

Artículo



Revista

Ciencia
y Naturaleza

Modelado de enfermedades infecciosas mediante ecuaciones integrales con retardo

Reynaldo Ortiz Perez
Belem Saldivar
Sabine Mondié

1041

Artículo

Modelado de enfermedades infecciosas mediante ecuaciones integrales con retardo

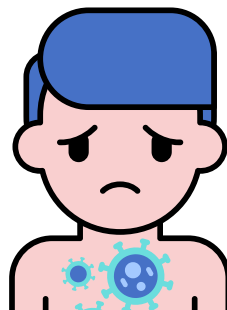
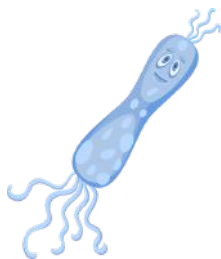
Cómo citar este artículo: Ortiz-Perez R, Saldivar B, Mondié S. 2023. Modelado de enfermedades infecciosas mediante ecuaciones integrales con retardo. Revista Ciencia y Naturaleza 01 (1041): 00-00.

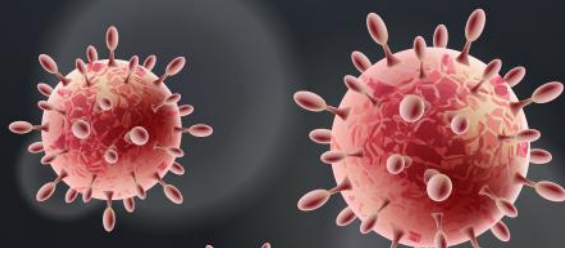


Propagación de enfermedades

Las enfermedades infecciosas son un problema de salud a nivel mundial, algunas llegan a ser mortales, pueden ser causadas por bacterias, virus u hongos. Dependiendo de la velocidad y la efectividad con la que se propagan estas enfermedades pueden dar lugar a un brote, una epidemia y en casos más graves se puede llegar a una pandemia.

A lo largo de la historia han existido enfermedades letales cuya propagación ha reducido considerablemente a la población mundial de ese entonces. Por ejemplo, según los datos recolectados y de acuerdo con modelos modernos, se estima que la peste bubónica que afectó principalmente al norte de África, Europa y Asia llevó a la muerte a entre 80 y 220 millones de personas. La gripe española infectó a entre 40 y 50 millones de personas y fue letal para entre el 2.5 y 5% de la población mundial. La viruela fue una enfermedad infecciosa de la que se tienen registros de su existencia desde el año 10,000 a.C. y en 1980, se declaró erradicada por la organización mundial de la salud. Sin embargo, durante su existencia se produjeron epidemias periódicas que impactaron en la población mundial, ya que hasta el 30% de los infectados sucumbían ante la enfermedad, y los que sobrevivían, presentaban deformaciones producidas por las cicatrices, mientras que otros además presentaban ceguera. En América, se produjo un colapso demográfico de las poblaciones nativas debido a la introducción de la enfermedad por los colonizadores europeos.

