

Maria José Fresnadillo-Martínez¹
Enrique García-Sánchez¹
Enrique García-Merino²
Ángel Martín del Rey³
José Elías García-Sánchez¹

Modelización matemática de la propagación de enfermedades infecciosas: de dónde venimos y hacia dónde vamos

¹Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca (España).

²Departamento de Salud, IES Ramón y Cajal, Valladolid (España).

³Departamento de Matemática Aplicada, E.P.S. de Ávila, Universidad de Salamanca (España).

RESUMEN

Es de indudable importancia dotar al gestor sanitario de herramientas que permitan predecir el comportamiento de la propagación de una enfermedad infecciosa, de manera que a partir de las mismas se pueden establecer y simular estrategias de control. El desarrollo de tales herramientas es de carácter pluridisciplinar siendo la base de las mismas, algoritmos o modelos matemáticos que son implementados computacionalmente. En este trabajo se muestra el funcionamiento de estos modelos matemáticos y se detalla su clasificación atendiendo a diferentes factores. Además se lleva a cabo un estudio cuantitativo de los mismos haciendo uso de las principales bases de datos relacionadas con el tema de estudio (Medline y Web of Science). De este trabajo se concluye el importante papel que pueden jugar los modelos matemáticos a la hora de simular los procesos infecciosos y, asimismo, se proponen futuras y eficaces vías de investigación en la modelización matemática de enfermedades infecciosas.

Palabras clave: Enfermedades Infecciosas. Epidemiología. Modelos matemáticos.

Mathematical modelling of the propagation of infectious diseases: Where we came from, and where we are going

ABSTRACT

This work deals with the study of the use of mathematical models to simulate the spreading of infectious diseases. There is no doubt about the importance of the use of computational tools that allow the health staff to model and predict the spreading of an infectious disease. Using such tools

one can establish and simulate disease control strategies. The development of such technologies is a multidisciplinary issue; in this sense, the mathematical algorithms –that must be computationally implemented– play a central role. The main goal of this work is to highlight among health community the increasing importance of the use of mathematical models for epidemic disease spreading. Consequently, the main features of such models are introduced and their classification is stated taking into account the behavior, the basic population unit or the mathematical objects used. An exhaustive search of related papers through the most important databases (Medline and Web of Science) are performed. The main conclusion obtained from this work is the central role that mathematical models can play in the simulation of epidemic spreading; moreover, some ideas about the future research are stated.

Keywords: Infectious Diseases. Epidemiology. Mathematical Models.

INTRODUCCIÓN

La aparición y posterior propagación de una determinada enfermedad infecciosa ha sido siempre motivo de preocupación. Las consecuencias de este hecho no sólo se circunscriben al ámbito social sino que acarrearán importantes implicaciones de carácter económico, político, etc.

Hasta el siglo XIX las epidemias ocurrían en zonas geográficas muy concretas y su extensión a zonas más extensas se producía de manera muy lenta debido a las barreras naturales y a la dificultad que presentaban los largos viajes. En la actualidad, la amplísima y rápida red mundial de transporte posibilita la propagación de una epidemia por todo el mundo en cuestión de pocas horas, siendo éste uno de los factores fundamentales de inquietud y alarma social cuando aparece un brote epidémico. En este escenario se hace imprescindible dotar a las autoridades sanitarias de herramientas que posibiliten y faciliten la toma de decisiones para desarrollar y gestionar de manera eficaz y eficiente los protocolos de actuación adecuados. Estas herramientas son fundamentalmente programas informáticos en los que se implementa computacionalmente un modelo matemático, permitiendo de esa manera simular el comportamiento de una determinada epidemia.

Correspondencia:
José Elías García Sánchez
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica,
Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca
E-mail: joegas@usal.es

El modelo matemático es la piedra angular sobre la que se cimenta la herramienta informática de simulación y para elaborarlo de manera correcta es muy importante tratar de entender la dinámica y evolución de la propagación de una enfermedad infecciosa. En las Matemáticas, la Estadística y en las Ciencias de la Computación se pueden encontrar diferentes herramientas y técnicas que permiten desarrollar e implementar computacionalmente modelos matemáticos para simular la propagación de enfermedades infecciosas y su posterior control¹⁻⁸. Dichas ciencias junto con la Epidemiología y la Microbiología Médica dan lugar a la denominada *Epidemiología Matemática* (véase la figura 1).

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis (tanto cualitativo como cuantitativo) de los modelos matemáticos propuestos, determinando los puntos fuertes y débiles y, a partir de ello, determinar posibles líneas futuras de investigación en el estudio de la propagación de las enfermedades infecciosas.

El resto del artículo está organizado como sigue: en la sección 2 se presenta la noción de modelización matemática y su aplicación al estudio de las enfermedades infecciosas; los modelos matemáticos que se han desarrollado para simular la propagación de epidemias son mostrados y analizados en la sección 3; finalmente, en la sección 4 se presentan las conclusiones.

MODELIZACIÓN MATEMÁTICA

El objetivo básico de la modelización matemática es la traducción de los problemas que aparecen en un determinado ámbito científico o tecnológico al lenguaje matemático, de tal forma que el análisis teórico y numérico que se hace de los mismos proporciona información para entender mejor los mecanismos que rigen el fenómeno en cuestión. Se trata pues de una herramienta de investigación que puede ser considera-

da como un complemento a la teoría y experimentación en la investigación científica. De hecho, la modelización matemática es la opción óptima cuando se trata de obtener conocimientos e información de 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.

La modelización matemática se lleva a cabo a través de los llamados modelos matemáticos que, grosso modo, no son más que representaciones simplificadas de naturaleza matemática de un determinado fenómeno. Se caracterizan por hacer suposiciones en relación a una serie de variables, parámetros y relaciones funcionales entre dichas variables y parámetros que gobiernan la dinámica de las variables. De esta manera los modelos matemáticos plasman hipótesis sobre los sistemas estudiados y nos permiten comparar dichas hipótesis con los datos empíricos (si es que los hubiera).

El punto de partida del proceso de modelización matemática lo marca el problema real al que se quiere hacer frente (usualmente consistente en la determinación de las leyes que rigen la dinámica de un cierto fenómeno). A continuación se deben identificar y seleccionar aquellos factores que describan los aspectos más importantes del fenómeno y que se vayan a tener en cuenta en su desarrollo: principios que gobiernan a evolución del mismo, leyes físicas involucradas, variables, parámetros y relaciones entre ellos, etc. Mediante este proceso de simplificación obtendremos el denominado modelo de trabajo. El modelo matemático se obtiene cuando expresamos el modelo de trabajo en términos matemáticos determinando para ello las ecuaciones cuyas soluciones lo describen.

