdot I^*, \quad (4.12)$$

$$0 = a \cdot S^* \cdot I^* - \gamma \cdot E^*, \quad (4.13)$$

$$0 = \gamma \cdot E^* - b \cdot I^*, \quad (4.14)$$

$$0 = (1 - \mu) \cdot b \cdot I^*, \quad (4.15)$$

$$0 = \mu \cdot b \cdot I^*. \quad (4.16)$$

Un sencillo cálculo nos muestra que este sistema tiene una única solución:

$$S^* = S(\infty), E^* = 0, I^* = 0, R^* = R(\infty), D^* = N - S^* - R^*, \quad (4.17)$$

donde $S(\infty)$ y $R(\infty)$ es el número final de individuos susceptibles y recuperados, respectivamente.

4.2.3. Determinación del número reproductivo básico

Como se comentó en el capítulo 2, el número reproductivo básico es un parámetro fundamental aplicado en epidemiología puesto que determina si un brote infeccioso ter-

minará en epidemia o no, en el cual para su determinación se integran ciertos coeficientes presentes en el proceso de infección. Este parámetro se debe considerar siempre al inicio de un periodo de infección pues es determinante.

De manera resumida podemos decir que se define como el número esperado de nuevas infecciones de un individuo infectado en una población totalmente susceptible a lo largo de toda la duración del periodo infeccioso. Para los modelos homogéneos simples como es el modelo SEIRD, podemos definirlo como:

$$R_0 = (\text{Número de Susceptibles}) \cdot (\text{Probabilidad de transmisión por contacto}) / (\text{Tasa de recuperación})$$

Para determinar el número reproductivo básico utilizaremos el método NG (*Next Generation method*) teniendo en cuenta que en nuestro caso existen dos compartimentos con individuos infectados: la clase de los individuos expuestos y la clase de los individuos infecciosos.

De manera tal que aplicando el método nos queda que:

$$R_0 = \frac{a \cdot S(\infty)}{b}. \quad (4.18)$$

4.2.4. Descripción del comportamiento de las soluciones de las ecuaciones del modelo SEIRD

En este apartado haremos un análisis de las soluciones de las ecuaciones del modelo que nos ayuda a entender la dinámica del comportamiento de cada clase del modelo a través del tiempo.

Supongamos que $S(0) + E(0) + I(0) = N$ (esto es, estamos considerando que inicialmente no hay individuos recuperados o muertos). Entonces:

- El número de individuos susceptibles decrece con el tiempo de manera que $S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t)$ es la única solución de la ecuación

$$N - S(\infty) + \frac{b}{a} \ln \left(\frac{S(\infty)}{S(0)} \right) = 0, \quad (4.19)$$

en el intervalo $(0, \frac{b}{a})$. Esto debido a que los individuos pasan de estar susceptibles al estado de expuestos y al de infeccioso a través del tiempo. Generando así que la población Susceptible decremente.

- El número de individuos recuperados crece paulatinamente de manera que

$$0 \leq R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = \frac{(\mu - 1)b}{a} \ln \left(\frac{S(\infty)}{S(0)} \right) \leq N. \quad (4.20)$$

- El número de individuos muertos crece con el tiempo obteniéndose que:

$$0 \leq D(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} D(t) = -\frac{\mu b}{a} \ln \left(\frac{S(\infty)}{S(0)} \right) \leq N. \quad (4.21)$$

Debido al proceso típico de infección en la Influenza, los individuos que han sido infectados pasarán ya sea a estar recuperados o muertos después de un periodo considerable (siete días aproximadamente).

- El número de individuos infectados satisface la siguiente ecuación

$$E(t) + I(t) = \frac{b}{a} \ln \left(\frac{S(t)}{S(0)} \right) - S(t) + N, \quad (4.22)$$

de manera que:

- (1) Si $R_0 \leq 1$ tanto el número de individuos expuestos como el número de individuos infecciosos decrecen hasta desaparecer:

$$E(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} E(t) = 0, \quad (4.23)$$

$$I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0. \quad (4.24)$$

- (2) Si $R_0 > 1$ se cumple que el número de individuos infectados (expuestos e infecciosos) crece inicialmente hasta el siguiente valor máximo:

$$E_{max} + I_{max} = N - \frac{b}{a} - \frac{b}{a} \ln \left(\frac{aS(0)}{b} \right), \quad (4.25)$$

para posteriormente disminuir hasta que desaparecen:

$$E(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} E(t) = 0, \quad (4.26)$$

$$I(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 0. \quad (4.27)$$

Se verifica además que dicho valor máximo para el número de individuos infectados se alcanza cuando $S(t) = \frac{b}{a}$.

4.2.5. La fuerza de infección

Como hemos comentado anteriormente la incidencia es el número de nuevos individuos infectados que aparecen por unidad de tiempo. Matemáticamente ésta se describe como $\lambda \cdot S(t)$, siendo λ la denominada *fuerza de infección*. Para simular la propagación de un agente infeccioso es muy importante determinar de manera correcta λ ; dicha determinación puede ser realizada de diferentes maneras teniendo en cuenta las distintas elecciones que podemos realizar a la hora de estimar el número de contactos de cada individuo con el resto de la población.

La propagación de un agente infeccioso se produce mediante contactos adecuados y efectivos (contactos infecciosos) entre el individuo susceptible y el infeccioso. Recordemos que un contacto se dice que es adecuado cuando el mismo puede conducir a la transmisión del agente infeccioso; asimismo, un contacto adecuado es efectivo (contacto infeccioso) cuando ha dado lugar a un contagio efectivo.

Se denomina *coeficiente de contacto* k al número de contactos adecuados que tiene un individuo con el resto de individuos de la población por unidad de tiempo. Usualmente el coeficiente de contacto depende del número de individuos de la población N ; consecuentemente $k = k(N)$. Si q es la probabilidad de que un contacto adecuado acabe en contagio (es decir, la probabilidad de que un contacto adecuado sea un contacto efectivo), entonces $q \cdot k(N)$ representa el número de contactos efectivos de cada individuo con el resto de la población por unidad de tiempo.

Teniendo en cuenta todo lo comentado anteriormente, la fuerza de infección se define como sigue:

$$\lambda = q \cdot \frac{k(N)}{N} \cdot I(t). \quad (4.28)$$

Obsérvese que es un coeficiente que no se mantiene constante a lo largo de la duración de la epidemia sino que depende del tiempo (es directamente proporcional al número de individuos infecciosos que existen en cada instante de tiempo). El significado “epidemiológico” de este coeficiente es el siguiente: dado que el término $\frac{k(N)}{N}$ es la media del número de contactos adecuados de cada individuo susceptible con cada individuo de la población por unidad de tiempo, entonces $q \cdot \frac{k(N)}{N}$ es la media de contactos efectivos de cada individuo susceptible con cada individuo de la población por unidad de tiempo; consecuentemente $\lambda = q \cdot \frac{k(N)}{N} \cdot I(t)$ es la media de contactos efectivos de cada individuo susceptible con todos los individuos infecciosos por unidad de tiempo.

Denominamos tasa de contagio (o tasa de transmisión) al coeficiente:

$$a = q \cdot \frac{k(N)}{N}. \quad (4.29)$$

Como hemos comentado previamente, el grado de verosimilitud de las simulaciones obtenidas con el modelo matemático depende fuertemente de la elección de la tasa de contagio y, más concretamente, del coeficiente de contacto $k(N)$. En este sentido podemos considerar diferentes expresiones para $k(N)$, entre las que cabe destacar las dos siguientes:

- Coeficiente de contacto *bilineal*: $k(N) = \alpha \cdot N$, donde α representa la media de contactos entre dos individuos de la población por unidad de tiempo. Este da lugar a la denominada *incidencia bilineal* o *acción de masas*.
- Coeficiente de contacto *estándar*: $k(N) = \delta$, donde δ representa la media de contactos de un individuo con el resto de la población por unidad de tiempo. Se obtiene así la *incidencia estándar*.

En el trabajo que aquí se presenta se utilizará la incidencia bilineal, con lo que:

$$\lambda \cdot S(t) = a \cdot S(t) \cdot I(t), \quad a = q \cdot \alpha. \quad (4.30)$$

4.2.6. Tasa de infección γ y tasa de recuperación b

El periodo de latencia (cuya duración denotaremos por T_L) es el periodo de tiempo comprendido entre el momento del contacto efectivo que acaba en contagio y el momento en el que los síntomas de la enfermedad aparecen por primera vez.

La duración del periodo infeccioso T_I (periodo de tiempo durante el cual el individuo infectado presenta síntomas y es capaz de transmitir la enfermedad). Así pues

$$b = \frac{1}{T_I}. \quad (4.31)$$

En el caso particular de la Influenza, se estima que el periodo de latencia tiene una duración entre 1 y 2 días ($1 \leq T_L \leq 2$), mientras que el periodo infeccioso se puede alargar durante 5 o 7 días ($5 \leq T_I \leq 7$). Consecuentemente, tenemos la siguiente tabla para los posibles valores de la tasa de infecciosidad y de la tasa de recuperación:

Unidad de tiempo	Tasa de infecciosidad γ	Tasa de recuperación b
Hora	$0,020833 \leq \gamma \leq 0,041167$	$0,005952 \leq b \leq 0,008333$
Día	$0,5 \leq \gamma \leq 1$	$0,142857 \leq b \leq 0,2$
Semana	$3,5 \leq \gamma \leq 7$	$0,008333 \leq b \leq 1$

Cuadro 4.1: Rango de valores de las tasas de infecciosidad y de recuperación en función de la unidad de tiempo considerada.

4.3. Modelo con vacunación

El modelo propuesto se puede complementar añadiendo el proceso de vacunación. La duración de dicho proceso es el denominado *periodo de vacunación* T_v , de manera que se inicia habitualmente antes del comienzo estimado de la temporada estacional de Influenza (es decir, antes de que aparezcan los primeros infectados en un número significativo).

Las campañas de vacunación no se realizan de una manera indiscriminada sino que se centran fundamentalmente en una fracción ω de la población susceptible formada por aquellos colectivos de alto riesgo (personas mayores, niños, adultos con patologías de base, personal sanitario, personas que por su actividad laboral están en contacto con muchos individuos, etc.) La mayor parte de los individuos vacunados se encontrarán protegidos contra el virus y consecuentemente serán inmunes al mismo. No obstante, hay que tener en cuenta que las vacunas no son eficaces al 100 %, con lo que existirá un número determinado de individuos vacunados que seguirán siendo susceptibles al contagio del virus. En este sentido se considerará en el modelo un nuevo parámetro e ($0 \leq e \leq 1$), que será la *efectividad de la vacuna*.

Supongamos que el proceso de vacunación se inicia t_v unidades temporales antes de que comience la epidemia. Entonces en el instante inicial de la epidemia (es decir, cuando $t = 0$) se habrán vacunado $\frac{t_v}{T_v} \cdot \omega \cdot s_0$ individuos susceptibles de riesgo, de los cuales habrán quedado inmunes $\frac{t_v}{T_v} \cdot \omega \cdot e \cdot s_0$ individuos (obsérvese que estamos suponiendo que el proceso de vacunación se realiza de manera homogénea, de tal forma que en cada unidad de tiempo se procede a vacunar a $\frac{1}{T_v} \cdot \omega \cdot s_0$ individuos susceptibles de riesgo, de los cuales quedarán inmunes $\frac{1}{T_v} \cdot \omega \cdot e \cdot s_0$).

Así se tendrá que

$$S(0) = s_0 - \frac{t_v}{T_v} \cdot \omega \cdot e \cdot s_0, \quad (4.32)$$

$$R(0) = r_0 + \frac{t_v}{T_v} \cdot \omega \cdot e \cdot s_0, \quad (4.33)$$

y, por lo tanto, quedarán $\left(1 - \frac{t_v}{T_v}\right) \cdot \omega \cdot s_0$ individuos susceptibles en riesgo por vacunarse una vez que comience la epidemia. Consecuentemente las ecuaciones del modelo en este caso (el proceso de vacunación comienza con anterioridad a la epidemia) serán las siguientes:

$$\Delta(S(t)) = -a \cdot S(t) \cdot I(t) - v \cdot S(t), \quad (4.34)$$

$$\Delta(E(t)) = a \cdot S(t) \cdot I(t) - \gamma \cdot E(t), \quad (4.35)$$

$$\Delta(I(t)) = \gamma \cdot E(t) - b \cdot I(t), \quad (4.36)$$

$$\Delta(R(t)) = (1 - \mu) \cdot b \cdot I(t) + v \cdot S(t), \quad (4.37)$$

$$\Delta(D(t)) = \mu \cdot b \cdot I(t), \quad (4.38)$$

con

$$v = \begin{cases} \frac{1}{T_v - t_v} \left(1 - \frac{t_v}{T_v}\right) \cdot \omega \cdot e, & \text{si } t \leq T_v - t_v \\ 0, & \text{si } t > T_v - t_v \end{cases} \quad (4.39)$$

donde

$$S(0) = s_0 - \frac{t_v}{T_v} \cdot \omega \cdot e \cdot S(0), \quad (4.40)$$

$$E(0) = e_0, \quad (4.41)$$

$$I(0) = i_0, \quad (4.42)$$

$$R(0) = r_0 + \frac{t_v}{T_v} \cdot \omega \cdot e \cdot s(0), \quad (4.43)$$

$$D(0) = d_0, \quad (4.44)$$

tal que $N = s_0 + e_0 + i_0 + r_0 + d_0$.

Si, por el contrario, el proceso de vacunación comienza t_v unidades temporales con posterioridad al inicio la epidemia, entonces no existirán vacunados (y consecuentemente inmunes por vacunación) en el instante inicial de la epidemia y éstos sólo aparecerán a partir de $t \geq t_v$ y dicha vacunación se prolongará hasta el instante $t = t_v + T_v$. Consecuentemente las ecuaciones que rigen la dinámica del modelo en este caso serán las siguientes:

$$\Delta(S(t)) = -a \cdot S(t) \cdot I(t) - v \cdot S(t), \quad (4.45)$$

$$\Delta(E(t)) = a \cdot S(t) \cdot I(t) - \gamma \cdot E(t), \quad (4.46)$$

$$\Delta(I(t)) = \gamma \cdot E(t) - b \cdot I(t), \quad (4.47)$$

$$\Delta(R(t)) = (1 - \mu) \cdot b \cdot I(t) + v \cdot S(t), \quad (4.48)$$

$$\Delta(D(t)) = \mu \cdot b \cdot I(t), \quad (4.49)$$

con

$$v = \begin{cases} 0, & \text{si } 0 \leq t < t_v \\ \frac{1}{T_v} \cdot \omega \cdot e, & \text{si } t_v \leq t \leq t_v + T_v \\ 0, & \text{si } t > t_v + T_v \end{cases} \quad (4.50)$$

donde

$$S(0) = s_0, \quad (4.51)$$

$$E(0) = e_0, \quad (4.52)$$

$$I(0) = i_0, \quad (4.53)$$

$$R(0) = r_0, \quad (4.54)$$

$$D(0) = d_0, \quad (4.55)$$

tal que $N = s_0 + e_0 + i_0 + r_0 + d_0$.

Capítulo 5

Implementación computacional del modelo SEIRD.

En este capítulo se hace una descripción referente a la implementación computacional del modelo matemático propuesto: SEIRD, así como el desarrollo y diseño de la herramienta de simulación “SEIRD Simulator” esto viene comprendido por la descripción general del código, del lenguaje de programación utilizado, pruebas, simulaciones de diferentes escenarios, algunos resultados de dichas simulaciones y dificultades que se presentaron en la construcción de dicha herramienta.

5.1. Características de la herramienta computacional

SEIRD simulator es una herramienta computacional que ha sido creada con el objetivo de llevar a cabo simulaciones de un brote de Influenza presentado en diferentes posibles escenarios, como resultado se obtiene si dicho brote tenderá a ser epidemia o no, esto mediante la aplicación e implementación del modelo matemático SEIRD que se ha propuesto. De acuerdo a estos resultados los cuales permiten tener un mejor control en la vigilancia epidemiológica puesto que de acuerdo a los resultados arrojados se pueden tomar decisiones sobre las medidas a considerar.

SEIRD Simulator es construido bajo el lenguaje de programación Python, debido a que este lenguaje ofrece diversas ventajas en el desarrollo de aplicaciones por mencionar algunas: simplicidad, versatilidad y rapidez en el desarrollo. Tiene una sintaxis muy limpia y entendible.