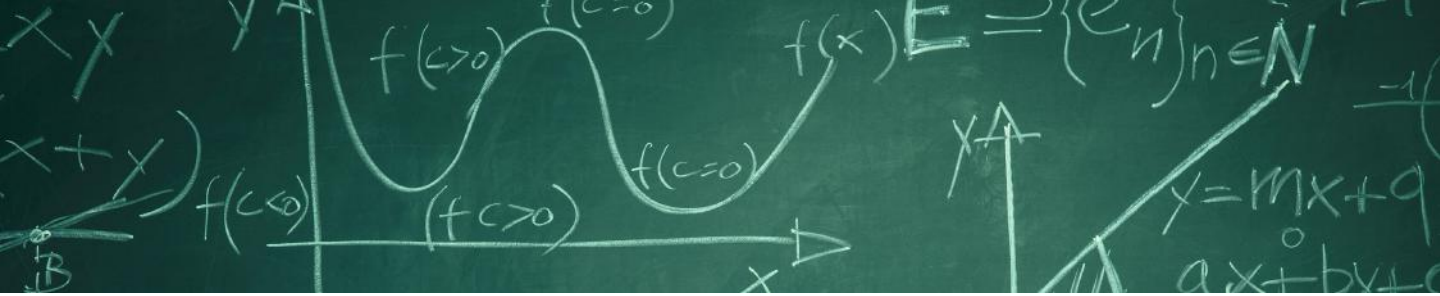




El conocimiento de la letalidad de diferentes enfermedades, así como sus secuelas motivaron a la población a tratar de evitar los contagios adoptando medidas que se siguen utilizando en la actualidad. Disponer de lugares especiales alejados de la población para tratar a los enfermos y aislar a los viajeros durante un periodo de 30 a 40 días antes de permitirles la entrada a las urbes, hoy en día se conoce como cuarentena y fue el principio del distanciamiento social como medida de prevención. Los estudios de las enfermedades y los medios por los que se propaga también ayudaron a prevenir los contagios a través de una mayor higiene y la reducción de la exposición con los infectados. Estos estudios también dieron lugar a las primeras inoculaciones que finalmente llevaron al desarrollo de vacunas para prevenir o reducir los efectos de las enfermedades. En el caso de la viruela, se llevó a cabo un programa de vacunación masiva a nivel global, promovido principalmente por la entonces Unión Soviética, con el que se logró erradicar la enfermedad.

Por otro lado, la vacunación y el desarrollo de tratamientos con antibióticos permiten controlar y evitar grandes brotes de enfermedades infecciosas, como la peste bubónica. Sin embargo, la bacteria que causa la peste bubónica sigue circulando libremente en la naturaleza, con el peligro latente de infectar a los humanos por la picadura de pulgas portadoras o por el contacto con los fluidos de animales enfermos.

En la actualidad, una herramienta de gran utilidad para los diferentes gobiernos e instituciones de salud son los modelos matemáticos que describen la propagación de enfermedades infecciosas. Estos permiten predecir la evolución de un brote y de acuerdo con el número de infectados y la velocidad con la que se propaga la enfermedad, se puede decidir si es necesario tomar medidas de salud pública como el distanciamiento social, la instalación de filtros sanitarios y la vacunación. También se puede observar la efectividad de la aplicación de estas medidas preventivas en la reducción de la propagación de dicha infección entre la población.



Cuando se habla de modelos matemáticos de enfermedades infecciosas lo más común es encontrarse con los modelos clásicos SIR (Susceptible, Infectado, Recuperado), SEIR (Susceptible, Expuesto, Infectado, Recuperado) o alguna de sus variaciones que incluyen etapas adicionales de la enfermedad a través de las que se mueve la población que se infecta. En estos modelos cada etapa de la enfermedad se describe con una ecuación diferencial.

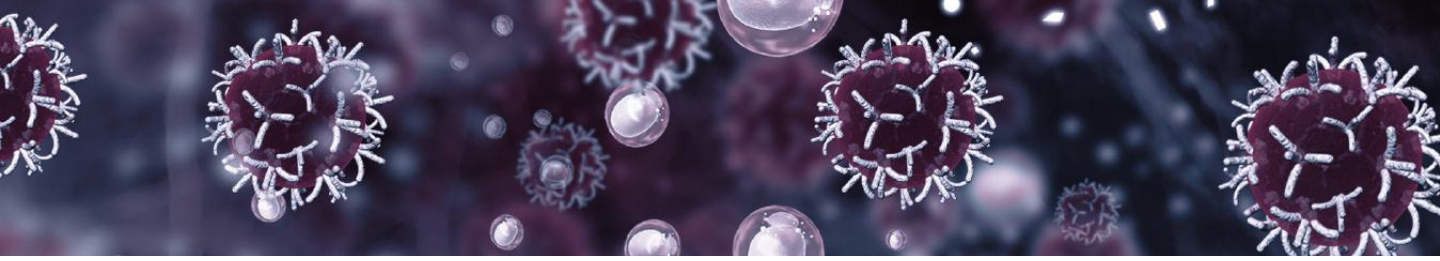
Las ecuaciones integrales con retardo no son ampliamente utilizadas como ocurre, por ejemplo, con las ecuaciones diferenciales. Esta es la razón principal por la que su aplicación y estudio pasan desapercibidos. Sin embargo, las ecuaciones integrales con retardo permiten modelar fenómenos de transporte de materiales, dinámicas internas introducidas por los controles de algunos sistemas con retardo, también modelan dinámicas de población y la propagación de enfermedades infecciosas.