La implementación computacional del modelo matemático da lugar al modelo computacional, cuya ejecución permitirá realizar simulaciones a partir de las cuales inferir resultados y conclusiones. La interpretación de dichos resultados y su comparación con los datos empíricos obtenidos a partir de

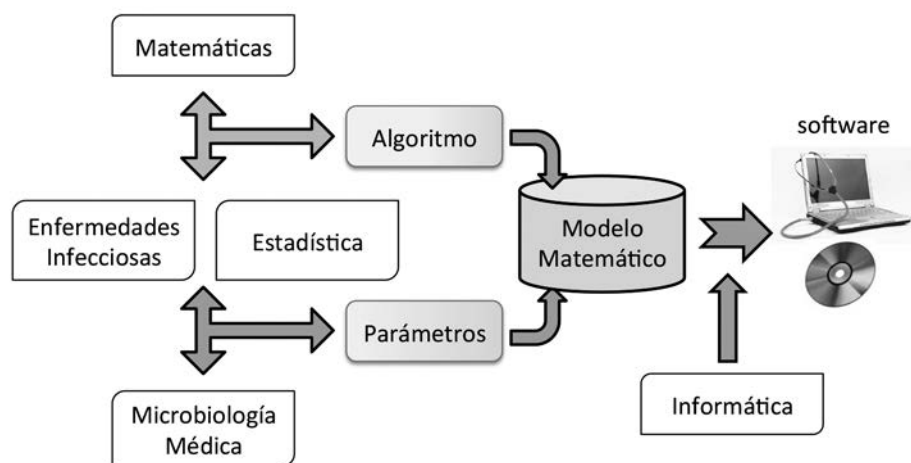


Figura 1

Diagrama esquemático en el que se refleja la interacción de las diferentes disciplinas científicas en el desarrollo de un modelo matemático

la observación del fenómeno real nos permitirá determinar la eficiencia del modelo matemático desarrollado. Si se observa que las predicciones se ajustan a lo que acontece en la realidad podremos afirmar que el modelo es adecuado; de lo contrario se debe iniciar de nuevo el proceso de modelización a fin de obtener un producto más refinado.

Los modelos matemáticos pueden clasificarse atendiendo a diferentes características que definen su naturaleza. Así, las principales variantes son las siguientes: (1) Modelos deterministas vs. modelos estocásticos: Los modelos deterministas son aquellos cuyos parámetros y variables no son de naturaleza aleatoria, al contrario de lo que ocurre con los modelos estocásticos. (2) Modelos continuos vs. modelos discretos: Los modelos continuos son aquellos en los que las variables pueden tomar un número infinito de valores dentro de un rango determinado; en los modelos discretos algunas o todas las variables toman un número finito de valores. (3) Modelos globales vs. modelos individuales: cuando lo que se pretende simular es el comportamiento de un sistema complejo formado por múltiples elementos, los modelos continuos son aquellos que estudian la dinámica del sistema proporcionando la evolución global del mismo sin tener en cuenta las interacciones locales de los elementos que lo forman; por el contrario, los modelos individuales consideran dichas interacciones.

El paradigma matemático en el que se basa el modelo determina la clasificación del mismo. La inmensa mayoría de los modelos matemáticos están basados en el uso de ecuaciones diferenciales ordinarias, lo que hace que dichos modelos sean de carácter continuo y determinista; por el contrario si las herramientas matemáticas utilizadas son ecuaciones en recurrencias, autómatas celulares, redes neuronales, máquinas de estados finitos, ecuaciones booleanas con retardo, etc. obtendríamos modelos discretos (deterministas o estocásticos).

LA EPIDEMIOLOGÍA MATEMÁTICA

Un poco de historia

El primer modelo epidemiológico de carácter matemático se remonta a varios siglos atrás cuando en 1760 D. Bernoulli propuso un modelo para el estudio de la propagación de la viruela⁹. No obstante, podemos afirmar que el estudio y desarrollo sistemático de estos modelos no se inicia hasta principios del siglo XX. Así, en 1906 W.H. Hamer propone un modelo discreto en el tiempo para estudiar la propagación del sarampión¹⁰, siendo este el primero en el que se sugiere que la incidencia de una epidemia (número de nuevos infectados por unidad de tiempo) depende del producto entre los individuos susceptibles y los infecciosos. Éste es el llamado *principio de acción de masas* que establece que la tasa de propagación de la epidemia se supone proporcional al producto de la densidad

de individuos susceptibles por la densidad de individuos infecciosos. Por otro lado en 1911, R. Ross (premio Nobel en 1902 por sus trabajos sobre la malaria) desarrolla un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales que intenta predecir el comportamiento de una epidemia de malaria¹¹.

La Epidemiología Matemática moderna surge a finales del primer cuarto del siglo XX con el trabajo de W.O. Kermack y A.G. McKendrick¹². En este último se presenta un modelo matemático basado en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que simula la propagación de la peste bubónica acaecida en Londres desde 1665 a 1666 y que se saldó con la muerte del 20% de la población. Los métodos y resultados propuestos en él ya fueron sugeridos de alguna manera por R. Ross¹³ y R. Ross y H.P. Hudson¹⁴. Su característica fundamental es que se trata del primer modelo compartimental en el que la población es dividida en tres compartimentos o clases diferentes: individuos susceptibles, individuos infecciosos e individuos recuperados o muertos. La principal aportación de este trabajo es la introducción del Teorema Umbral que permite determinar cuándo una enfermedad se convierte en epidémica: este hecho se produce cuando el número de individuos inicialmente susceptibles es mayor que un determinado valor umbral.

A partir de la publicación del trabajo de W.O. Kermack y A.G. McKendrick y de la posterior formalización matemática de casos más complejos^{15,16} han ido apareciendo en la literatura especializada multitud de modelos matemáticos centrados en el estudio de una amplia variedad de enfermedades infecciosas: tuberculosis^{17,18}, meningitis meningocócica¹⁹, gripe A(H1N1)^{20,21}, enfermedad de Chagas²², SARS^{23,24}, viruela²⁵, SIDA^{26,27}, cólera^{28,29}, malaria³⁰, etc.