El ambiente de programación de Python cubre nuestras necesidades de desarrollo puesto que en un mismo lenguaje se ha podido integrar: la interfaz gráfica, la aplicación de las ecuaciones del modelo SEIRD y la graficación de los resultados de las simulaciones. El lenguaje de programación es simple pero poderoso, puesto que se puede crear una aplicación tanto para escritorio, como web o móvil y así poder crear aplicaciones multiplataforma esto nos permite poder utilizar nuestra aplicación en cualquier sistema operativo.

Las ventajas que presenta la herramienta desarrollada es que es versátil y flexible ya que el usuario tiene la libertad de establecer los parámetros que desee simular con la

opción de poder visualizarlo mediante gráficos que muestran el progreso del brote de la Influenza a través del tiempo que se ha establecido inicialmente. Esto es importante ya que el usuario es quién puede establecer los diferentes escenarios que quiere analizar, aunque, debemos decir que en la realidad solamente existen ciertas condiciones que se cumplen.

Una característica muy importante de SEIRD Simulator, es que es capaz de integrar en el análisis la aplicación de vacunas, este proceso es una medida de prevención que las autoridades sanitarias aplican a ciertas proporciones de población susceptible (es decir, personas más propensas a adquirir el virus), la herramienta brinda la posibilidad considerar la vacunación en la simulación de dos maneras:

1. Se aplican vacunas antes de que inicie el proceso de simulación, es decir que el usuario puede determinar si previo al periodo de inicio de un brote se aplica la vacunación y en qué instante del tiempo previo inicia, la efectividad de la vacuna, la cantidad de población a ser vacunada y cuánto tiempo dura la vacunación.
2. Se aplica la vacunación posterior al inicio de la simulación, también es el usuario quien determina el periodo total de vacunación, el instante en el que se inicia, la efectividad y la cantidad de población.

En la realidad, estos dos procesos suceden, y tienen efectos diferentes normalmente, como bien se sabe los brotes tienen una mayor incidencia de casos en temporadas de temperaturas bajas (invierno), entonces las autoridades sanitarias inician un proceso de vacunación previo a esta temporada para prevenir nuevos casos y así el impacto del virus sea menor y existan menor número de muertos. La Influenza a pesar de que está presente en la población durante todo el año, se divide en dos temporadas: alta y baja, en dónde la baja se presenta en estaciones de más altas temperaturas, y la alta en estaciones de bajas temperaturas.

Es así que la población mayormente susceptible al aplicarse una vacuna con un porcentaje de efectividad (60 %-85 %) pasan a la población de recuperados. Y alcanzan cierta inmunidad al tipo de cepa que surja. La efectividad de la vacuna contra la influenza (o su capacidad para prevenir la influenza) puede variar de una temporada a otra. La efectividad de la vacuna también puede variar según la persona a la que se le administra la vacuna. Al menos dos factores juegan un papel importante a la hora de determinar las probabilidades de protección de la vacuna contra la influenza: 1) las características de la persona a la que se le administrará la vacuna (edad y estado de salud) y 2) la similitud o “combinación” entre los virus incluidos en la vacuna y los que se diseminan en la comunidad. [9]

Por otra parte si se inicia la vacunación cuando ya han comenzado los brotes, el efecto que tiene es distinto puesto que a pesar de que hay un decremento en los casos, no es efectivo del todo y la disminución de casos es menor.

En caso de que el usuario eliga la opción de aplicar vacunas, se puede visualizar cómo será la evolución de un brote con o sin vacunación con esto se podrá hacer una comparación de resultados y así poder observar cuáles serían las consecuencias de no tomar ciertas medidas preventivas, el simulador arroja los resultados con y sin vacunación.

Esta característica es muy importante ya que a pesar de que existen otros simuladores, no toman en cuenta la vacunación. Otro aspecto importante a mencionar es que tanto el modelo matemático SEIRD como la aplicación puede ser utilizada no sólo para la Influenza, sino que puede aplicar cualquier enfermedad que esté regida bajo condiciones similares, donde existan una dinámica de la propagación donde haya los compartimientos descritos.

Uno de los objetivos que se pretenden al desarrollar dicha herramienta es proporcionar al usuario la posibilidad de aplicar modelos epidemiológicos de manera sencilla y que obtenga los resultados más cercanos a la realidad mediante las simulaciones así como brindar la posibilidad de poder tomar decisiones oportunas ante un brote inicial de algún agente infeccioso y así poder tomar las medidas pertinentes y de prevención como es la aplicación de la vacunación.

La pantalla de graficación de los resultados brinda ciertas configuraciones que pueden ser modificadas por el usuario para poder interactuar con ella. Por ejemplo, al visualizar la gráfica podemos hacer zoom en la parte que queramos detallar de la gráfica así poder analizar solo una parte, podemos configurar el tamaño de nuestros ejes, si queremos hacerlos más largos o cortos, podemos saber el valor de un punto en cada eje (x e y) con solo pasar el cursor encima de algún punto, y finalmente podemos guardar el resultado de las simulaciones en nuestro ordenador o en cualquier dispositivo, en distintos formatos desde imagen hasta archivo pdf para su posterior análisis.

El menú tanto la interfaz gráfica podemos verlos en la figura 5.1 y 5.2.

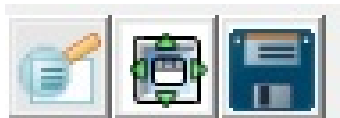


Figura 5.1: Menú de control de gráfica.

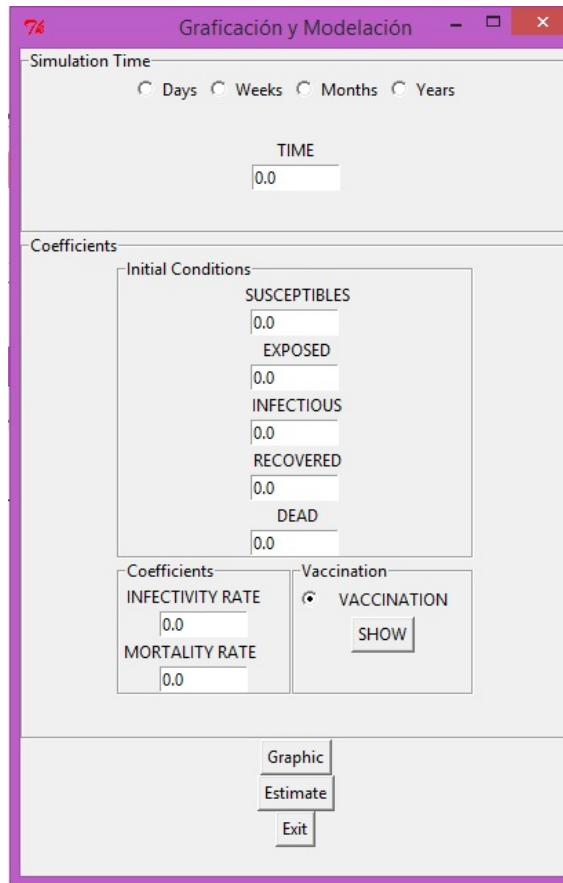


Figura 5.2: Pantalla de inicio del simulador donde el usuario determina las condiciones iniciales.

Es importante mencionar que por lo general en el inicio de un brote, no existen individuos expuestos, recuperados ni muertos. Una vez introducidos dichas condiciones se procede a elegir la opción de graficación en la cual se visualiza el resultado así como las estimaciones numéricas que son el resultado de la aplicación de las ecuaciones del modelo SEIRD.

5.2. Arquitectura de la aplicación computacional

El software SEIRD Simulator está compuesto de cuatro modulos, que se pueden visualizar con la siguiente figura 5.3.



Figura 5.3: Módulos en los que está basado del sistema.

A continuación se describe el funcionamiento de cada uno de ellos dentro de la herramienta computacional.

- Ingreso de las condiciones iniciales.

El primer modulo es el del ingreso de las condiciones iniciales del modelo, esto es: la elección de la unidad de tiempo a simular, que pueden ser cuatro opciones: días, semanas, meses o años, una vez que se ha elegido la unidad de tiempo, el usuario debe delimitar el periodo de tiempo a simular en función a la unidad antes elegida. Posteriormente se introducen los valores de las poblaciones iniciales de cada compartimiento es decir: la población de Susceptibles, Expuestos, Infecciosos, Recuperados y Muertos. Se debe ingresar los coeficientes de infecciosidad y mortalidad.

Una característica importante del modelo SEIRD es que considera la vacunación, la cual sabemos es una medida preventiva, por lo cual se proporciona al usuario la flexibilidad de introducir la vacunación o no dentro de la simulación. Con la agregación de la vacunación a la simulación se puede hacer una comparación de ambos escenarios, cómo es la evolución de un brote de Influenza cuando no existe la vacunación y cómo es cuando sí se aplica.

En caso de que el usuario desee considerar el proceso de vacunación, entonces se deben introducir otros parámetros como: el periodo de vacunación; esto es la duración de la vacunación, la población que será vacunada; considerando que no se vacuna el 100 % de la población y la efectividad total de la vacuna, la cual no es del 100 %, con estos parámetros se puede determinar el coeficiente de vacunación que es considerado en el siguiente modulo de aplicación de las ecuaciones.

Para mostrar el funcionamiento de la herramienta vamos a utilizar un pequeño ejemplo 1 en donde se ingresarán las siguientes condiciones iniciales sin considerar la vacunación:

- Unidad de tiempo de simulación: días
- Periodo de simulación: 150 días

Condiciones iniciales:

- Población de Susceptibles: 1000
- Expuestos: 0
- Infecciosos: 1
- Recuperados: 0
- Muertos: 0

Coeficientes:

- Tasa de infección: 0.0003
- Tasa de mortalidad: 0.001

Este primer modulo podemos observarlo en ejecución en la figura 5.4.

The screenshot shows a software window titled 'Graficación y Modelación'. It contains several input fields and buttons for configuring a simulation. The 'Simulation Time' section has radio buttons for 'Days' (selected), 'Weeks', 'Months', and 'Years', and a 'TIME' input field set to '150'. The 'Coefficients' section includes an 'Initial Conditions' box with input fields for 'SUSCEPTIBLES' (1000), 'EXPOSED' (0.0), 'INFECTIOUS' (1), 'RECOVERED' (0.0), and 'DEAD' (0.0). Below this, there are 'Coefficients' for 'INFECTIVITY RATE' (0.0003) and 'MORTALITY RATE' (0.001). A 'Vaccination' section has a 'VACCINATION' radio button (selected) and a 'SHOW' button. At the bottom, there are three buttons: 'Graphic', 'Estimate', and 'Exit'.

Figura 5.4: Ejemplo del Ingreso de condiciones iniciales

- Cálculos y aplicación de ecuaciones.

Una vez ingresadas las condiciones iniciales, se aplican las ecuaciones del modelo SEIRD (explicadas anteriormente en la sección tres), este modulo depende del anterior para poder ser ejecutado, ya que es necesario ingresar las variables (condiciones) iniciales del modelo para poder aplicar las ecuaciones que lo rigen. Este proceso lo ejecuta el software, es decir es aplicado en el código.

- Resultados y graficación.

El modulo de resultados (Estimaciones) y el modulo de graficación pueden ser ejecutados indistintamente ya que ambos dependen de los cálculos de las ecuaciones, simplemente cambia la forma de arrojar el resultado por una parte en el de estimaciones se muestran los resultados de manera numérica, y por otra por otra parte se muestran los resultados gráficamente, en donde se muestra la evolución de cada compartimiento a través del tiempo. Una característica importante que tiene la herramienta es que permite visualizar las gráficas de cada uno de los compartimentos individualmente y otra de manera general, como se muestra en las siguientes figuras.

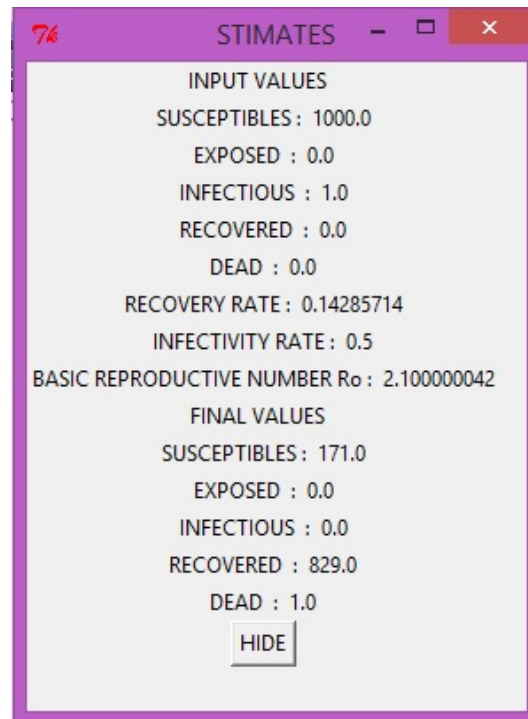


Figura 5.5: Resultados de la estimación numérica del ejemplo 1

En la figura 5.5 podemos observar los resultados reflejados en una gráfica de comportamiento, del ejemplo 1. Al analizar los resultados podemos observar y destacar lo siguiente:

1. La población de susceptibles tiende a disminuir conforme pasa el tiempo ya que los individuos van pasando a la población infectada por la fuerza de la infección.

2. El comportamiento y la tendencia de la población de Expuestos como de Infecciosos es un tanto similar ya que van incrementando hasta llegar a un punto máximo donde después disminuyen para estabilizarse en el tiempo. La curva de expansión puede variar dependiendo a la tasa de infección de la Influenza.
3. La población de Recuperados tiende a incrementar conforme pasa el tiempo ya que al seguir un proceso típico de infección y al estabilizarse la enfermedad, la población de infecciosos, comienza a pasar a la población de Recuperados de acuerdo a la tasa de recuperación b .
4. El comportamiento de la población de Fallecidos depende de la tasa de mortalidad μ , en este ejemplo era baja y no hubo mucha población que falleciera a causa de la enfermedad.

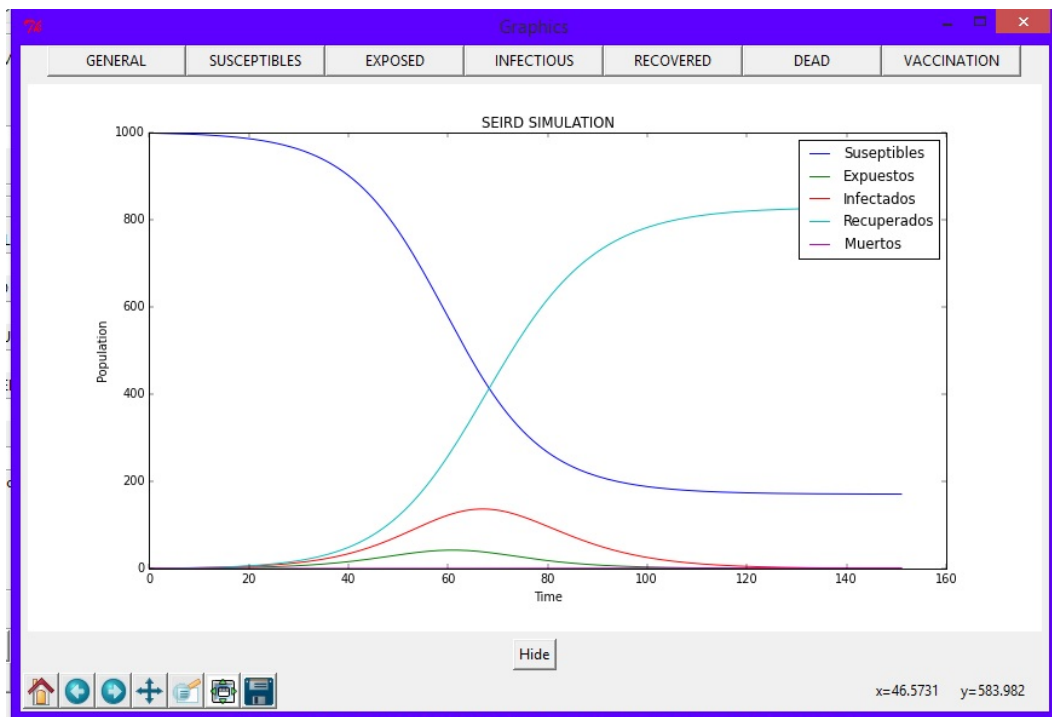


Figura 5.6: Graficación de los resultados

En las siguientes figuras se muestran las gráficas de comportamiento individuales de cada población.

Podemos observar que la población de los Susceptibles tiende a disminuir con el paso del tiempo y después se estabiliza ya que conforme pasa el tiempo estos individuos se van infectando.