Ecuaciones integrales con retardo

Las ecuaciones integrales con retardo son un tipo de ecuaciones en las que la función a determinar se encuentra como parte de un integrando, en este caso, el valor de la función desconocida en un instante de tiempo ($y(t)$) depende de sus valores en tiempos pasados. Una ecuación integral con retardo puede definirse como:

$$y(t) = \int_{-h}^0 n(\theta)y(t + \theta)d\theta,$$

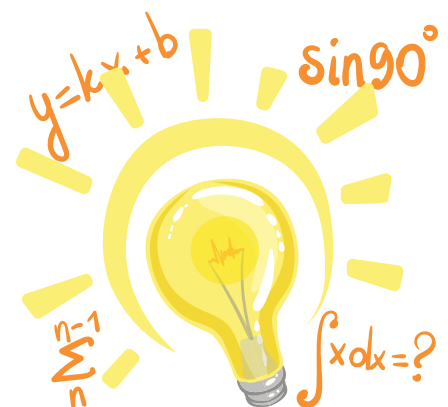
donde h es el tiempo de retardo y la función $n(\theta)$ se llama núcleo de la ecuación, la condición inicial es una función que se denota $\varphi(\theta)$ definida para valores de θ entre $[-h, 0)$.



A pesar de la poca popularidad de las ecuaciones integrales con retardo, los modelos matemáticos que se obtienen con su uso, constituyen una alternativa que ofrece ventajas frente a los modelos más utilizados descritos por ecuaciones diferenciales. Por ejemplo en el modelado de poblaciones, se considera el rango de edad en la que las hembras son fértiles, así como las probabilidades de dar a luz a otra hembra. Realizando pequeñas modificaciones a los modelos de población y cambiando la interpretación de las variables, se obtienen modelos de propagación de enfermedades infecciosas como viruela, sarampión, paperas, gripe española, influenza y recientemente la enfermedad por coronavirus COVID-19. Los modelos basados en ecuaciones integrales con retardo permiten determinar el número reproductivo efectivo (R) por medio de operaciones simples, dando la oportunidad de observar los cambios en el valor de este número. Otra ventaja de las ecuaciones integrales con retardo es que los modelos epidemiológicos se simplifican y se puede reducir a una o dos ecuaciones si se quiere incluir la dinámica del número efectivo reproductivo. Esto a su vez simplifica el desarrollo de simulaciones numéricas.

Modelado de enfermedades infecciosas

El modelado matemático de diferentes fenómenos y procesos permite realizar simulaciones numéricas para observar su comportamiento bajo diferentes condiciones, lo cual simplifica la toma de decisiones. Es importante mencionar que los modelos matemáticos reducen los costos al disminuir la cantidad de ensayos reales y permiten experimentar en los casos en los que las pruebas llevarían mucho tiempo, como es el caso de las dinámicas de población.



Una de las aplicaciones que en años recientes ha recibido mayor atención por parte de la comunidad científica, en parte debido a la pandemia de SARS-CoV-2, es el análisis de la propagación de enfermedades infecciosas. Debido a esta situación, los modelos de enfermedades comenzaron a tomar mayor importancia. Además de los modelos compartimentales, basados en ecuaciones diferenciales como los SIR o SEIR, se estudiaron modelos de ecuaciones diferenciales con retardos y también modelos basados en ecuaciones integrales con retardos.