Estudio cuantitativo

El número de modelos matemáticos que han aparecido en la literatura científica y cuyo objeto de estudio es la propagación de enfermedades infecciosas no es muy abundante. Ello es corroborado si se realiza una búsqueda en tres de las principales bases de datos, a saber *Medline* de U.S. National Library of Medicine, *Web of Science* de Thomson-Reuters y *Scopus* de Elsevier, de las siguientes cadenas de texto (véase la tabla 1): ("Mathematical model" OR "Mathematical modeling") AND ("Infectious disease" OR "Infectious diseases") y ("Mathe-

Tabla 1 Número de artículos publicados e indexados (diciembre 2012) en las bases de datos Medline, Web of Science y Scopus

Cadena de texto	Medline	Web of Science	Scopus
("Mathematical model", "Mathematical modeling") & ("Infectious disease", "Infectious diseases")	141	394	956
("Mathematical model", "Mathematical modeling") & ("Epidemic", "Epidemics")	435	998	2.504
"Infectious disease", "Infectious diseases"	56.716	96.013	73.247
"Mathematical model", "Mathematical modeling"	21.469	112.225	1.045.186

mathematical model" OR "Mathematical modeling") AND ("Epidemic" OR "Epidemics"). El número de trabajos referenciados en Medline supone aproximadamente el 0,25% de los trabajos sobre enfermedades infecciosas; este porcentaje sube si realizamos la búsqueda en bases de datos más generalistas como Web of Science o Scopus alcanzándose respectivamente el 0,41% y el 1,31% del total de artículos publicados sobre algún aspecto de las enfermedades infecciosas. Si ponemos en relación el número de modelos epidemiológicos de carácter matemático con el número total de modelos matemáticos (en cualquier rama de la ciencia) publicados, obtenemos porcentajes del 0,66%, 0,35% y 0,09 %, respectivamente. Como se puede apreciar el impacto cuantitativo es muy limitado.

Por otro lado si analizamos la evolución temporal (véanse las figuras 2 y 3), podemos distinguir tres periodos claramente diferenciados:

- Hasta a la década de los 90 del siglo XX el número de artículos publicados es testimonial. Ello es debido a que la modelización matemática es una rama de las Matemáticas muy moderna y a que durante la mayor parte de la segunda mitad del siglo XX la preocupación por la propagación de enfermedades infecciosas era limitada debido al uso de vacunas y antibióticos.

- Desde los años 90 hasta mediados de la primera década del siglo XXI empiezan a aparecer regularmente trabajos de este tipo con tendencia creciente pero todavía muy limitada. Este incipiente interés por el desarrollo de modelos matemáticos está causado por el inicio de la preocupación social ante grandes y nuevas epidemias: durante estos años se produce el contagio masivo por VIH y los brotes infecciosos ocasionados por el Virus Sin Nombre y el virus del Nilo Occidental.

- Desde 2004 hasta la actualidad se ha producido un crecimiento notabilísimo del número de artículos publicados. Este hecho coincide con el brote de SARS acaecido en el año 2003; de hecho si se hace una búsqueda en Medline de la cadena ("mathematical model" & "SARS") se obtienen 18 resultados a partir del año 2003, número suficientemente significativo si se tiene en cuenta el número total de artículos publicados sobre esta temática. Se puede observar también un repunte a partir del año 2006 coincidente con el inicio del brote de la llamada gripe aviar (H5N1) y un crecimiento sostenido a partir de 2009, que coincide con el impacto social del brote de gripe A (H1N1)-35 resultados en Medline desde 2007 hasta nuestros días-.

Finalmente, si analizamos el tipo de modelos publicados se puede comprobar como el grupo más numeroso con bastante diferencia lo forman aquellos que se encuentran basados en el uso de ecuaciones diferenciales (véase la tabla 2). A gran distancia les siguen los modelos discretos basados en autómatas celulares y en agentes. Asimismo predominan los modelos de naturaleza estocástica frente a los modelos deterministas, estando los primeros basados tanto en modelos continuos (ecuaciones diferenciales) como en modelos discretos.

Análisis de los modelos matemáticos

1. Características generales. Los modelos epidemiológicos

de carácter matemático son modelos compartimentales, esto es, la población se divide en diferentes tipos o compartimentos teniendo en cuenta las características de la enfermedad: susceptibles, expuestos (con o sin síntomas), infectados, infecciosos, recuperados, vacunados, aislados, diagnosticados, etc. Como consecuencia se puede realizar una clasificación de los modelos matemáticos atendiendo a la dinámica que rige sus compartimentos en modelos SI^{31,32} (Susceptible-Infectado), SIS^{33,34} (Susceptible-Infectado-Susceptible), modelos SIR^{35,36} (Susceptible-Infectado-Recuperado), modelos SEIR^{37,38} (Susceptible-Expuesto-Infectado-Recuperado), y resto de posibles variantes (SIRS^{39,40}, SEIRS^{41,42}, SEIQR⁴³, etc.) En la figura 4 se puede ver un diagrama con los compartimentos más usuales y la dinámica entre ellos.

Estos modelos se pueden clasificar también atendiendo a la naturaleza y a las herramientas matemáticas en las que se basan los mismos. En este sentido nos podemos encontrar con modelos deterministas^{44,45} o con modelos estocásticos^{46,47}. Los modelos deterministas están basados usualmente en ecuaciones diferenciales o ecuaciones en diferencias, mientras que los modelos estocásticos hacen uso fundamentalmente de las cadenas de Markov (sobre tiempo y estados continuos o discretos). Los modelos deterministas proporcionan buenos resultados cuando la población es muy grande, mientras que los modelos estocásticos se muestran más adecuados cuando se intenta simular la propagación de enfermedades infecciosas en entornos más reducidos.

La gran mayoría de los modelos propuestos (ya sean deterministas o estocásticos) se pueden calificar como modelos globales ya que estudian la dinámica de la población en su conjunto sin tener en cuenta las interacciones locales entre los individuos más allá de lo reflejado en los parámetros. Por el contrario existen muy pocos modelos de carácter individual y, debido a su naturaleza, la mayor parte de los existentes se encuentran basados en autómatas celulares^{48,49} o en modelos basados en agentes^{50,51}.

Los modelos continuos son los predominantes ya que se basan en ecuaciones diferenciales o ecuaciones en diferencias; los modelos discretos están basados en autómatas celulares o en modelos basados en agentes.

El objetivo de la inmensa mayoría de los modelos propuestos es el estudio de la dinámica de los diferentes compartimentos en que se divide la población, es decir, el conocimiento del número de individuos susceptibles, expuestos, infectados, etc. que hay en cada instante de tiempo y cuál es su tendencia.