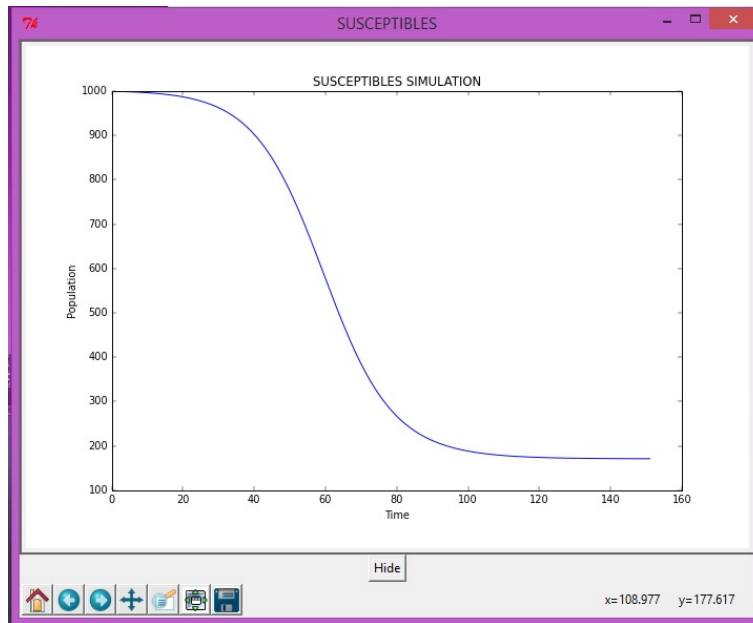


Figura 5.7: Gráfica de la evolución de la población de Susceptibles

La población de infectados tiende a aumentar conforme pasa el tiempo debido a la tasa de infección γ , llega a un umbral para después descender ya que los individuos se van recuperando o muriendo a causa de la enfermedad.

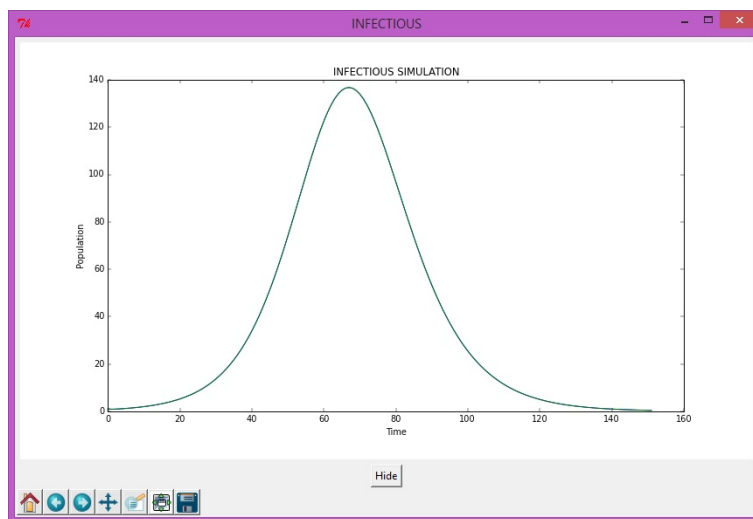


Figura 5.8: Gráfica de la evolución de la población de Infectados

La población de recuperados puede verse como un comportamiento opuesto al que tiene la población de susceptibles ya que conforme pasa el tiempo, los individuos que estaban infectados van recuperándose de acuerdo a la tasa de recuperación b y después tiende a estabilizarse hasta el próximo brote.

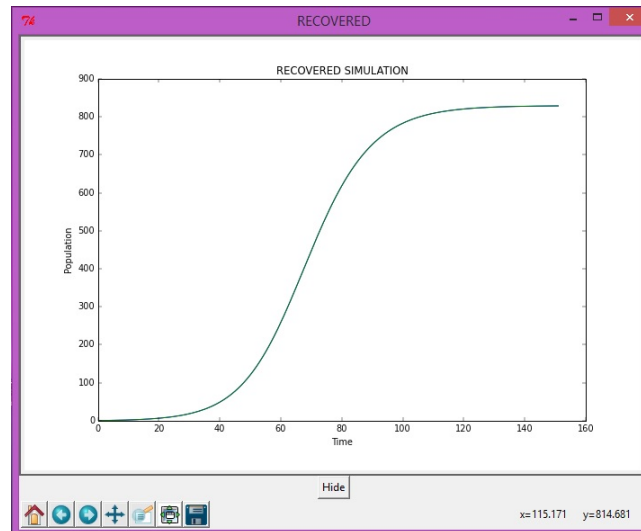


Figura 5.9: Gráfica de la evolución de la población de Recuperados

La población de fallecidos al comienzo del brote es pequeña e incrementa conforme transcurre el tiempo y dada la tasa de mortalidad μ .

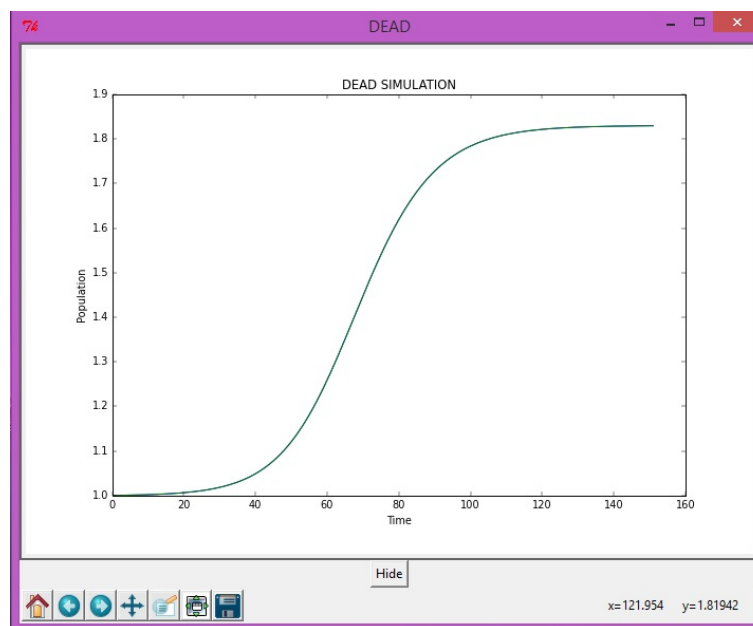


Figura 5.10: Gráfica de la evolución de la población de infectados

5.3. Diagrama de flujo de la aplicación computacional

En esta sección se muestra y se describe el diagrama de flujo que proporcionan información de los procesos internos que se llevan en el código del programa y el desarrollo de la herramienta computacional. Este es similar al diagrama de los módulos solo es visto de manera más técnica.

Hablaremos un poco de cómo se ejecuta el programa, se comienza con la declaración de las variables a utilizar en el programa, una vez que las declaramos se solicita al usuario establezca los valores que serán asociados con cada una de ellas, estas variables son las poblaciones de cada compartimiento (susceptibles, expuestos, infecciosos, recuperados y muertos), posteriormente se elige la unidad y el periodo de tiempo, las tasas de infección y de mortalidad.

El siguiente proceso es la selección de la vacunación, es decir si se considera o no en la simulación, se establecen las ecuaciones del modelo, se ejecutan y una vez teniendo esto debemos crear la interfaz gráfica en la cual sea posible visualizar las gráficas de evolución del brote. Quedando el diagrama de la siguiente manera:

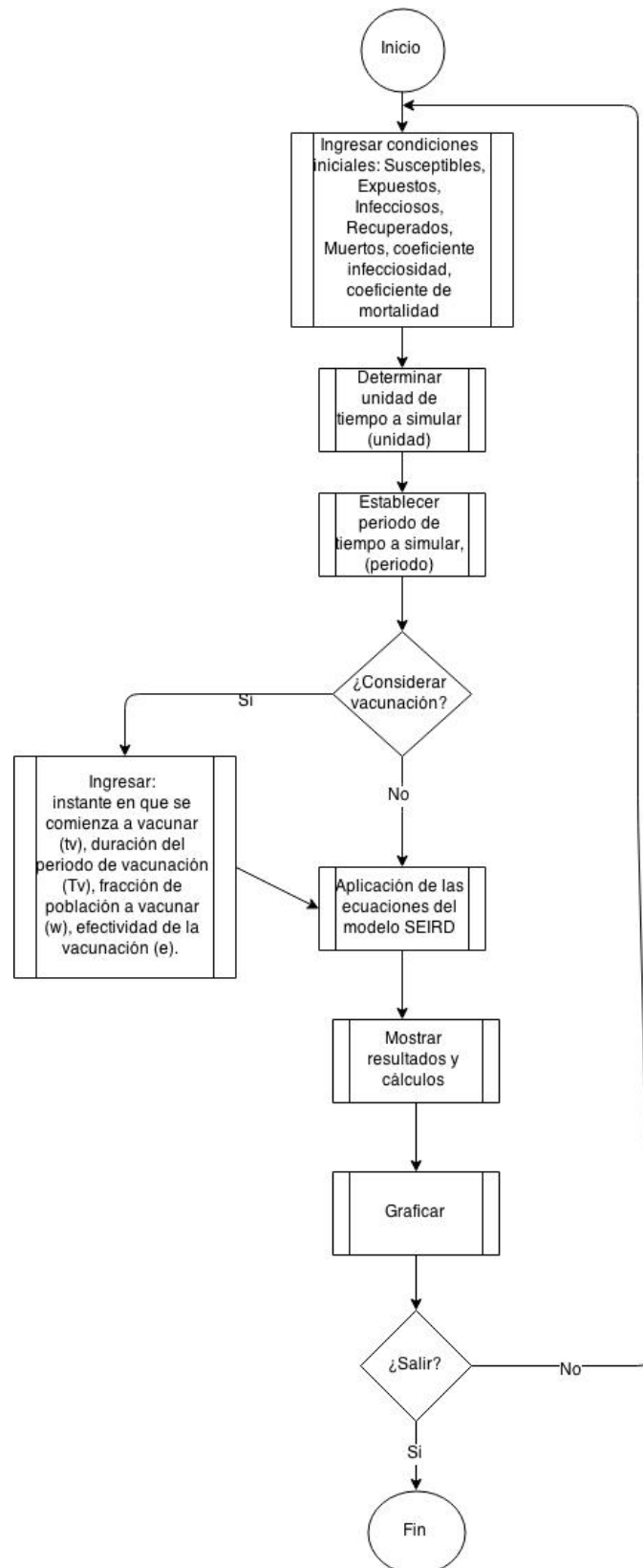


Figura 5.11: Diagrama de flujo del desarrollo de la herramienta

Capítulo 6

Resultados de simulaciones con datos de México temporada 2014

6.1. Resultados por estados con mayor incidencia

En esta sección se muestran los resultados de simulaciones con datos de Influenza de México del año 2014 de la temporada alta. Para estas pruebas se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

1. La población de cada uno de estos estados son: Distrito Federal 8,000,000 habitantes; Jalisco 7,000,000 habitantes y Edo. de México 16,000,000 de acuerdo a [10] siendo este último el estado con mayor número de habitantes en todo el país.
2. Como se puede notar, las poblaciones de cada estado son muy grandes, así que al momento de calcular el número reproductivo básico R_0 como resultado tenemos valores que rebasan los parámetros normales de la Influenza estacional, que de acuerdo a [14] es en promedio de 1.3, por lo cual se considera solamente una proporción de la población total para mejores resultados, y también por el hecho de que como se mencionó en los capítulos anteriores, existen grupos poblacionales más susceptibles (adultos mayores de 65 años, mujeres embarazadas, y niños de 6 meses a 5 años de edad) por lo que son los individuos que más corren riesgo de contagio.
3. La proporción de población considerada en las implementaciones del modelo, es de aproximadamente entre el 5 % y 10 %, a nivel estado se consideró el 10 % y a nivel país el 5 %.
4. El periodo de aparición de la influenza es de todo el año, el cual contiene aproximadamente 52-53 semanas epidemiológicas, pero para efectos de simulación se consideran 224 días que son aproximadamente 32 semanas, que se considera como temporada alta.
5. Se seleccionaron los tres estados de la república ya que son los de mayor incidencia de casos.
6. Los datos de prueba han sido obtenidos de [11]

7. En un país con una población tan grande es difícil tener el control exacto de los casos positivos a Influenza, puesto que existen comunidades que carecen de unidades médicas, así como no toda la población asiste a un chequeo médico y por ello no son contabilizados ni detectados.
8. En la etapa de análisis de los datos de casos y defunciones por Influenza en México, en los informes oficiales gubernamentales, se detectaron algunas inconsistencias en los registros semanales, ya que había ciertas diferencias en las estadísticas, por estas razones se considera solo un porcentaje poblacional.

6.1.1. Resultados D.F.

En la figura 6.1 se ingresan los datos iniciales para la simulación del D.F. con 800,000 individuos susceptibles, que es el equivalente al 10 % de la población, 19 infecciosos al inicio del brote y 3 fallecidos, de acuerdo a los datos registrados en [11]. Se considera una tasa de infección $\gamma = 0,0000005$ y tasa de mortalidad $\mu = 0,0088$ que han sido calculadas en base a los informes epidemiológicos gubernamentales.

Figura 6.1: Introducción de condiciones iniciales para D.F. 2014.

Las estimaciones numéricas son las siguientes de la figura 6.2.

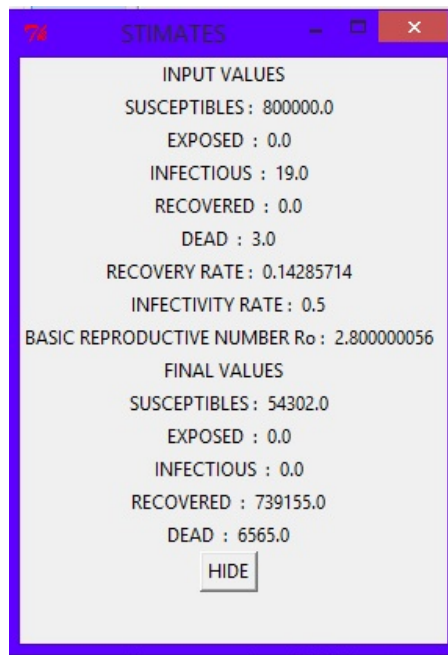


Figura 6.2: Estimaciones del D.F.

La figura 6.3 refleja las gráficas de comportamiento en un periodo de 350 días para el D.F. con un número reproductivo básico R_0 de 2.8 que a pesar de ser alto, se encuentra dentro del promedio.

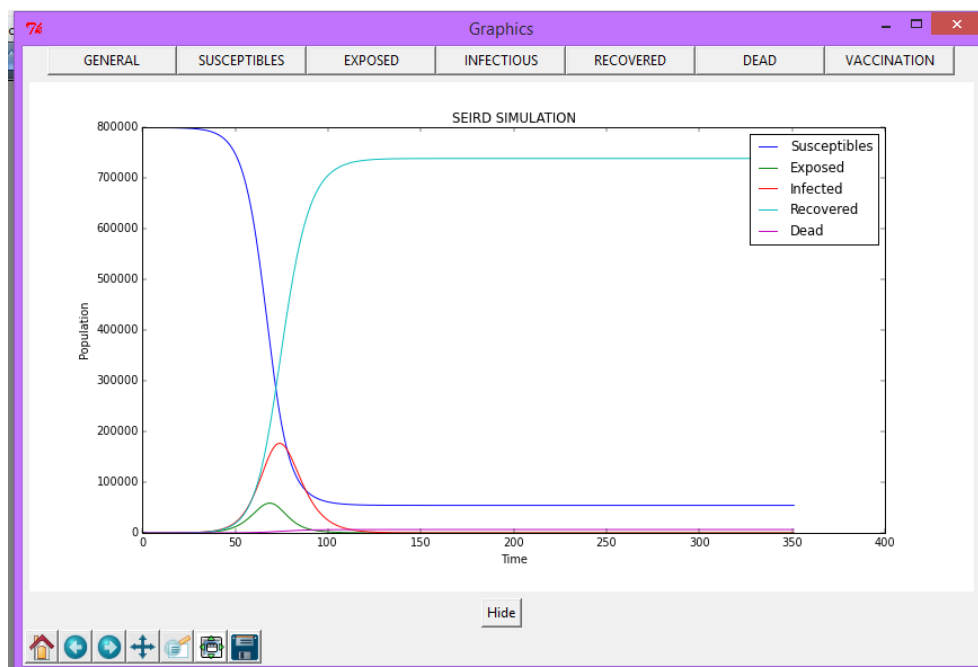


Figura 6.3: Gráfica de resultados de D.F.