El número reproductivo efectivo (R) del que se habló tanto en las noticias durante la pandemia de COVID-19 tiene una relación directa con el modelo pues aparece de forma explícita en la ecuación integral con retardo de la forma:

$$y(t) = R \int_{-h}^0 g(\theta)y(t + \theta)d\theta.$$

En esta ecuación, el valor del retardo (h) es el tiempo total en que una persona se mantiene infectada, es decir, desde el momento en que tuvo contacto con una persona infectada y adquiere la infección, hasta el momento de su recuperación. La infectividad, que se puede definir como la capacidad de contagiar a otras personas, es variable; aumenta desde el momento de la infección hasta llegar a un punto en que se es más contagioso y, posteriormente, esta capacidad disminuye hasta desaparecer cuando la persona se recupera. Esta variación es capturada en el núcleo de la ecuación integral ($g(\theta)$). Una buena opción para representar el núcleo de la ecuación en este caso es utilizar una distribución gama que, de acuerdo con diferentes investigaciones, es una aproximación biológicamente realista y fácil de caracterizar, pues solo se requiere de dos valores: el factor de forma y el factor de escala. En la práctica, estos valores se determinan usando datos clínicos y realizando un seguimiento de casos. La Figura 1 muestra la aproximación de un histograma de datos mediante una distribución gama.

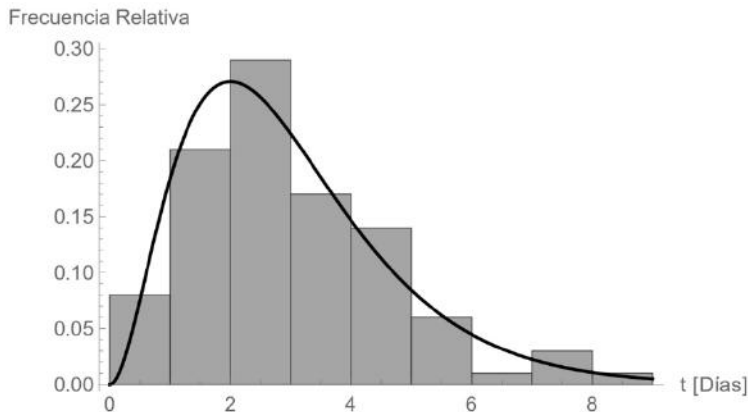


Figura 1. Ejemplo de un histograma de frecuencias y su aproximación mediante una función gama. En los modelos epidemiológicos se realiza una aproximación similar con los datos clínicos y el seguimiento de casos, la función gama obtenida se utiliza como núcleo de la ecuación integral con retardo.

En los modelos integrales no es posible observar la evolución de cada etapa de la enfermedad, es decir, la población susceptible, expuesta, infectada y recuperada como ocurre en los modelos clásicos (modelo SEIR y/o sus variaciones), sino que se muestra la incidencia de la infección en la población. En otras palabras, se observa la proporción de la población que se encuentra infectada en un tiempo determinado, sin importar en qué etapa de la enfermedad se encuentran, es decir, si acaban de adquirir la enfermedad o si están a punto de recuperarse. La Figura 2 muestra el resultado obtenido al simular una ecuación integral con retardo representando la propagación de una enfermedad infecciosa.

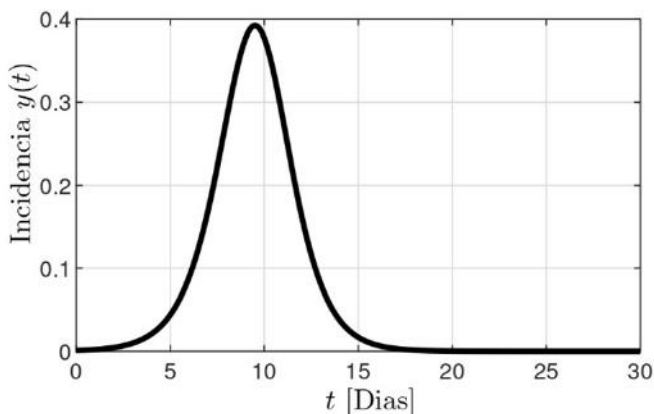


Figura 2. Simulación de un ejemplo académico de una ecuación integral con retardo modelando la propagación de una infección; el núcleo de la ecuación es una distribución gama, la incidencia muestra el porcentaje de la población infectada en cada instante de tiempo t .