Como se ha comentado en el segundo apartado, todo modelo matemático viene caracterizado por tres elementos: las variables que se estudian, los parámetros que se utilizan y las relaciones funcionales que rigen la dinámica considerando las variables y parámetros. En el caso de la simulación de la propagación de las enfermedades infecciosas, las variables utilizadas son el número de individuos que se encuentran en alguno de los compartimentos considerados: susceptibles, infectados, expuestos, etc. Los parámetros que se utilizan en la modelización suelen ser los siguientes (el uso de unos u otros depende del modelo implementado y de la enfermedad en cuestión): tasa de infección, tasa de recuperación,

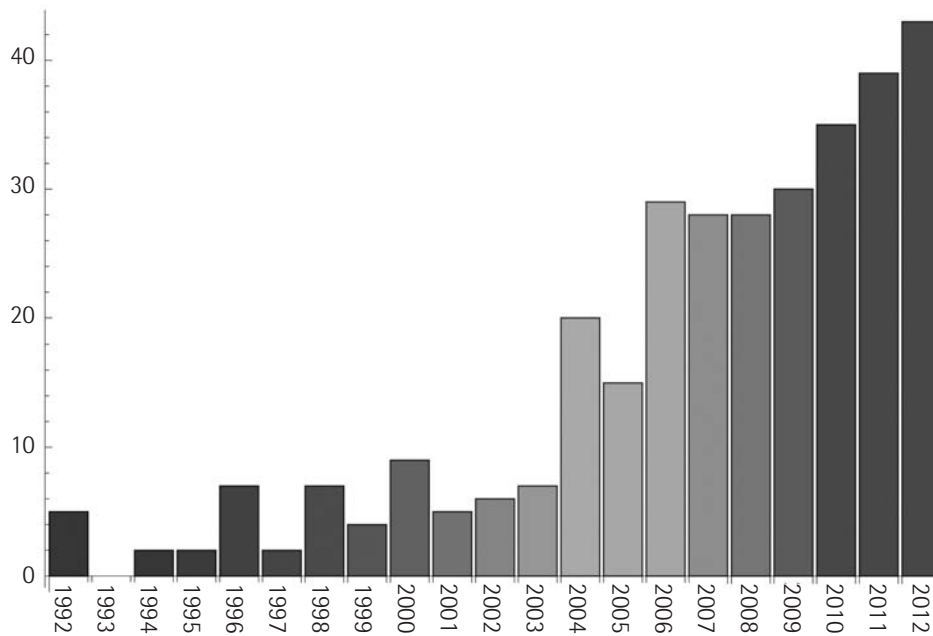


Figura 2 Evolución del número de artículos publicados en indexados en la base de datos Medline cuyo criterio de búsqueda es ("Mathematical model", "Mathematical modeling") & ("Infectious disease", "Infectious diseases")

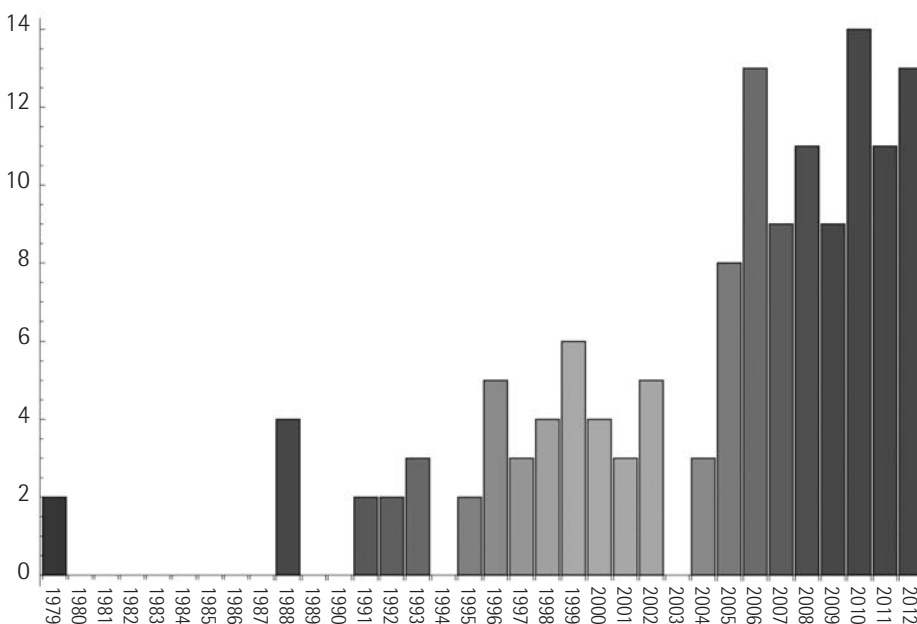


Figura 3 Evolución del número de artículos publicados en indexados en la base de datos Web of Science cuyo criterio de búsqueda es ("Mathematical model", "Mathematical modeling") & ("Infectious disease", "Infectious diseases")

Tabla 2 | Número de artículos publicados e indexados (diciembre 2012) en las bases de datos Medline y Web of Science (Thomson-Reuters)

Cadena de texto	Medline	Web of Science
"Differential equations" & ("Infectious disease", "Infectious diseases")	56	190
"Cellular automata" & ("Infectious disease", "Infectious diseases")	4	27
("Agent-based model", "Agent-based models") & ("Infectious disease", "Infectious diseases")	8	27
("Stochastic model", "Stochastic models") & ("Infectious disease", "Infectious diseases")	47	62
("Deterministic model", "Deterministic models") & ("Infectious disease", "Infectious diseases")	20	60
"Differential equations" & ("Epidemic", "Epidemics")	129	630
"Cellular automata" & ("Epidemic", "Epidemics")	15	109
("Agent-based model", "Agent-based models") & ("Epidemic", "Epidemics")	11	50
("Stochastic model", "Stochastic models") & ("Epidemic", "Epidemics")	152	386
("Deterministic model", "Deterministic models") & ("Epidemic", "Epidemics")	73	169

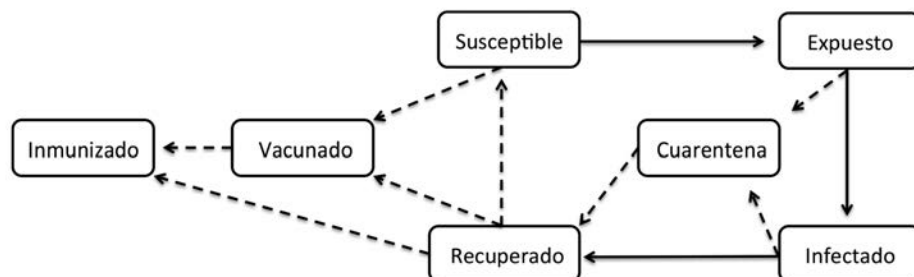


Figura 4 | Diagrama ilustrativo de la evolución de los diferentes compartimentos.