En las siguientes figuras 6.4 a 6.8 se observan las gráficas de comportamiento de cada

clase. Podemos observar que los susceptibles tienden a estabilizarse al cabo de los casi 100 días.

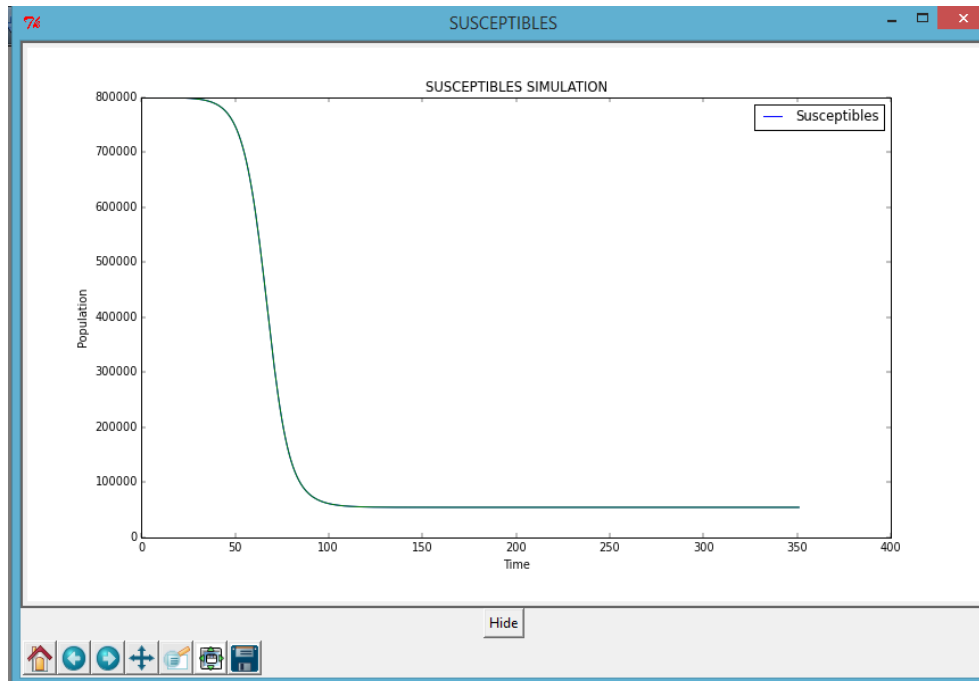


Figura 6.4: Gráfica de individuos susceptibles de D.F. 2014

Los individuos expuestos e infectados tienden a aumentar por la tasa de infección γ llegando a un punto máximo de infecciosos, y posteriormente disminuye la población ya que los individuos comienzan a recuperarse o a morir a causa de la enfermedad.

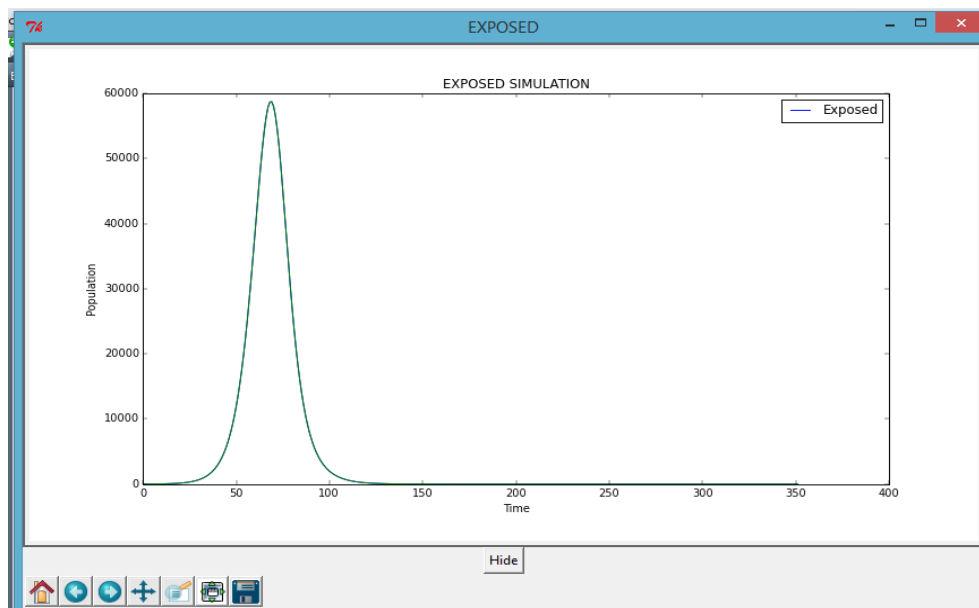


Figura 6.5: Gráfica de individuos expuestos en D.F. 2014

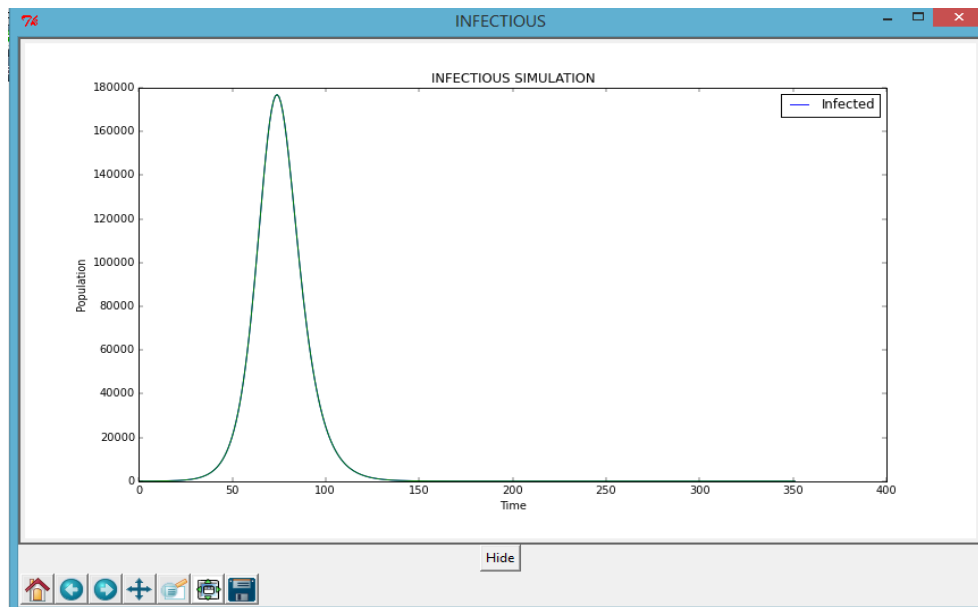


Figura 6.6: Gráfica de individuos infectados en D.F. 2014

Los individuos recuperados al comienzo del brote son pocos ya que se comienzan a infectar, y al final del brote los individuos en su mayoría se recuperan o mueren, por el proceso natural de la infección, sin intervención de la vacunación.

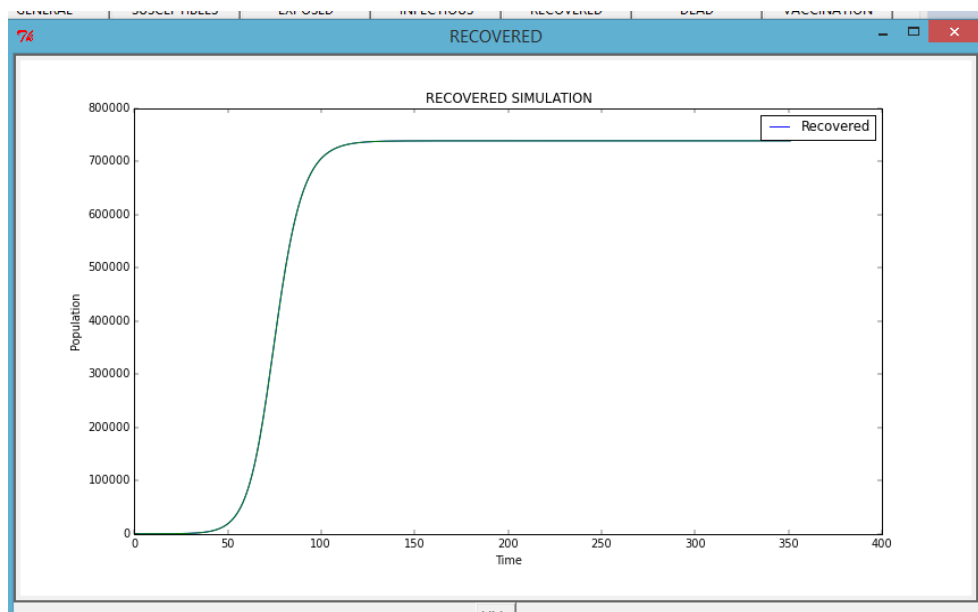


Figura 6.7: Gráfica de individuos recuperados en D.F. 2014

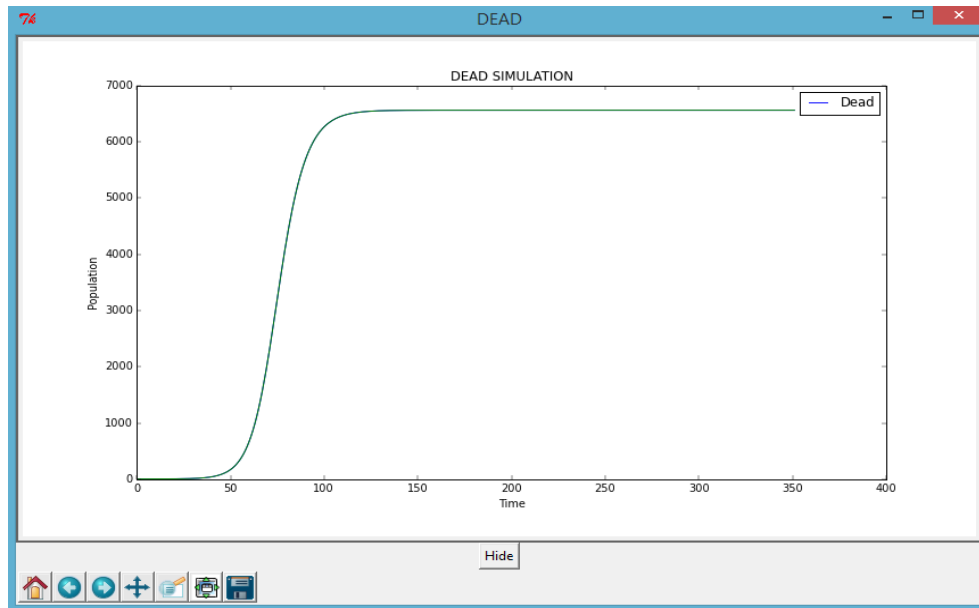


Figura 6.8: Gráfica de individuos fallecidos en D.F. 2014

6.1.2. Resultados Jalisco.

En la figura 6.9 se ingresan los datos iniciales para la simulación de Jalisco con 700,000 individuos susceptibles, 19 infecciosos al inicio del brote, 1 fallecidos. con una tasa de infección $\gamma = 0,0000005$ y tasa de mortalidad $\mu = 0,0047$

Gratificación y Modelación

Simulation Time: ☒ Days ☐ Weeks ☐ Months ☐ Years

TIME:

Coefficients

Initial Conditions

SUSCEPTIBLES	700000
EXPOSED	0.0
INFECTIOUS	19
RECOVERED	0.0
DEAD	1

Extras

INFECTIVITY RATE	0.0000005
MORTALITY RATE	0.0047

Vaccination

☒ VACCINATION

Figura 6.9: Introducción de condiciones iniciales para Jalisco 2014.

Las estimaciones numéricas son las siguientes de la figura 6.10.

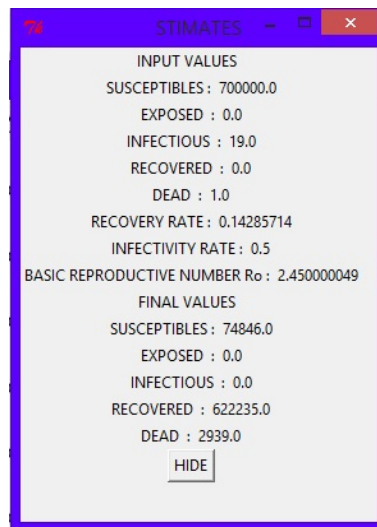


Figura 6.10: Estimaciones de Jalisco

La figura 6.11 muestra las gráficas de comportamiento en un periodo de 350 días para Jalisco.

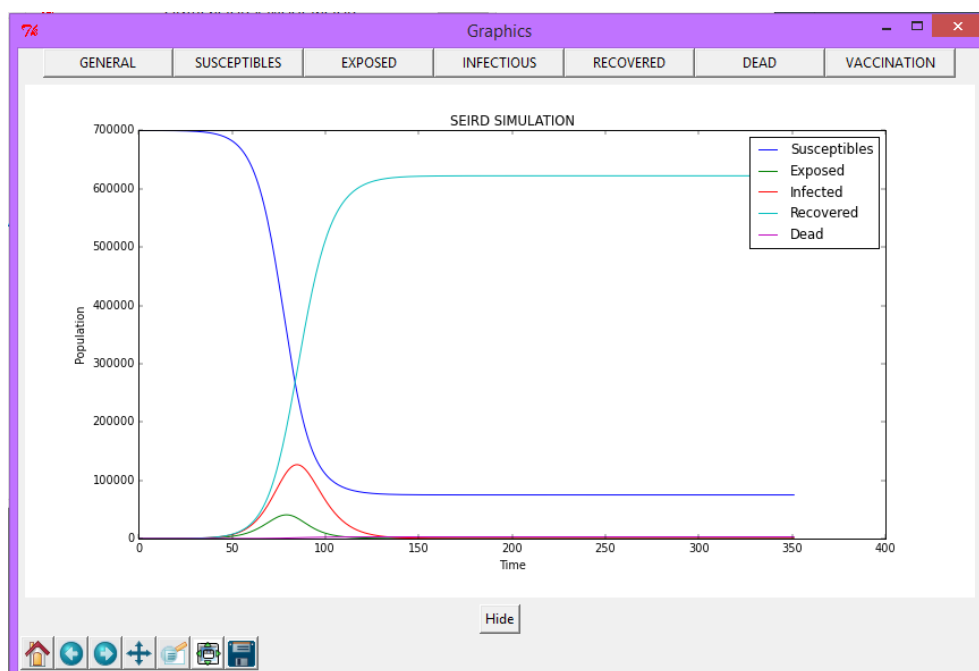


Figura 6.11: Gráfica de resultados de Jalisco

En las siguientes figuras se observan las gráficas individuales de comportamiento.