Monitoreo del número efectivo reproductivo

El retardo de los modelos integrales refleja de forma natural el efecto de los cambios en las interacciones de la población debido a la toma de medidas de prevención para reducir los contagios. Es decir, los cambios en la forma en que se propaga la enfermedad no se observan inmediatamente, como ocurre con los modelos que no toman en cuenta los retardos, sino que, al igual que ocurre en la realidad, los cambios se reflejan cierto tiempo después de tomar medidas sanitarias, como el uso de cubre bocas, distanciamiento social y cuarentena. De esta forma, la situación actual es un reflejo de las acciones que la población realizó con anterioridad.

Debido a que el número efectivo reproductivo aparece explícitamente en la ecuación integral, con este tipo de modelos es posible realizar un seguimiento de dicho número. Cabe mencionar que esta es una tarea muy importante, pues los cambios en el número efectivo reproductivo son un indicador de la efectividad de las políticas de salud pública que se hayan aplicado para reducir los contagios entre la población. Si el valor de R es menor a 1, la enfermedad no tiene potencial de convertirse en epidemia y será un brote que afectará a un pequeño número de individuos (la ecuación es estable). Por el contrario, si el valor es mayor a 1, la enfermedad tiene el potencial de provocar una epidemia (la ecuación es inestable). Los cambios en el número R y su efecto en la incidencia de la infección sobre la población, así como la influencia del retardo, se muestran en las Figuras 3 y 4.



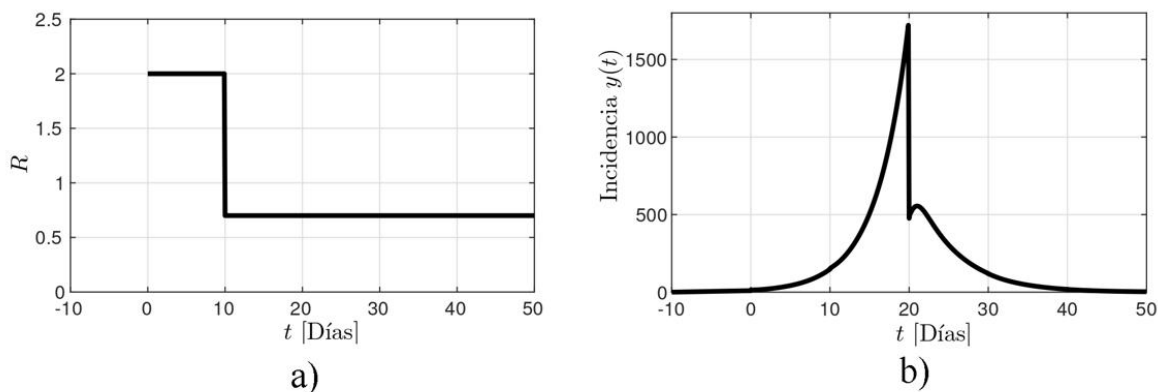


Figura 3. Simulación de una ecuación integral con retardo de 10 días y distribución gama en el núcleo. Se considera una condición inicial constante para los 10 días previos al inicio de la propagación, en este caso la incidencia muestra el número de individuos infectados. a) Durante los 10 días previos al inicio de la propagación de la infección no hay un valor de R por lo que no se observa en la gráfica, durante los 10 días posteriores al inicio de la propagación de la infección, se considera $R = 2$, en el día 10 este valor se reduce abruptamente a $R = 0.7$. b) Se observa un crecimiento inicial rápido y posteriormente, al reducir el valor de R , la incidencia decrece hasta desaparecer, sin embargo, debido al retardo, el efecto del cambio en R se observa hasta el día 20.