índice de mortalidad (debida a la enfermedad o no debida a la misma), periodo de latencia o exposición, periodo de incubación, periodo infeccioso, periodo de inmunidad, etc.

La evolución de los diferentes compartimentos viene regida por las relaciones funcionales que tienen en cuenta los parámetros introducidos en el modelo. Estas relaciones se pueden articular en torno a diferentes herramientas matemáticas, algunas de las cuales ya han sido mencionadas con anterioridad. Así las más utilizadas son las ecuaciones diferenciales ordinarias. También se han utilizado ecuaciones en diferencias, cadenas de Markov y autómatas celulares.

2. Los modelos basados en ecuaciones diferenciales.

Como se ha comentado anteriormente, la gran mayoría de los modelos matemáticos diseñados para estudiar la propagación de malware están basados en el uso de ecuaciones diferenciales. Ello es debido fundamentalmente al hecho de que las ecuaciones diferenciales ordinarias y las ecuaciones en derivadas parciales constituyen un pilar importante dentro de la Modelización Matemática. Podríamos afirmar sin temor a equivocarnos que los pilares sobre los que se fundamentan los modelos basados en

ecuaciones diferenciales son los modelos de Kermack y McKendrick¹², Hethcote¹⁵ y el de Diekmann y Heesterbeek¹⁶.

El uso de ecuaciones diferenciales permite realizar un detallado análisis matemático del modelo en cuestión. El comportamiento de estos modelos depende fundamentalmente de un parámetro umbral llamado *número reproductivo básico*, R_0 , el cual determinará la estabilidad del equilibrio sin infección (*disease-free equilibrium*) y de equilibrio endémico (*endemic equilibrium*). El número reproductivo básico se define como el número de infecciones secundarias causadas por un único individuo infectado en una población enteramente susceptible. De esta manera si la infección se irá reduciendo (el número de individuos infectados decrecerá hasta erradicarse) alcanzándose un estado de equilibrio sin infección estable; si, por el contrario, se verifica que $R_0 > 1$, entonces la infección se propagará (el número de individuos infectados crecerá) llegando a un estado de equilibrio endémico estable.

La aparición del modelo de Kermack y McKendrick en 1927 es el hito más importante de la Epidemiología Matemática. Se trata de un modelo SIR en el que el tamaño de la población se

mantiene constante. Consecuentemente se consideran tres variables dependientes del tiempo: el número de individuos susceptibles: $S(t)$, el número de individuos infectados: $I(t)$, y el número de individuos recuperados: $R(t)$. Dado que se supone que la población se mantiene constante, entonces $S(t) + I(t) + R(t) = N$ para cualquier instante de tiempo t y donde N representa el número total de individuos que forman dicha población. Además se tienen en cuenta dos parámetros, a saber: el índice de transmisión, a , que podemos definir grosso modo como la tasa, por unidad de tiempo, de que un individuo susceptible se contagia al estar en contacto con un individuo infectado y el índice de recuperación, b (tasa, por unidad de tiempo, de que un individuo infectado se recupere). La dinámica del modelo se rige según el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{cases} S'(t) = -\frac{a}{N} \cdot S(t) \cdot I(t) \\ I'(t) = \frac{a}{N} \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t) \\ R'(t) = b \cdot I(t) \end{cases}$$

La notación $S'(t)$, $I'(t)$ y $R'(t)$ indica las respectivas derivadas de $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ respecto del tiempo t , esto es la variación con el tiempo de dichas magnitudes*. La primera ecuación del sistema, $S'(t) = -a \cdot S(t) \cdot I(t) / N$, establece que la variación del número de susceptibles con el tiempo depende del número de contactos entre los individuos susceptibles y los individuos infectados y del índice de transmisión (*Ley de acción de masas*). La segunda ecuación del sistema, $I'(t) = a \cdot S(t) \cdot I(t) / N - b \cdot I(t)$, indica que la variación del número de individuos infectados es la diferencia entre los nuevos infectados y los infectados que se han recuperado. Finalmente, la tercera ecuación, , indica que el aumento de individuos recuperados es proporcional al número de individuos infectados, siendo la constante de proporcionalidad el propio índice de recuperación.

Del estudio matemático del modelo se obtiene que $R_0 = a/b$, con lo que si $a \leq b$ ($R_0 \leq 1$) entonces el sistema alcanza un estado de equilibrio sin infección, mientras que si $a > b$ entonces existe un incremento inicial del número de individuos infectados. Un ejemplo de la evolución de los diferentes compartimentos se puede ver en la figura 5 en diferentes casos: en el apartado (a) se consideran los parámetros $a = 0,25$, $b = 0,1$ con lo que $R_0 = 2,5 > 1$ y se producirá la epidemia; en el apartado (b) el valor de los parámetros es $a = 0,25$, $b = 0,25$ y consecuentemente $R_0 = 1$ y no aumentará el número de individuos infectados (erradicándose con el tiempo).

* Por ejemplo, $S'(t)$ representa la variación del número de individuos susceptibles con el tiempo, esto es, podemos aproximar dicha magnitud por el siguiente cociente:

$S'(t) \approx \frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t}$, donde Δt es el tamaño del paso de tiempo. Si suponemos que $\Delta t = 1$, entonces se podría considerar la siguiente aproximación: $S'(t) \approx S(t + 1) - S(t)$, que daría lugar a un modelo basado en ecuaciones en diferencias.

Otros modelos derivados del Kermack y McKendrick que se pueden considerar como ejemplos paradigmáticos y a partir de los cuales se han desarrollado nuevos modelos matemáticos son, como ya se ha comentado, los debidos a Hethcote¹⁵ y a Dieckmann y Heesterbeek¹⁶. El primero difiere del de Kermack y McKendrick en la incorporación de la tasa de mortalidad; viene definido por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} S'(t) = \mu \cdot N - \mu \cdot S(t) - \frac{a}{N} \cdot S(t) \cdot I(t) \\ I'(t) = -\mu \cdot I(t) + \frac{a}{N} \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t) \\ R'(t) = -\mu \cdot R(t) + b \cdot I(t) \end{cases}$$

donde μ es la tasa de mortalidad. Por otra parte, el segundo es una mejora del de Hethcote al suponer que la población no se mantiene constante a lo largo del tiempo sino que va variando (esto es, se introduce un nuevo parámetro que es la tasa de nacimiento c -que se considera mayor que la tasa de mortalidad-); así el sistema de ecuaciones diferenciales que rige su dinámica es el siguiente:

$$\begin{cases} S'(t) = c \cdot S(t) + c \cdot R(t) - \mu \cdot S(t) - \frac{a}{N} \cdot S(t) \cdot I(t) \\ I'(t) = -\mu \cdot I(t) + \frac{a}{N} \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t) \\ R'(t) = -\mu \cdot R(t) + p \cdot b \cdot I(t) \end{cases}$$

de tal manera que si un individuo se recupera y adquiere inmunidad temporalmente con probabilidad p .