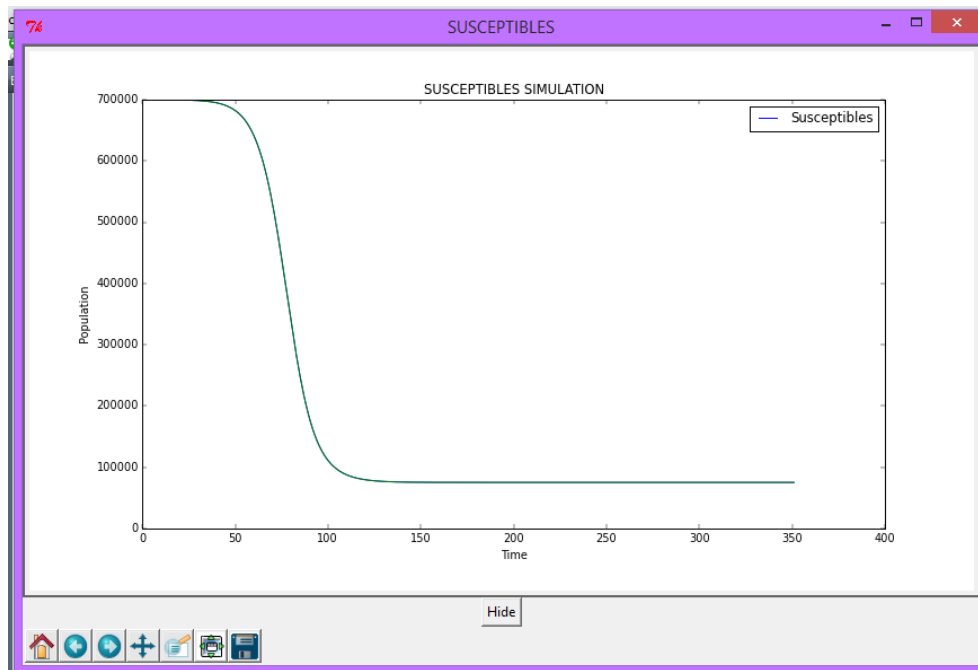


Figura 6.12: Gráfica de comportamiento de población susceptible de Jalisco 2014

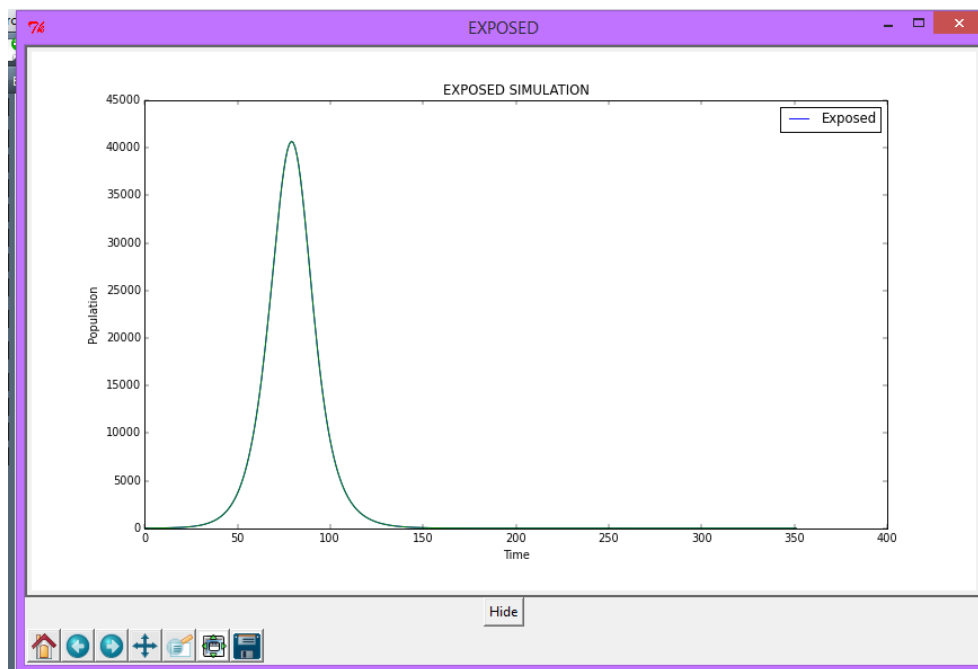


Figura 6.13: Gráfica de comportamiento de población expuesta de Jalisco 2014

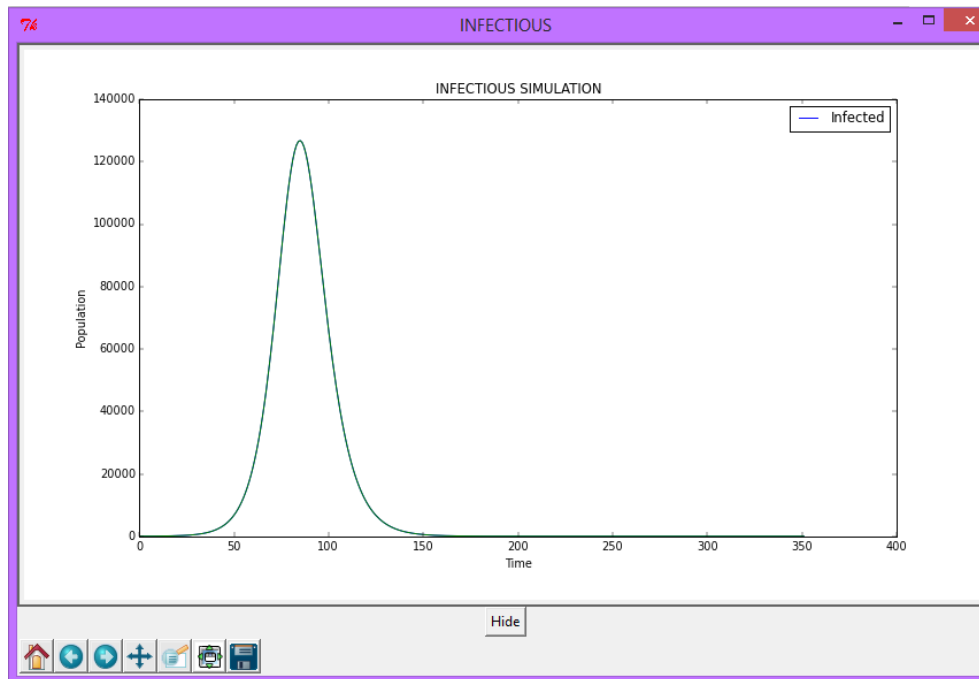


Figura 6.14: Gráfica de comportamiento de población infectada de Jalisco 2014

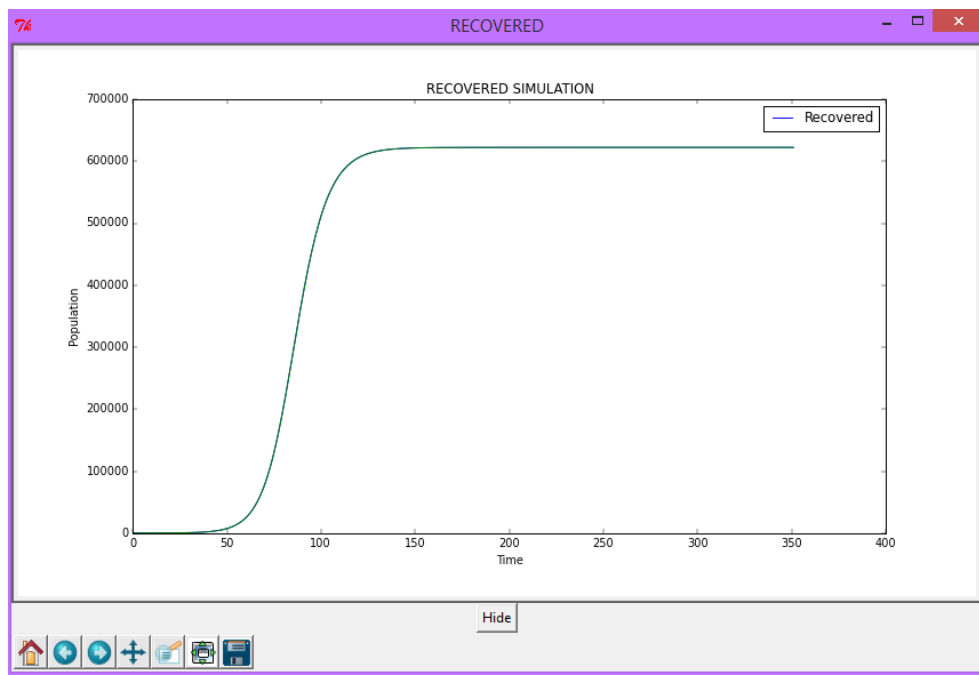


Figura 6.15: Gráfica de comportamiento de población recuperada de Jalisco 2014

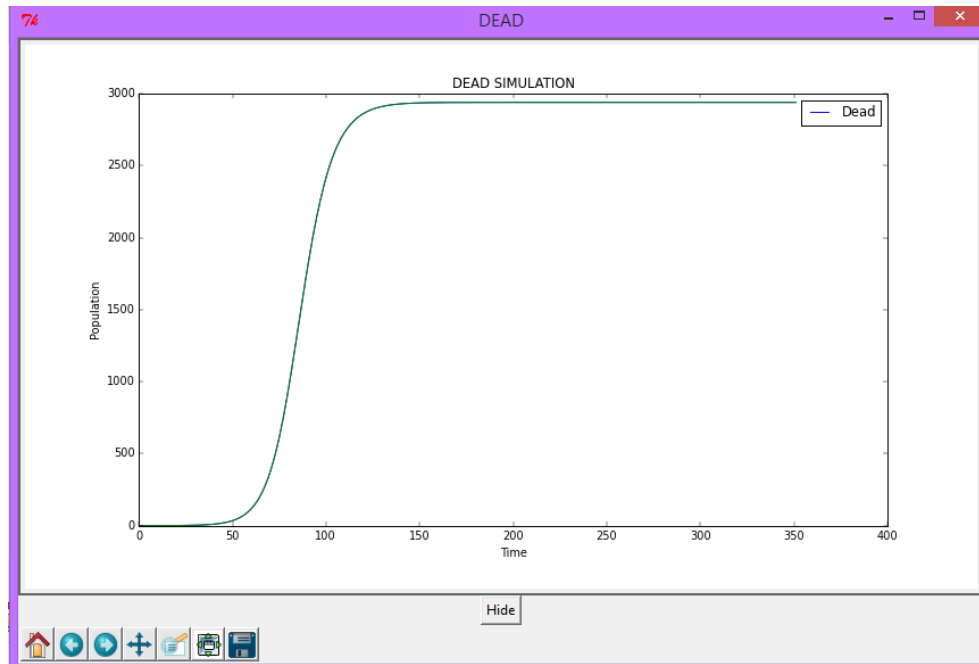


Figura 6.16: Gráfica de comportamiento de población de fallecidos a causa de Influenza en Jalisco 2014

6.1.3. Resultados Estado de México.

En la figura 6.17 se ingresan los datos iniciales para la simulación del Estado de México con 1,000,000 individuos susceptibles, 37 infecciosos al inicio del brote, 2 fallecidos. con una tasa de infección $\gamma = 0,00000022$ y tasa de mortalidad $\mu = 0,0072$

La imagen muestra una ventana de software titulada 'Graficación y Modelación'. La interfaz está organizada en secciones. La sección superior, 'Simulation Time', tiene cuatro botones de radio: 'Days' (seleccionado), 'Weeks', 'Months' y 'Years'. Debajo de ellos, hay un campo de texto etiquetado 'TIME' con el valor '350'. La sección principal, 'Coefficients', contiene un subformulario 'Initial Conditions' con los siguientes campos: 'SUSCEPTIBLES' (1000000), 'EXPOSED' (0.0), 'INFECTIOUS' (37), 'RECOVERED' (0.0) y 'DEAD' (2). A la izquierda de este subformulario, hay una sección 'Extras' con 'INFECTIVITY RATE' (0.00000022) y 'MORTALITY RATE' (0.0072). A la derecha, hay una sección 'Vaccination' con un botón de radio 'VACCINATION' y un botón 'SHOW'. En la parte inferior de la ventana, hay tres botones: 'Graphic', 'Estimate' y 'Exit'.

Figura 6.17: Introducción de condiciones iniciales para el Estado de México 2014.

Las estimaciones numéricas son las siguientes de la figura 6.18.

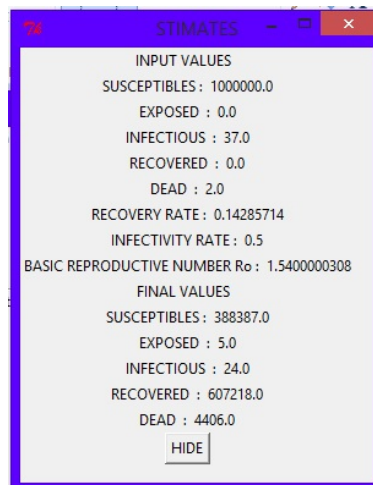


Figura 6.18: Estimaciones del Estado de México.

Finalmente, a partir de la figura 6.19 podemos observar las gráficas de comportamiento en un periodo de 350 días para el Estado de México

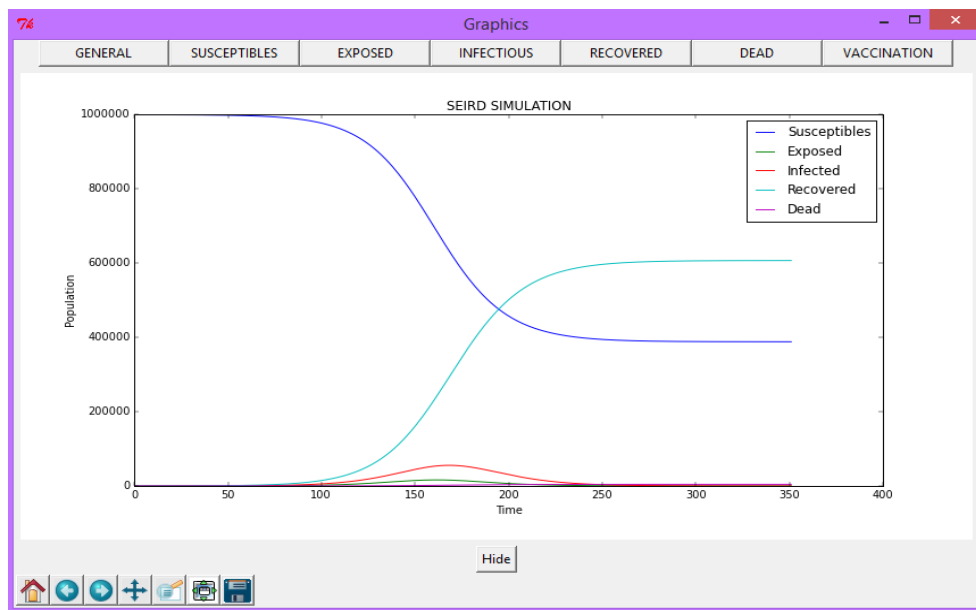


Figura 6.19: Gráfica de resultados del Estado de México

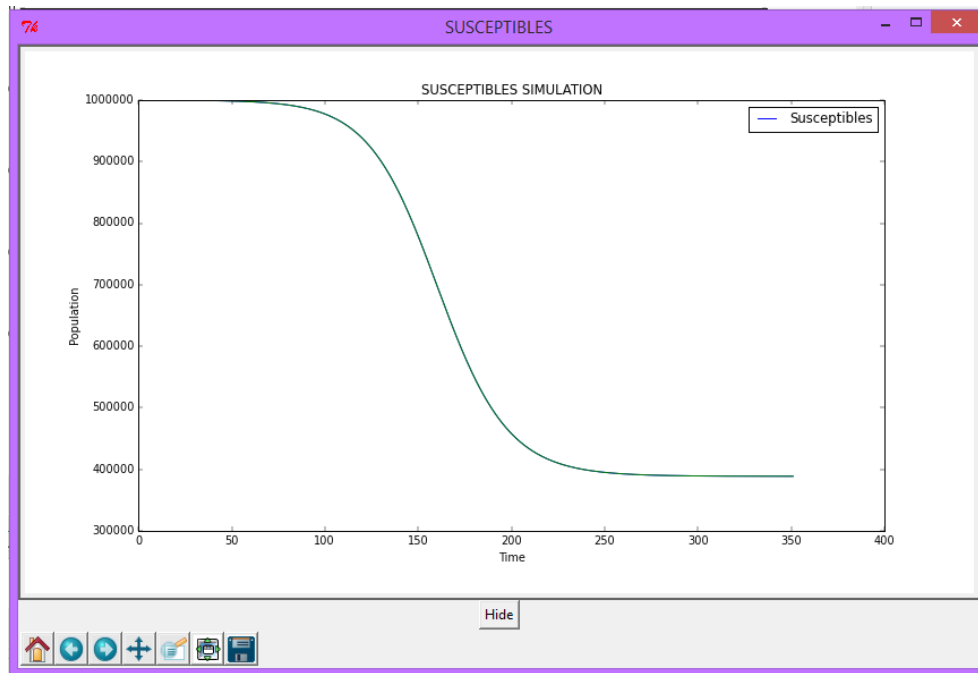


Figura 6.20: Gráfica de comportamiento de población de susceptibles de Influenza en Estado de México 2014

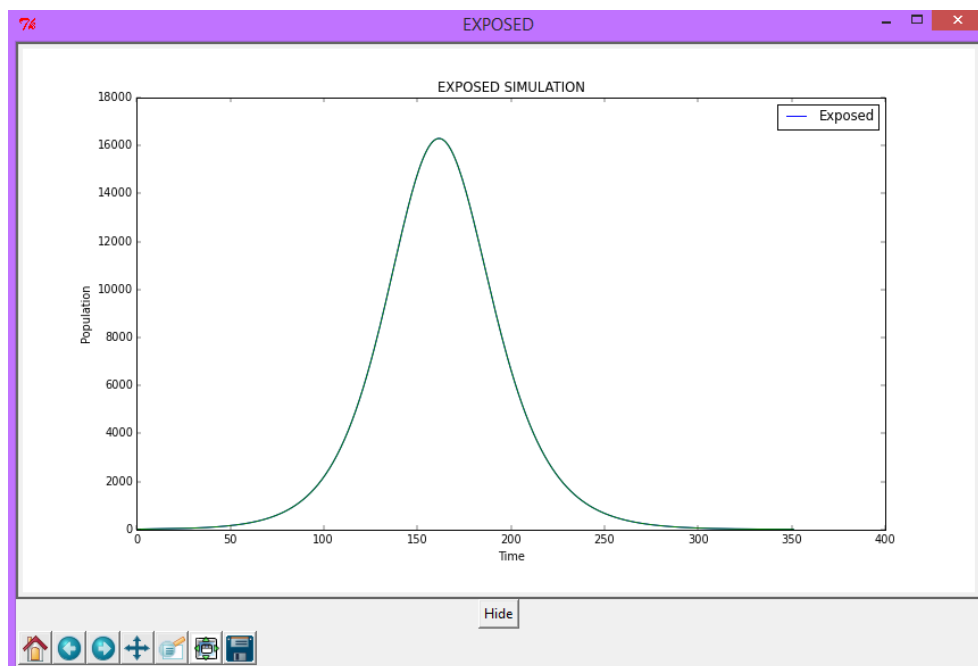


Figura 6.21: Gráfica de comportamiento de población expuesta de Influenza en Estado de México 2014

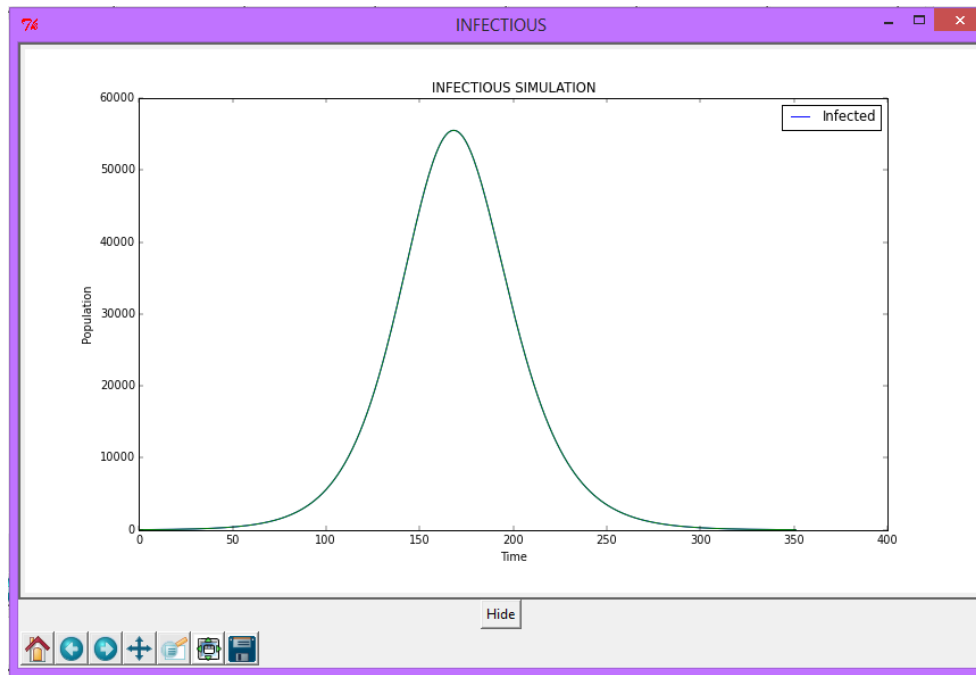


Figura 6.22: Gráfica de comportamiento de población infectada por Influenza en Estado de México 2014

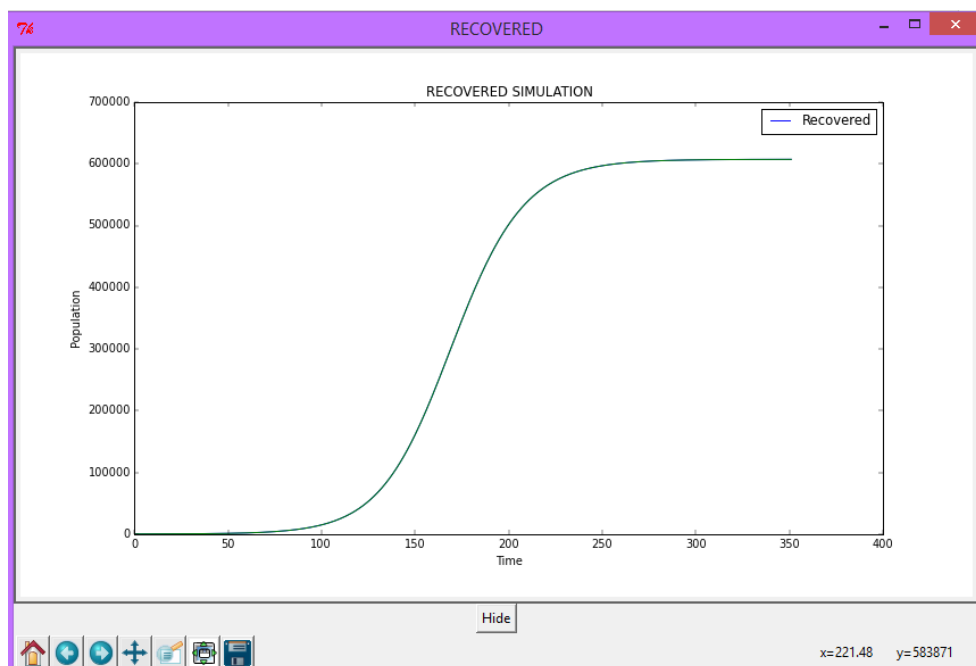


Figura 6.23: Gráfica de comportamiento de población recuperada de Influenza en Estado de México 2014

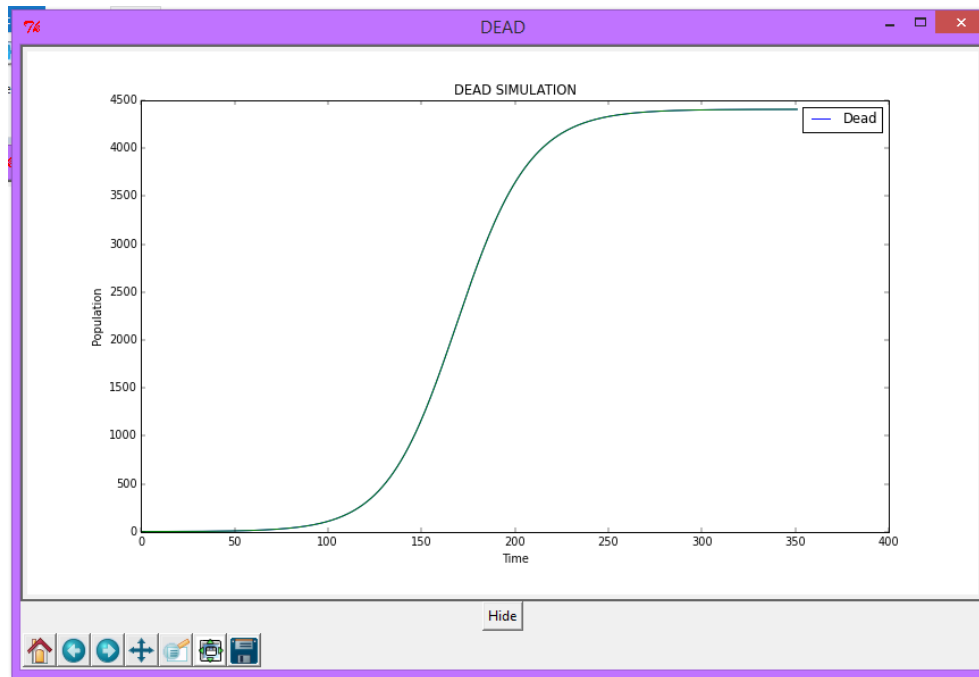


Figura 6.24: Gráfica de comportamiento de población de fallecidos por Influenza en Estado de México 2014

6.2. Resultados México Influenza 2014.

A continuación se presentan los resultados de simulaciones con datos a nivel nacional, de un año de Influenza AH1N1 de la temporada 2014. En donde se comparan los resultados con gráficas anuales de comportamiento obtenidas de [11].

Debido a que la población total de México es muy grande; más de 16,000,000 de habitantes registrados en 2014 por INEGI [10], y analizando los informes presentados semanalmente por la Secretaría de Salud [11] en los cuales se informa que solamente se tienen control sobre ciertas áreas de las unidades médicas. Y considerando que es complejo tener control exacto de toda la población, se contempla solamente el 5 % de la población total en las simulaciones. Obteniendo los siguientes resultados.

Graficación y Modelación

Simulation Time
☒ Days ☐ Weeks ☐ Months ☐ Years

TIME
 350

Coefficients

Initial Conditions

SUSCEPTIBLES	80000
EXPOSED	0.0
INFECTIOUS	364
RECOVERED	0.0
DEAD	83

Extras

INFECTIVITY RATE	0.000005
MORTALITY RATE	0.0088

Vaccination
☒ VACCINATION
 SHOW

Graphic
 Estimate
 Exit

Figura 6.25: Condiciones iniciales México 2014

STIMATES

INPUT VALUES

SUSCEPTIBLES : 80000.0
 EXPOSED : 0.0
 INFECTIOUS : 364.0
 RECOVERED : 0.0
 DEAD : 83.0
 RECOVERY RATE : 0.14285714
 INFECTIVITY RATE : 0.5
 BASIC REPRODUCTIVE NUMBER R_0 : 2.63752830892

FINAL VALUES

SUSCEPTIBLES : 5332.0
 EXPOSED : 0.0
 INFECTIOUS : 0.0
 RECOVERED : 74372.0
 DEAD : 743.0

HIDE

Figura 6.26: Estimaciones numéricas para México 2014.

En las estimaciones anteriores se observa que el R_0 es de 2.6 el cual coincide con el R_0 promedio de cada año de Influenza estacional. En la figura 6.27 se observa la gráfica que contiene las cinco poblaciones y su comportamiento en 350 días, que es el periodo anual de Influenza. En el que nos damos cuenta que tiende a estabilizarse alrededor de los 100 días debido a que encuentra su punto de equilibrio, es decir, se estabiliza.

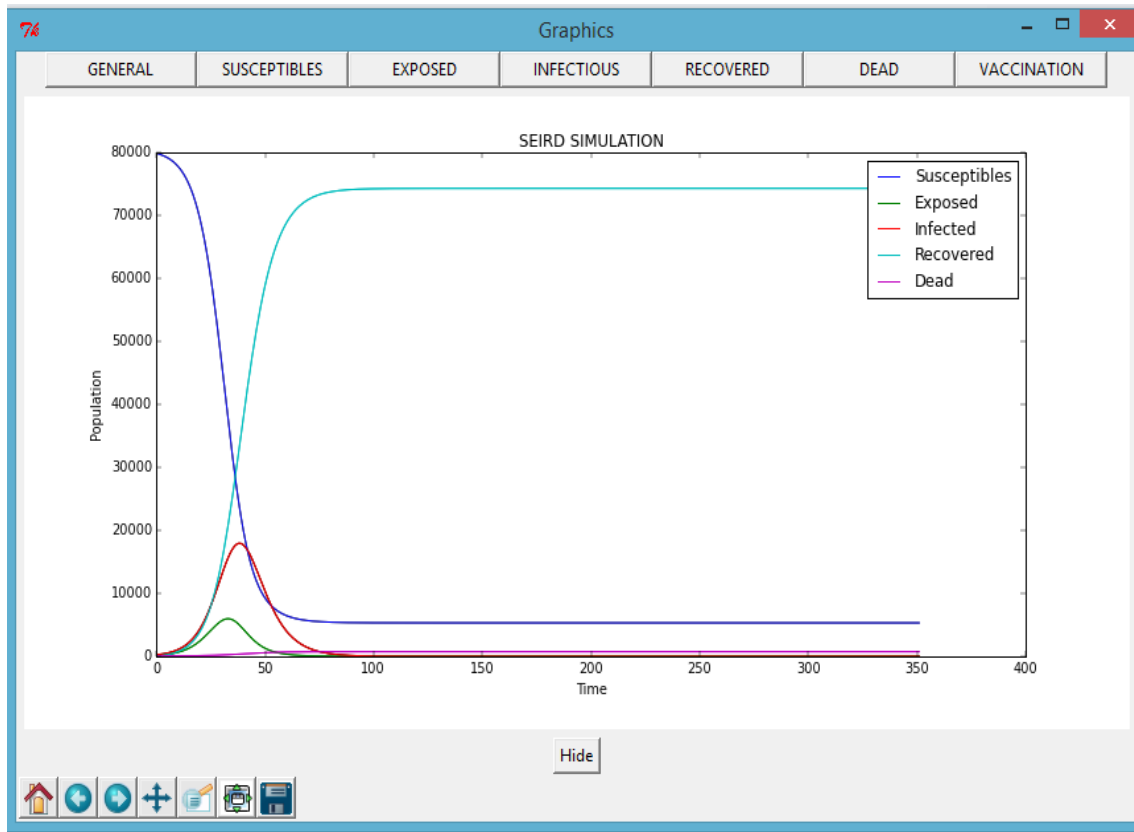


Figura 6.27: Gráfica de resultados general México 2014.

En las siguientes dos figuras, 6.28 Y 6.29 se reflejan los resultados obtenidos en simulaciones con el software desarrollado SEIRD Simulator y en la 6.19 es la gráfica obtenida de fuentes de la Secretaría de Salud de México. Podemos encontrar cierta similitud en las curvas de comportamiento.

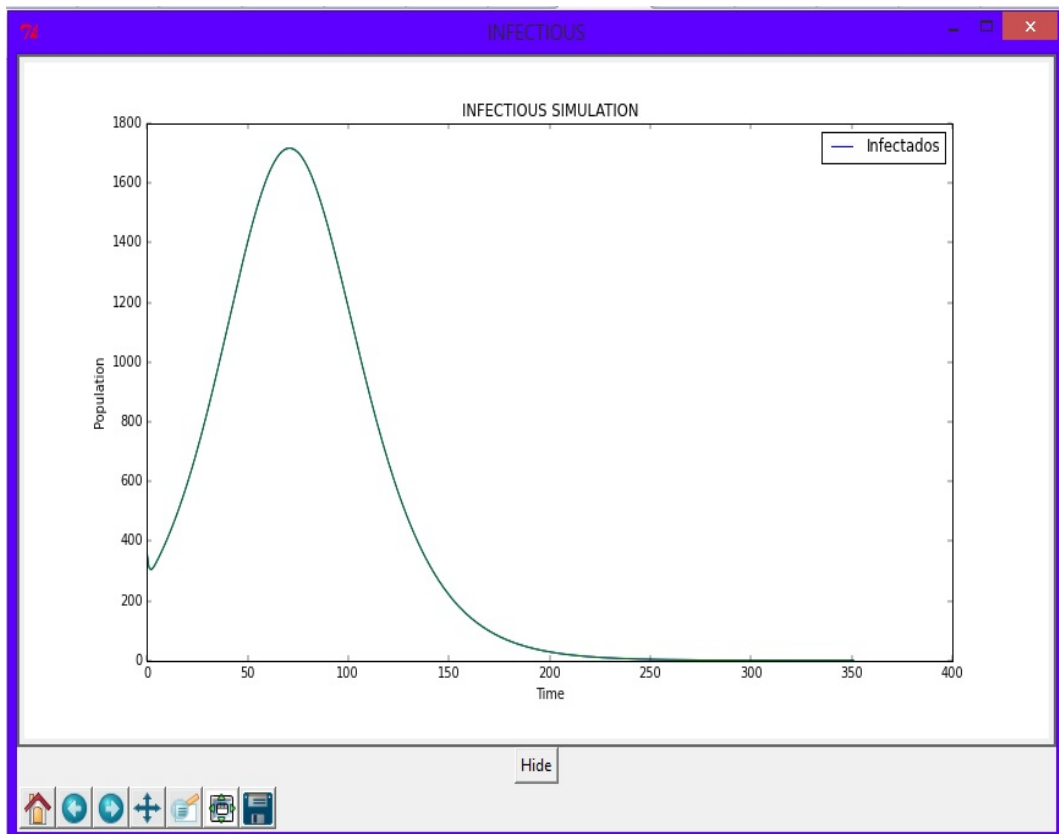
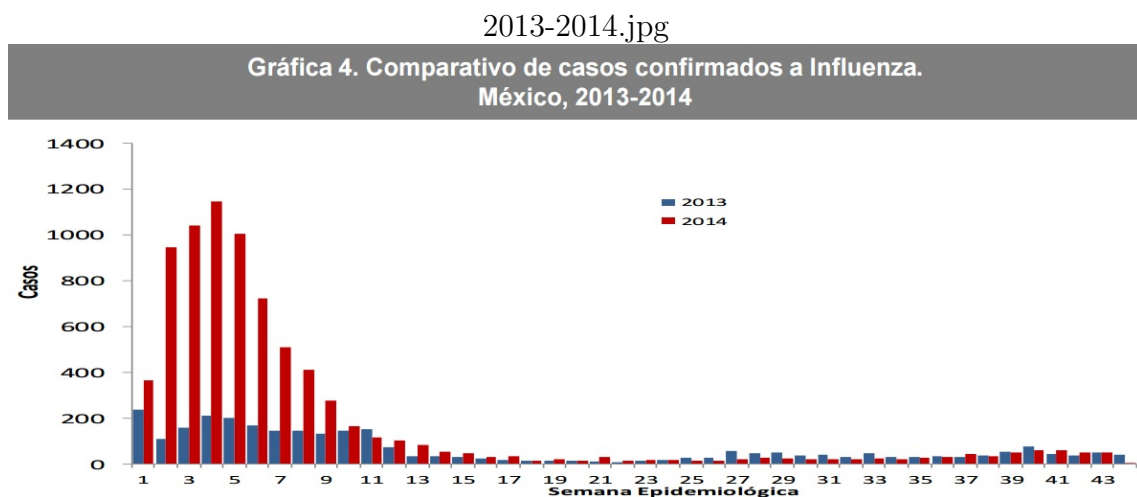


Figura 6.28: Gráfica de individuos infecciosos México 2014.