3. Modelos estocásticos basados en autómatas celulares. Aparte de los modelos basados en ecuaciones diferenciales se han propuesto otra serie de modelos basados en paradigmas muy diferentes para intentar solventar algunas de las deficiencias que en ciertos casos presentan estos últimos: se trata de modelos discretos de carácter individual y de naturaleza fundamentalmente estocástica (aunque también se han propuesto de naturaleza determinista). Entre ellos los más destacados son los basados en autómatas celulares.

Los autómatas celulares son modelos simples de computación que son capaces de simular de manera eficaz y eficiente sistemas complejos⁵². Están formados por un número finito de unidades de memoria denominadas células que se encuentran conectadas entre sí siguiendo un determinado patrón, de tal manera que en cada instante de tiempo cada célula está en un estado de entre un número finito de ellos. Este estado va cambiando con el paso discreto del tiempo de acuerdo a una regla de transición local cuyas variables son los estados en el instante anterior de la propia célula y sus vecinas.

Recientemente se ha propuesto un modelo para estudiar la propagación de la meningitis meningocócica producida por el meningococo (*Neisseria meningitidis*) usando autómatas celulares⁵³. Se trata de un modelo compartimental en el que la población es dividida en las siguientes clases: susceptibles, portadores, infectados (con y sin síntomas), recuperados y muer-

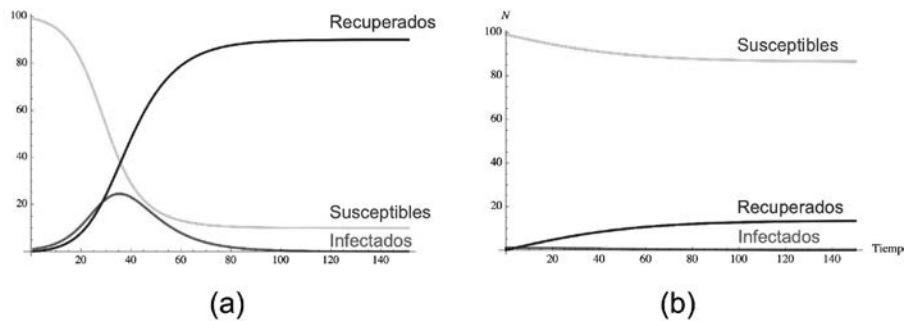


Figura 5

Dinámica del modelo SIR de Kermack-McKendrick con $N=100$ individuos, condiciones iniciales $S(0)=99$, $I(0)=1$ y cuyos parámetros poseen los siguientes valores: (a) $a = 0,25$, $b = 0,1$, y (b) $a = b = 0,25$

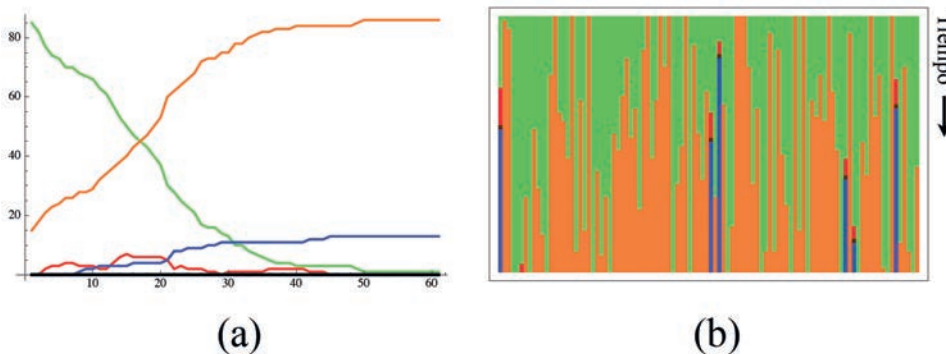


Figura 6

Dinámica del modelo Fresnadillo et al.: (a) Dinámica global; (b) Dinámica individual: cada columna representa un individuo. El código de colores es como sigue: susceptibles (verde), portadores (naranja), infectados (rojo), recuperados (azul) y muertos (negro)

tos. Grosso modo, las reglas de transición entre los diferentes estados se definen como sigue:

- Un individuo susceptible pasa a ser portador (resp. Infectado sin síntomas) con una probabilidad α (resp. β) al entrar en contacto con un individuo infeccioso.

- Un individuo infectado asintomático se mantiene en dicho estado durante el periodo de incubación; pasado el cual pasa a formar parte de la clase de los infectados con síntomas.

- Un individuo infectado se recuperará con una probabilidad que dependerá de si ha sido correctamente diagnosticado o no; en caso contrario morirá.

La mayor parte de los parámetros utilizados en este modelo son de carácter individual, esto es, la probabilidad de contagio, de recuperación, el periodo de incubación e infeccioso dependerá del individuo en cuestión (no obstante, algunos de estos parámetros siempre se moverán en un cierto intervalo).

En la figura 6 se puede observar la dinámica global obtenida.

DISCUSIÓN

Desde un punto de vista cuantitativo, se puede afirmar que el número de modelos matemáticos que han aparecido en la literatura especializada no es muy alto. La aparición de brotes infecciosos de gran impacto social (SARS, H1N1, etc.) han fomentado que la comunidad científica se preocupe por el desarrollo de estos modelos llegando a una situación de incremento acentuado en la actualidad.

Por otro lado, la gran mayoría de los modelos propuestos para el estudio de la propagación de enfermedades infecciosas son de carácter continuo y se encuentran basados en sistemas de ecuaciones diferenciales (ya sean de naturaleza estocástica o determinista). Se trata de modelos bien fundamentados y coherentes desde el punto de vista matemático y con un detallado estudio de las principales características de su dinámica: estabilidad, equilibrio, etc. No obstante presentan algunos inconvenientes que pasaremos a detallar a continuación y que son debidos a su propia naturaleza:

- No tienen en cuenta las interacciones locales entre los individuos que forman la población. Se utilizan parámetros como la tasa de infección, la tasa de recuperación, tasa de mortalidad, etc. pero son de carácter general: el valor del parámetro es constante en la población o, en algunos casos, sigue una determinada distribución de probabilidad. Consecuentemente no se contempla el uso de parámetros individualizados para cada uno de los individuos. El índice de infección podría variar de un individuo a otro en función de diferentes características: sistema inmunológico, historial clínico, edad, sexo, etc. En consecuencia, parece razonable pedir a un modelo matemático que tenga en cuenta estos hechos.