1.Fuente: SINAVE/DGE/Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza, acceso al 30/10/2014.

Figura 6.29: Gráfica comparativa de casos confirmados de Influenza en México, mostrada por la SSA.

La figura 6.30 refleja el comportamiento de los individuos recuperados, que van incrementando debido al proceso natural de la infección. En este proceso no se considera la vacunación.

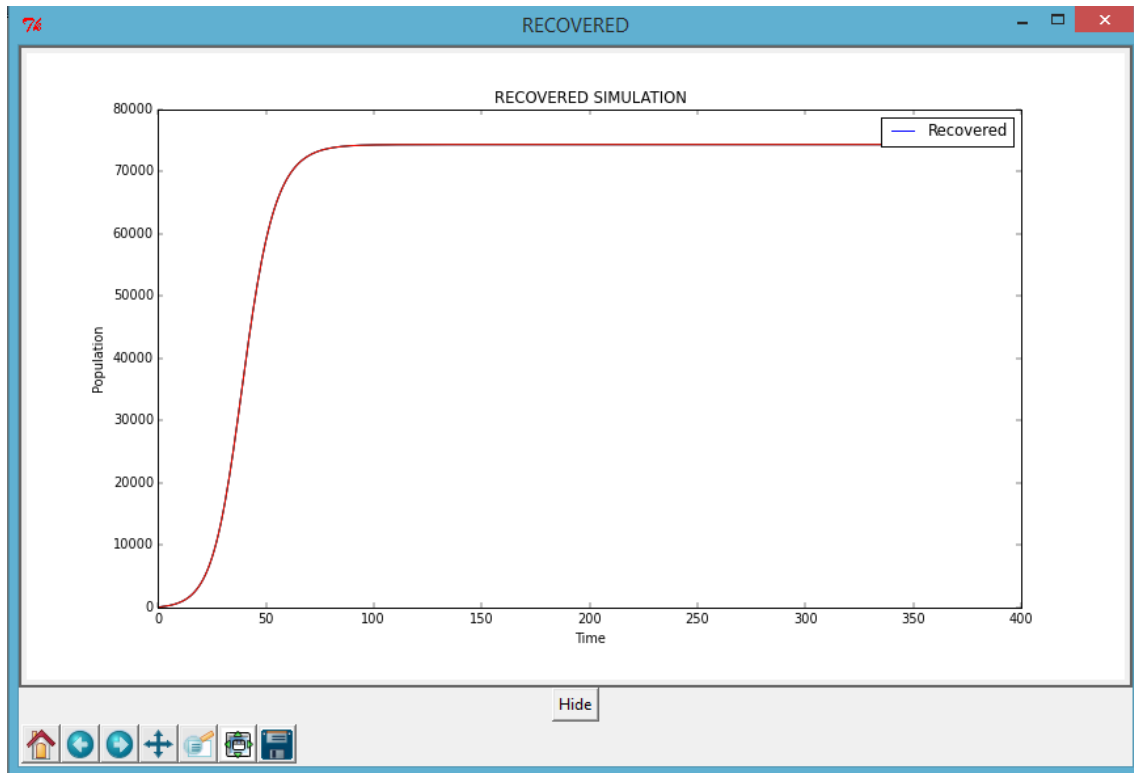


Figura 6.30: Gráfica de individuos recuperados México 2014.

Finalmente, se observa en la gráfica de los individuos que mueren a causa de la Influenza, que de igual manera va incrementando hasta estabilizarse la enfermedad y debido a que no existe vacunación en el proceso.

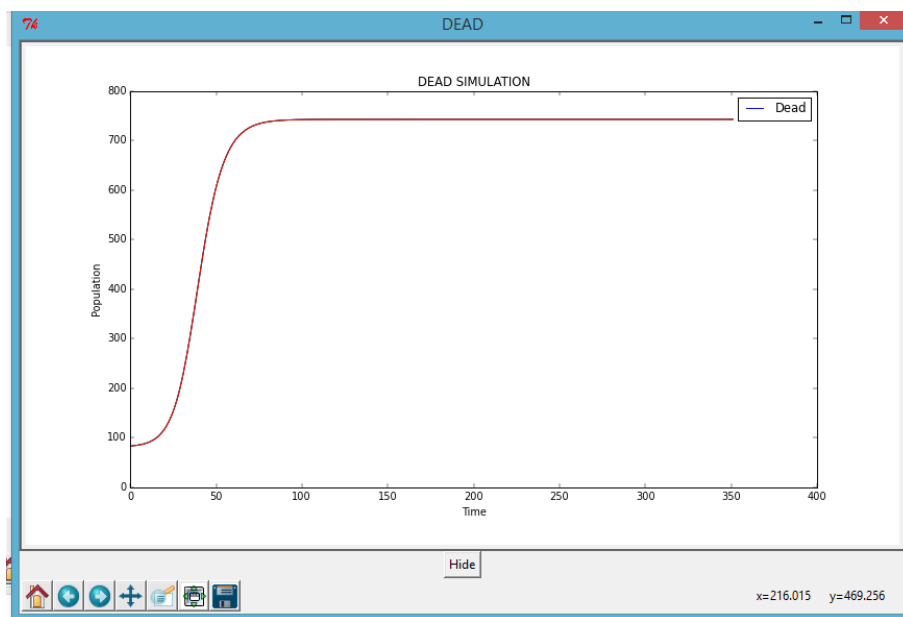
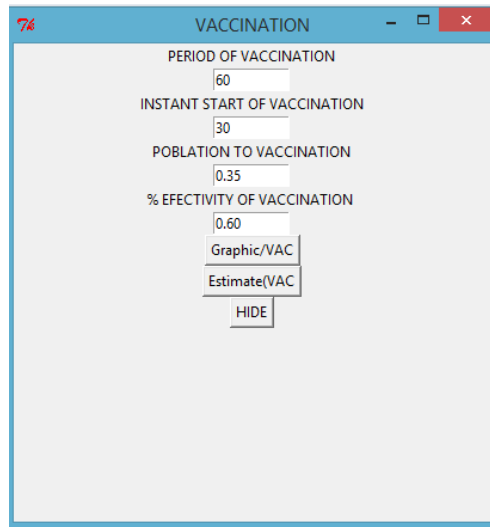


Figura 6.31: Gráfica de individuos fallecidos México 2014.

6.3. Resultados Influenza México 2014 con vacunación

En esta sección se muestran los resultados obtenidos del ejercicio anterior considerando el proceso de vacunación para determinar la importancia y el efecto que tiene este proceso. En la figura 6.32 se muestra el ingreso de condiciones del proceso de vacunación. Considerando los datos iniciales anteriores. Se ingresa el periodo total que dura la vacunación, el instante en el que comienza la vacunación, referente al brote, la proporción de la población a vacunarse, la efectividad de la vacuna puesto que se considera que las vacunas no son 100 % efectivas, teniendo un margen del 60-85 % de efectividad. Una vez ingresados estos parámetros se hacen los cálculos de las estimaciones finales.



The image shows a software window titled "VACCINATION" with a blue header bar. Inside the window, there are five input fields with labels and values: "PERIOD OF VACCINATION" with value "60", "INSTANT START OF VACCINATION" with value "30", "POBLATION TO VACCINATION" with value "0.35", and "% EFFECTIVITY OF VACCINATION" with value "0.60". Below these fields are three buttons: "Graphic/VAC", "Estimate(VAC)", and "HIDE". The window has standard Windows-style window controls (minimize, maximize, close) in the top right corner.

Figura 6.32: Ingreso de las condiciones iniciales del proceso de vacunación en Influenza de México 2014.

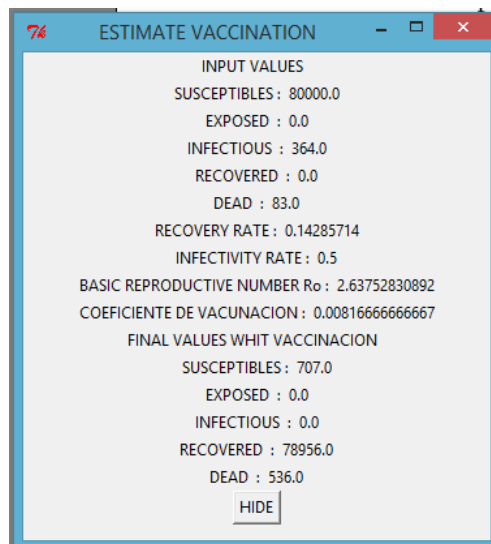


Figura 6.33: Estimación de resultados numéricos de México 2014 con vacunación.

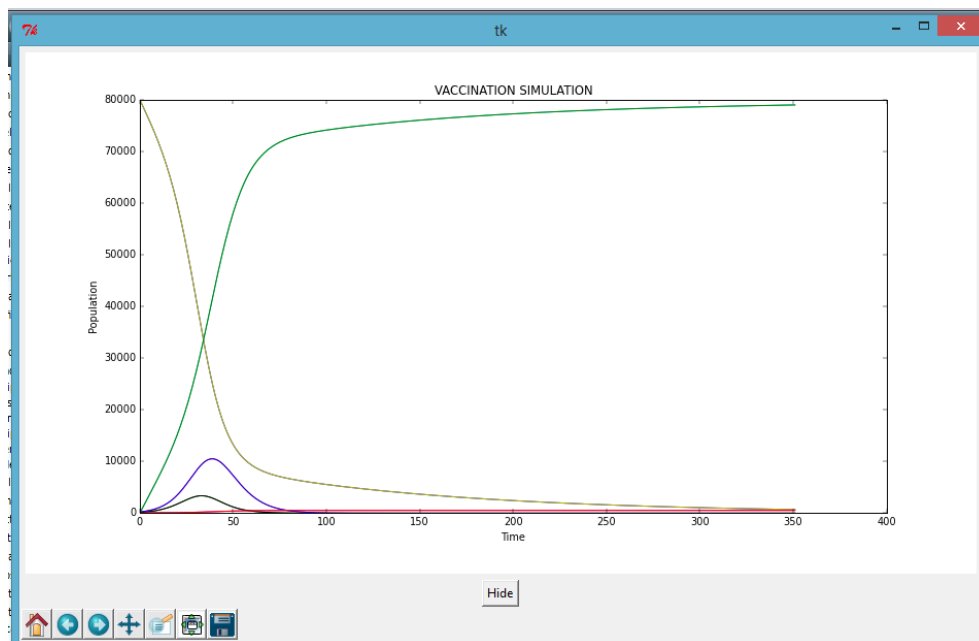


Figura 6.34: Gráfica de resultados que muestra los cinco compartimientos de un brote de Influenza en México 2014 con vacunación.

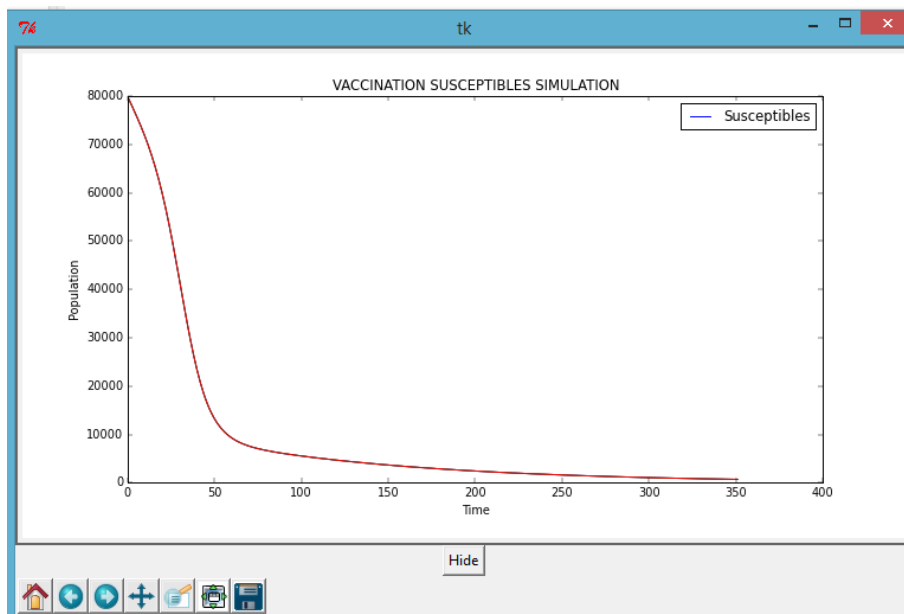


Figura 6.35: Gráfica de comportamiento de individuos susceptibles en un brote de Influenza en México 2014 con vacunación.

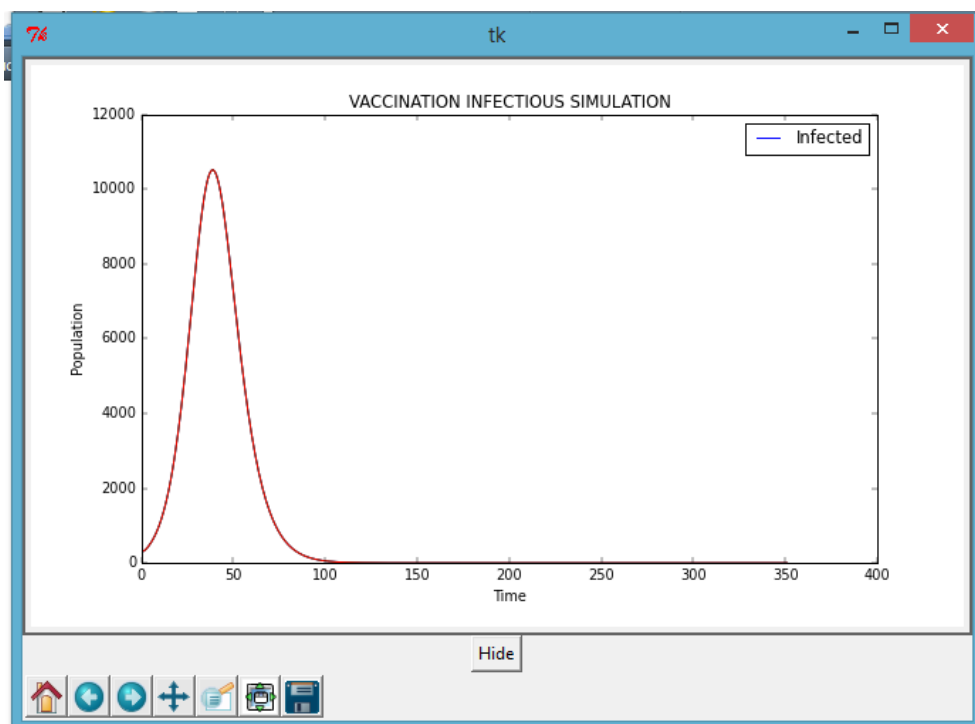


Figura 6.36: Gráfica de comportamiento de los individuos infectados de Influenza en México 2014 con vacunación.