- Suponen que los individuos están homogéneamente distribuidos y conectados todos entre sí (ley de acción de masas). Cuando se analiza la propagación de una enfermedad infecciosa de manera macroscópica (en toda una población en su conjunto) los resultados que se obtienen dan una aproximación bastante buena de lo que ocurre en la realidad; ahora bien, si analizamos dicha propagación en entornos reducidos (enfermedades nosocomiales, etc.) los resultados obtenidos son manifiestamente mejorables ya que a escala microscópica la dinámica es muy sensible a las interconexiones locales.

- No pueden simular la dinámica individual de cada uno de los elementos de la sistema. Bien es cierto que, cuando el tamaño de la población es muy grande estos modelos son adecuados ya que el comportamiento general obtenido puede ser muy similar (en cuanto a tendencias) a lo que se produce en la realidad, pero se omite el uso de información individual de relevancia para el modelo. Consecuentemente, en los modelos basados en ecuaciones diferenciales podemos obtener buenos resultados acerca del comportamiento global aunque no tendremos información sobre el comportamiento individual.

Estas tres fundamentales deficiencias que presentan los modelos basados en ecuaciones diferenciales pueden ser subsanadas de manera si se utilizan otro tipo de modelos como los basados en autómatas celulares o los basados en agentes. En estos sería posible tener en cuenta las características individuales de cada una de los individuos; además se podrían considerar diferentes topologías de conexión e incluso variarlas con el tiempo. De esta manera tendríamos definido un modelo en el que la dinámica variara en función de los distintos parámetros individuales.

El comportamiento individualizado que nos proporcionan estos modelos de cada una de los individuos sería de gran utilidad a la hora de trazar la dinámica de una infección una vez ocurrida y a partir de ello sacar conclusiones. Es más, se podrían tener predicciones en tiempo real y en los primeros estados de una epidemia y simular medidas de control evaluando de esta manera su impacto.

Cuando el tamaño de la población es pequeño, los modelos más adecuados para ser utilizados en Epidemiología Matemática son los modelos estocásticos ya que el azar en este tipo de procesos juega un papel importante: no se puede predecir de manera inequívoca si un determinado individuo va a contraer, por ejemplo, la gripe durante un proceso epidémico; ello dependerá de una cierta probabilidad que, a su vez, de-

pende de múltiples factores: contacto con infectados, sistema inmunológico, etc. No obstante si el tamaño de la población es lo suficientemente grande y se está interesado en conocer las tendencias genéricas de los diferentes grupos de población se pueden usar modelos deterministas sin mayor problema ya que las fluctuaciones estocásticas serán pequeñas y perturbarán poco las tendencias obtenidas.

CONCLUSIONES

En este trabajo se han estudiado los modelos matemáticos propuestos hasta la fecha para estudiar el comportamiento de la propagación de enfermedades infecciosas.

No han aparecido en la literatura un gran número de estos modelos, aunque en la actualidad se está viviendo un auge de los mismos ocasionado por el impacto social de los recientes brotes de enfermedades infecciosas.

La gran mayoría son de naturaleza continua y hacen uso de sistemas de ecuaciones diferenciales. Son modelos eminentemente matemáticos que no han sido implementados computacionalmente para dar lugar a un simulador que ayude en la toma de decisiones al gestor en seguridad de la información.

Estos modelos presentan una serie de deficiencias que no lo hacen adecuados para la toma de decisiones ante una epidemia. Estas deficiencias podrían ser subsanadas por modelos discretos (ya sean de naturaleza determinista o, principalmente, estocástica) como serían los modelos basados en agentes o los modelos basados en autómatas celulares.

Las líneas futuras de investigación en este campo pasan por el perfeccionamiento de los modelos discretos de naturaleza estocástica que permitirán un mejor conocimiento sobre todos los aspectos de la dinámica epidemiológica de los procesos infecciosos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación "Memoria D. Samuel Solórzano Barruso" (Universidad de Salamanca).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vall M. Modelos matemáticos para el estudio de la epidemiología de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 207-8.
2. Montesinos López OA., Hernández Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 218-26.
3. Basáñez MG, Rodríguez DJ. Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores. *Entomotropica* 2004; 19: 113-34.
4. Keeling MJ, Danon L. Mathematical modelling of infectious diseases. *Br Med Bull* 2009; 92: 33-42.
5. Grassly NC, Fraser CH. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 477-87.

6. Garnett GP, Cousens S, Hallett TB, Steketee R, Walker N. Mathematical models in the evaluation of health programmes. *Lancet* 2011; 378: 515-25.
7. Pradas Velasco R, Antoñanzas Villar F, Mar J. Modelos matemáticos para la evaluación económica: los modelos dinámicos basados en ecuaciones diferenciales. *Gac Sanit* 2009; 23: 473-8.
8. Brauer F. Mathematical epidemiology is not an oxymoron. *BMC Public Health* 2009; 9 Suppl 1:S2.
9. Bernoulli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité cause par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la pré-venir. Paris: Memoires de mathématiques et de physiques tirés des registres de l'Academie Royale des Sciences, de l'année 1760.p. 1-45.
10. Hamer WH. Epidemic disease in England. *Lancet* 1906; 1: 733-39.
11. Ross R. The prevention of Malaria. 2nd ed. Londres: Murray; 1911.
12. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics, part I. *Proc Roy Soc Edin A* 1927; 115: 700-21.
13. Ross R. Some a priori pathometric equations. *BMJ* 1915; 1: 546-547.
14. Ross R, Hudson HP. An application of the theory of probabilities to the study of a priory pathometry, part III. *Proc Roy Soc Lond A* 1917; 93: 225-240.
15. Hethcote HW. Qualitative analyses of communicable disease models. *Math Biosci* 1976; 28: 335-356.
16. Diekmann O, Heesterbeek JAP. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Chichester: John Wiley & Sons, 2000.
17. Wu P, Lau EH, Cowling BJ, Leung CC, Tam CM, Leung GM. The Transmission Dynamics of Tuberculosis in a Recently Developed Chinese City. *PLoS One* 2010; 5: e10468.
18. Waaler H, Geser A, Andersen S. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. *Am J Public Health Nations Health* 1962; 52: 1002-13.
19. Coen PG, Cartwright K, Stuart J. Mathematical modelling of infection and disease due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica*. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 180-8.
20. Balcan D, Hu H, Gonçalves B, Bajardi P, Poletto Ch, Ramasco JJ, et al. Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility. *BMC Med* 2009; 7: 45.
21. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future swine flu (H1N1). *BMC Med* 2009; 7: 30.
22. Inaba H, Sekine H. A mathematical model for Chagas disease with infection-age-dependent infectivity. *Math Biosci* 2004; 190: 39-69.
23. Kwok KO, Leung GM, Lam WY, Riley S. Using models to identify routes of nosocomial infection: a large hospital outbreak of SARS in Hong Kong. *Proc Biol Sci* 2007; 274: 611-7.
24. Choi BC, Pak AW. A simple approximate mathematical model to predict the number of severe acute respiratory syndrome cases and deaths. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 831-5. (Erratum in: *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 531).
25. Ohkusa Y, Taniguchi K, Okubo I. Prediction of smallpox outbreak and evaluation of control-measure policy in Japan, using a mathematical model. *J Infect Chemother* 2005; 11: 71-80.
26. Wasserstein-Robbins F. A mathematical model of HIV infection: Simulating T4, T8, macrophages, antibody, and virus via specific anti-HIV response in the presence of adaptation and tropism. *Bull Math Biol* 2010; 72: 1208-53.
27. Mesa-Mazo MJ, Vergaño-Salazar JG, Sánchez-Botero CE, Muñoz-Loaiza A. A mathematical model representing HIV/AIDS transmission dynamics in a sexually-active population. *Rev Salud Pública (Bogota)* 2010; 12: 308-16.
28. Capasso V, Paveri-Fontana SL. A mathematical model for the 1973 cholera epidemic in the European Mediterranean region. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1979; 27:121-32.
29. Andrews JR, Basu S. Transmission dynamics and control of cholera in Haiti: an epidemic model. *Lancet* 2011; 377: 1248-55.
30. Chitnis N, Schapira A, Smith T, Steketee R. Comparing the effectiveness of malaria vector-control interventions through a mathematical model. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 230-40.
31. Wang X, Tao Y, Song X. Mathematical model for the control of a pest population with impulsive perturbations on diseased pest. *Applied Mathematical Modelling* 2009; 33: 3099-3106.
32. Fryer HR, Frater J, Duda A, Roberts MG, Phillips RE, McLean AR. Modelling the evolution and spread of HIV immune escape mutants. *PLoS Pathogens* 2010; 6: e1001196.
33. Moslonka-Lefebvre M, Harwood T, Jeger MJ, Pautasso M. SIS along a continuum (SISc) epidemiological modelling and control of diseases on directed trade networks. *Math Biosci* 2012; 236: 44-52.
34. Gao D, Ruan S. A SIS patch model with variable transmission coefficients. *Math Biosci* 2011; 232: 110-115.
35. Guan Y, Chen H, Li K, Riley S, Leung G, Webster R, Peiris J, Yuen K. A model to control the epidemic of H5N1 influenza at the source. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 132.
36. Navarro-Robles E, Martínez-Matsushita L, López-Molina R, Fritz-Hernández J, Flores-Aldana BA, Mendoza-Pérez JC. Modelo para estimación del comportamiento epidémico de la influenza A (H1N1) en México. *Rev Panam Salud Publica* 2012; 31 (4): 269-274.
37. Vanderpas J, Louis J, Reynders M, Mascart G, Vandenberg O. Mathematical model for the control of nosocomial norovirus. *J Hosp Infect* 2009; 71: 214-22.
38. Kosiński RA, Grabowski A. Nonlinear model of epidemic spreading in a complex social network. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci* 2007; 11: 435-450.
39. Misra AK, Singh V. A delay mathematical model for the spread and control of water borne diseases. *J Theor Biol* 2012; 301: 49-56.
40. Foley JE, Zipser J, Chomel B, Girvetz E, Foley P. Modeling plague persistence in host-vector communities in California. *J Wildl Dis* 2007; 43: 408-424.
41. Zhang T, Teng Z. Pulse vaccination delayed SEIRS epidemic model with saturation incidence. *Appl Math Model* 2008; 32: 1403-1416.
42. Glasser J, Taneri D, Feng Z, Chuang JH, Tüll P, Thompson W, McCauley MM, Alexander J. Evaluation of targeted influenza vaccination strategies via population modeling. *PLoS ONE* 2010; 5: e12777.
43. Wang X, Xue Y. Analysis of HFMD in China using a SEIQR model. *Far East J Math Sci* 2011; 58: 83-98.

44. Corson S, Greenhalgh D, Hutchinson S. Mathematically modelling the spread of hepatitis C in injecting drug users. *Math Med Biol* 2012; 29: 205-230.
45. D'Agata EM, Webb GF, Horn MA, Moellering RC Jr, Ruan S. Modeling the invasion of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into hospitals. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 274-284.
46. Pinto A, Aguiar M, Martins J, Stollenwerk N. Dynamics of epidemiological models. *Acta Biotheor* 2010; 58: 381-389.
47. Liao CM, Chang CF, Liang HM. A probabilistic transmission dynamic model to assess indoor airborne infection risks. *Risk Anal* 2005; 25: 1097-1107.
48. Song LP, Jin Z, Sun GQ. Reinfection induced disease in a spatial SIRI model. *J Biol Phys* 2011; 37: 133-140.
49. Botari T, Alves SG, Leonel ED. Explaining the high number of infected people by dengue in Rio de Janeiro in 2008 using a susceptible-infective-recovered model. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2011; 83(3 Pt 2): 037101.
50. Jiang W, Sullivan AM, Su C, Zhao X. An agent-based model for the transmission dynamics of *Toxoplasma gondii*. *J Theor Biol* 2012; 293: 15-26.
51. Perez L, Dragicevic S. An agent-based approach for modeling dynamics of contagious disease spread. *Int J Health Geogr* 2009; 8: 50.
52. Wolfram S. *A New Kind of Science*. Champaign (IL): Wolfram Media Inc; 2002.
53. Fresnadillo-Martínez MJ, García Merino E, García Sánchez E, García Sánchez JE, Martín del Rey A, Rodríguez Sánchez G. A mathematical model to study the meningococcal meningitis. *Proc Comput Sci* (en prensa).