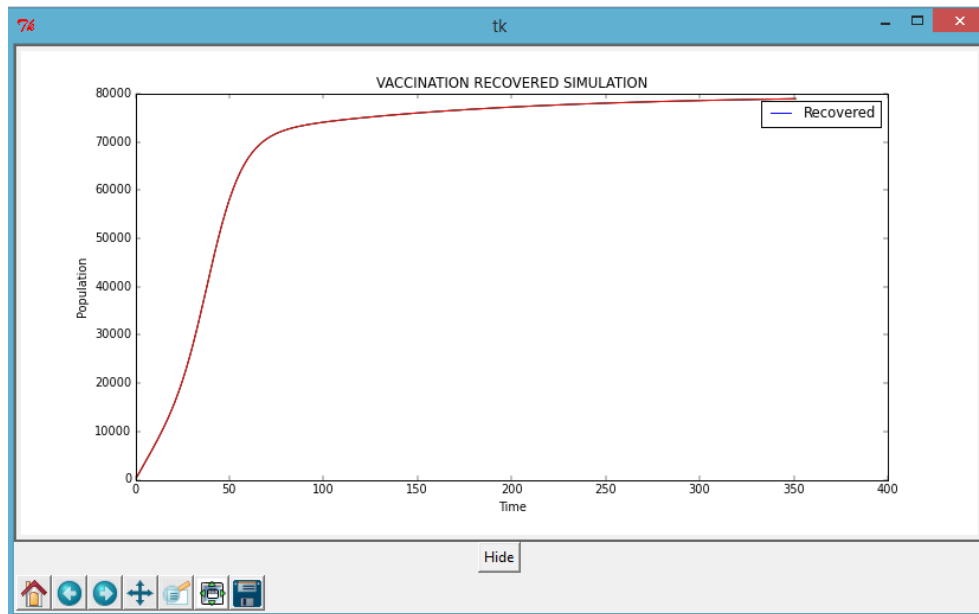


Figura 6.37: Gráfica de comportamiento de individuos recuperados en un brote de Influenza en México 2014 con vacunación.

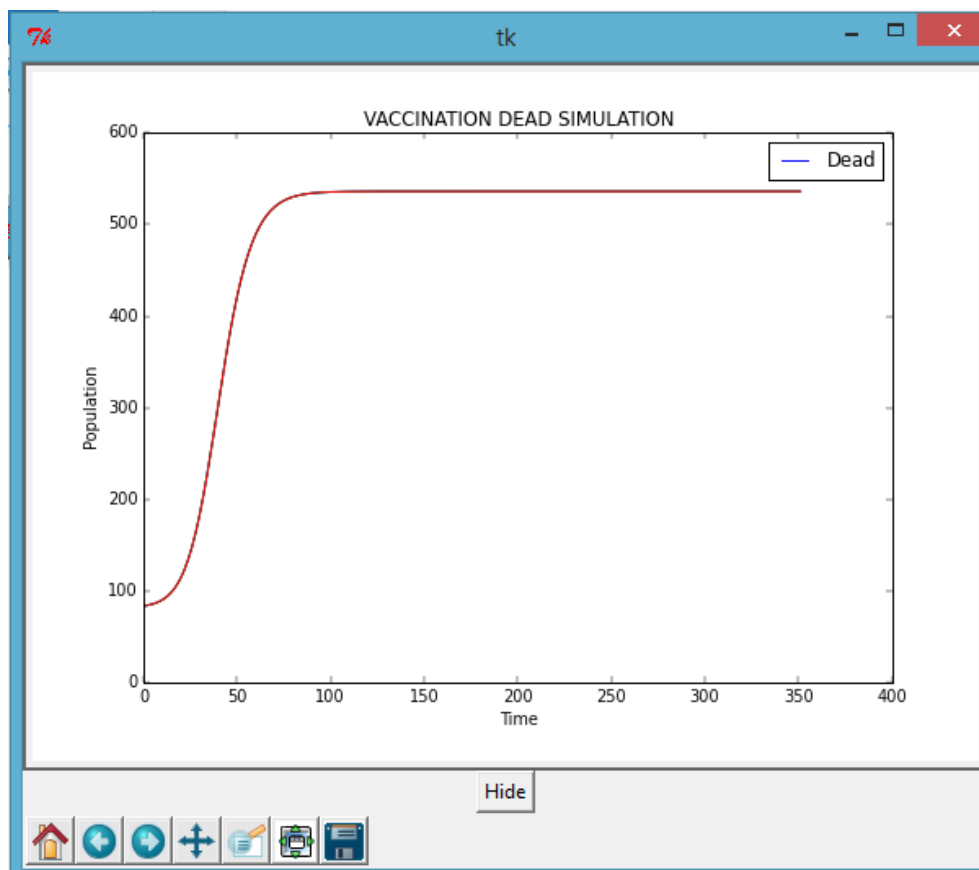


Figura 6.38: Gráfica de comportamiento de los individuos fallecidos a causa de un brote de Influenza en México 2014 con vacunación.

Con los resultados anteriores se puede observar que al aplicar el proceso de vacunación en un brote de Influenza oportunamente, existe una disminución en la población de muertos puesto que sin vacunación al final hubo alrededor de 743 muertos mientras que con vacunación 536, al final del brote hubo alrededor de 5,300 individuos susceptibles mientras que al aplicar vacunación, 700 individuos, en cuanto a la población de recuperados, sin considerar vacunación existieron alrededor de 74,000 individuos mientras que con vacunación se recuperaron casi 79,000 individuos como lo muestran las figuras 6.16 y 6.23 respectivamente. Lo que muestra que las vacunas son importantes puesto que aunque sea un porcentaje, la población puede beneficiarse y no contagiarse y estar protegida. Ya que una vez que se aplican las vacunas, los individuos tienen una muy baja probabilidad de ser infectados, y pasan a ser recuperados directamente.

Capítulo 7

Conclusiones, aportaciones y trabajos futuros

7.1. Conclusiones

Como se puede observar la propagación de agentes infecciosos es un suceso que siempre estará presente en nuestra sociedad, por esta razón es necesario contar con herramientas que ayuden al análisis y estudio de diferentes condiciones en que se presenta la Influenza para su control y prevención, con esto beneficiar a la población.

- SEIRD simulator fue desarrollado con el fin de que los usuarios tengan la facilidad de establecer diferentes escenarios y casos para ser analizados, y así poder observar cómo sería la evolución de un brote de Influenza en ciertas condiciones.
- Una ventaja importante que presenta el modelo matemático propuesto, es la consideración del proceso de vacunación, puesto que nos permite observar el impacto positivo que tiene esta medida de control en las diferentes poblaciones, como la de los infectados puesto que se observa cómo disminuye esta población, así como la de los fallecidos a causa de la Influenza, pues al vacunarse la población sana, disminuyen los casos y las muertes, finalmente se observa el incremento de la población de recuperados puesto que al ser vacunados, la probabilidad de ser contagiados es mínima. Como consecuencia, el software desarrollado SEIRD Simulator, ofrece la ventaja de introducir el proceso de vacunación y así comparar cómo evoluciona un brote en un caso sin vacunación, y cómo evoluciona si no se aplica la vacunación. Esto ayuda al usuario a realizar comparaciones.
- La característica anteriormente mencionada, es importante puesto que hace al modelo y al software más poderoso puesto que pocos modelos y herramientas consideran el proceso de vacunación.
- Introducir la vacunación en las simulaciones es de gran ayuda puesto que es una medida de prevención y control que en la realidad llevan a cabo las autoridades sanitarias para disminuir los números de casos efectivos y de muertos durante los brotes de Influenza. Y esto puede ayudar a las autoridades a la toma de decisiones.

- Con la aplicación del modelo SEIRD se llega a la conclusión de que los coeficientes son demasiado sensibles y es de suma importancia contar con esta información ya que depende del tamaño de la población y esto nos va a permitir considerar qué tanta fuerza tiene la infección y cuál será el impacto en las muertes. Es demasiado importante contar con información precisa y verídica (como la población de susceptibles, casos reales, muertes, y número de vacunas aplicadas entre otros datos), ya que durante la recolección de los datos reales obtenidos de páginas oficiales gubernamentales, se observan ciertas inconsistencias en los datos, para obtener mejores resultados y que sean lo más cercanos a la realidad.
- El número reproductivo básico R_0 es un parámetro que considera la población total por lo que podemos observar en las simulaciones que se realizaron con la población real de cada estado (que en México superan el millón de habitantes por estado) que se obtiene un R_0 grande, el cual está fuera de los rangos normales en brotes de Influenza. Por lo cual se concluyó que se deben considerar proporciones de la población total, ya que además existe una población con mayor riesgo de infección en la población, es decir, que son más susceptibles por ello se realizaron simulaciones con solamente una proporción de población. Y que además tiene una mayor prioridad en la aplicación de vacunas.

7.2. Aportaciones

Las principales aportaciones que se realizaron en este trabajo serán descritas a continuación:

- El desarrollo del modelo matemático SEIRD el cual es un modelo compartimental; esto quiere decir que divide a la población total en diferentes clases: Susceptibles, Expuestos, Infecciosos, Recuperados y Fallecidos, de ahí su nombre SEIRD. Este modelo es regido por ecuaciones en diferencias. Una de las características del modelo SEIRD es que hace una distinción entre los individuos que se han recuperado de la infección y los que han fallecido a causa de la misma, así como también en su dinámica considera el proceso de vacunación.
- El diseño y desarrollo del software SEIRD Simulator el cual fue desarrollado bajo el lenguaje de programación Python, es una herramienta en la cual se aplica computacionalmente el modelo matemático desarrollado, dicho software proporciona al usuario la facilidad de ingresar las condiciones iniciales de un brote de Influenza, de ahí su flexibilidad para analizar diferentes panoramas en los que puede surgir un brote dado que se generarn los resultados de una simulación.
- El software arroja resultados de dos maneras: numérica, es decir se presentan los resultados iniciales y los finales numéricamente y por otra parte mediante gráficas que muestran la evolución y el comportamiento del brote de Influenza en un determinado periodo de tiempo.
- Una característica muy importante que resalta en SEIRD Simulator es capaz de integrar en el análisis el proceso de vacunación, ya que otros sistemas no consideran este proceso en sus simulaciones, con esto se proporciona al usuario la posibilidad

de hacer el análisis de un brote sin agregar la vacunación y con vacunación, con el objetivo de que se compraren resultados y se pueda observar el impacto que tiene este proceso en el comportamiento de las diferentes poblaciones del modelo.

- El entorno de la pantalla de la graficación de resultados brinda la flexibilidad de hacer ciertas configuraciones como guardar la gráfica en diferentes formatos, hacer zoom a cierta área de la gráfica, configurar el tamaño del plano etc.

7.3. Trabajos Futuros

- Implementar la visualización en el software con mapas geográficos, aplicando sistemas de información geográfica.
- Considerar más variables que proporcionen un nivel más a detalle, como grupos de edad, género, movilidad de los individuos, promedio de contacto con otros individuos.
- Considerar tasas de contacto, de infección y mortalidad individual.
- Definir y establecer los rangos de las tasas, para mayor precisión.
- Implementar el modelo con otras enfermedades infecciosas.
- Abordar el tema con otras técnicas computacionales y matemáticas como autómatas celulares, redes de información, modelos de agentes, minería de datos, bases de datos, etc.

7.4. Anexos

7.4.1. Estancia de Investigación Salamanca, España

Durante la realización de este trabajo, se realizó una estancia de investigación en la Universidad de Salamanca, España, en el Departamento de Matemática Aplicada, durante un periodo de tres meses, en la cuál en conjunto con el Dr. Ángel Martín del Rey, se desarrolló el modelo matemático SEIRD, también se desarrolló el software “SEIRD Simulator” para implementar el modelo matemático, se realizaron diferentes actividades académicas como la asistencia a cursos de formación, seminarios de investigación, y asistencia a conferencias. Así como la redacción de la gran parte de este trabajo. Obteniendo resultados fructíferos.

Bibliografía

- [1] Consultada el 10 de Diciembre de 2014. [Online]. Available: <http://www.who.int/es/>
- [2] Consultada el 15 de Noviembre de 2015, Centros para el control y prevención de enfermedades. [Online]. Available: <http://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/keyfacts.htm>
- [3] Consultada el 10 de septiembre 2014. [Online]. Available: <https://www.google.com/publicdata/>
- [4] Consultada el 10 de septiembre 2015. [Online]. Available: <http://www.healthmap.org/es/>
- [5] Consultada el 10 de septiembre 2015. [Online]. Available: <https://www.eclipse.org/stem/>
- [6] Consultada el 11 de diciembre de 2015. [Online]. Available: <http://www.public.asu.edu/hnesse/classes/seir.html>
- [7] Consultada el 11 de diciembre de 2015. [Online]. Available: <http://mac.softpedia.com/get/Math-Scientific/Airborne-Infection-SEIR-Model.shtml>
- [8] Consultada el 5 de diciembre de 2015. [Online]. Available: <http://forio.com/simulate/rolf/seir-vaccin/simulation/p=page0>
- [9] Consultada el 15 de noviembre de 2015. [Online]. Available: <http://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/qa/vaccineeffect.html>
- [10] Consultada el 15 de noviembre de 2015. [Online]. Available: <http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/poblacion/default.aspx?tema=mee=09>
- [11] Consultada el 20 de noviembre de 2015. [Online]. Available: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/informes/informesh/informesh.html>
- [12] “Boletín temas de salud: Las epidemias en el siglo xx y xxi.” Asociación de médicos municipales de la Ciudad de Buenos Aires, Tech. Rep. 144, Mayo-Junio 2009.
- [13] *La Influenza a través de la historia y su impacto en la actualidad, un enfoque epidemiológico y clínico.* Centro Universitario de Ciencias de la Salud.
- [14] D. G. de Epidemiología, *Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante la Intensificación de la Influenza estacional o ante una pandemia de Influenza.*, dra. laura vargas-parada ed., Secretaría de Salud, Octubre 2010.

- [15] D. G. de epidemiología, *Manual técnico de la Influenza*, Secretaría de Salud, Febrero 2014.
- [16] D. G. de Epidemiología, “Programa de acción específico 2013-2018,” Secretaría de Salud, Gobierno de México, Tech. Rep. 1era edición, 2014.
- [17] J. X. V. Hernández, “Modelos matemáticos en epidemiología: enfoques y alcances.” *Miscelanea Matemática*, vol. 44, pp. 11–27, 2007.
- [18] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, “A contribution to the mathematical theory of epidemics,” *Proceedings of the Royal Society of London*, vol. 115, Agosto 1927.
- [19] O. A. M. López and C. M. H. Suárez, “Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas.” in *Salud Pública de México*, Mayo-Junio 2007, vol. 49, no. 3, pp. 218–226.
- [20] M. Marathe and A. K. S. Vullikanti, “Computational epidemiology. the challenge of developing and using computer models to understand and control the diffusion of disease through populations.” *ACM*, vol. 56, no. 7, pp. 89–96, July 2013.
- [21] A. Martínez, A. Alonso, J. C. Díaz, T. Comas, and J. O. Castañeda, “Vigila: un instrumento para la vigilancia epidemiológica de enfermedades transmisibles.” *Revista Cubana Med Trop*, vol. 51, no. 1, pp. 38–45, 1999.
- [22] S. L. Moreno, F. G. Latorre, and M. H. Ávila, “Desarrollo histórico de la epidemiología: su formación como disciplina científica.” in *Salud Pública de México*, Marzo-Abril 2000, vol. 42, no. 2, pp. 133–143.
- [23] P. R. Murray, K. S. Rosenthal, and M. A. Pfaller., *Microbiología médica.*, 7th ed., ser. ISBN:9788490224113, E. Saunders, Ed., 2013.
- [24] Ángel Martín del Rey, “Modelización matemática,” 2015, salamanca, España.
- [25] A. J. Roca, “Desarrollos metodológicos en epidemiología: John snow,” *Revista Académica Nacional de Medicina*, vol. 35, no. 2, pp. 155–167, Junio 2014.
- [26] D. G. d. E. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, “Información epidemiológica de morbilidad,” Secretaría de Salud México, Tech. Rep., 2011.
- [27] S. Swarup, S. G. Eubank, and M. V. Marathe, “Computational epidemiology as a challenge domain for multiagent systems,” *ACM*, pp. 1173–1176, Mayo 2014, winner Blue Sky Ideas Best Papper.
- [28] L. M. G. Valdés, O. O. Castillo, and J. G. S. Negrín, “La influenza a (h1n1): estado actual del conocimiento.” *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, vol. 14, no. 1, Enero-Marzo 2010.
- [29] E. Vynnycky and R. G. White, *An introduction to infectious disease modelling*, ser. ISBN 978-0-19-856-5, O. U. P. Inc., Ed., 2010.
- [30] N. D. Wolfe, C. P. Dunavan, and J. Diamond, “Origins of major human infectious diseases,” *Nature*, vol. 447, March 2007.