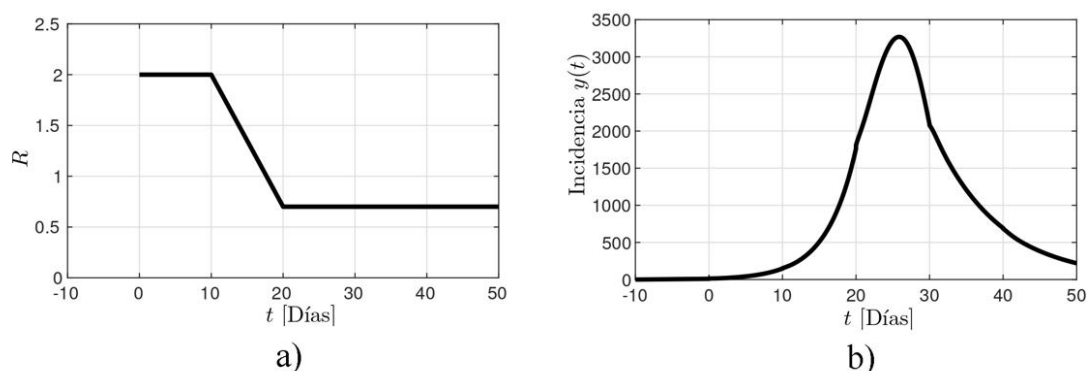


Figura 4. Simulación de una ecuación integral con retardo de 10 días y distribución gama en el núcleo, con condición inicial constante para los 10 días previos al inicio de la propagación. La incidencia representa el número de individuos infectados. a) El valor de R en los 10 días anteriores al inicio de la propagación de la infección no aparece en la gráfica ya que en este periodo de tiempo la ecuación integral aún no actúa. Durante los primeros 10 días de la propagación se considera $R = 2$, en el día 10 este valor comienza a disminuir linealmente hasta llegar a $R = 0.7$ en el día 20. b) Al principio el crecimiento es rápido, durante el periodo en que el valor de R disminuye, la incidencia llega a un punto máximo para después decrecer, debido al retardo, el efecto del cambio del valor de R en la propagación de la infección se observa 10 días después.



Nuevos estudios

Estudios recientes utilizan las ecuaciones integrales con retardo para describir el comportamiento de la enfermedad por COVID-19. Algunos autores defienden el uso de estas ecuaciones por las ventajas que ofrecen, entre ellas la capacidad para monitorear el número efectivo reproductivo para llevar un control de las medidas de prevención de la enfermedad; el aumento o disminución de dicho número es un indicador de la efectividad de las medidas sanitarias tomadas por la población.

Ahora bien, la estabilidad de los modelos infecciosos se deduce mediante el valor del número efectivo reproductivo R . Concluir sobre la estabilidad del modelo se complica si se considera que el número efectivo reproductivo es una matriz y no un escalar. Una matriz permite considerar las interacciones entre diferentes grupos de la población, donde cada elemento representa el número esperado de infectados, como efecto de las interacciones entre los diferentes grupos. Los análisis de estabilidad que extienden el criterio de Lyapunov permiten realizar el análisis de las ecuaciones, donde R es una matriz. Cabe mencionar que el criterio de estabilidad que se ha obtenido es simple y proporciona buenos resultados, pues las condiciones de estabilidad resultan necesarias y suficientes.

En caso de que no se quieran aproximar los datos clínicos del núcleo ($g(\theta)$), con las ecuaciones integrales con retardo, se tiene la posibilidad de trabajar directamente con un histograma de dichos datos mediante una ecuación con núcleo constante por segmentos, lo que deriva en una ecuación con retardos múltiples y núcleos constantes que puede expresarse como:

$$y(t) = R \sum_{j=1}^m \int_{-j\bar{h}}^0 a_j y(t + \theta) d\theta,$$



donde a_j para $j = 1, \dots, m$ son constantes y \bar{h} es el retardo base. Gracias a la extensión del criterio de Lyapunov para ecuaciones integrales con retardo, es posible analizar la estabilidad de ecuaciones con múltiples retardos y núcleos constantes, permitiendo analizar directamente un modelo descrito por datos clínicos empleando un núcleo constante por segmentos, sin necesidad de caracterizar la distribución gama. Los estudios de estabilidad donde se compara la ecuación con múltiples retardos y núcleos constantes a partir de un histograma y la ecuación con la aproximación del histograma por una distribución gama, arrojan resultados similares para ambas ecuaciones, dando una ventaja adicional a los modelos epidemiológicos descritos con ecuaciones integrales con retardo que puede ser decisiva a la hora de modelar y simular una epidemia.

Agradecimientos

Proyecto apoyado por el CONACYT en el año 2023. Propuesta CF-2023-I-722 y proyecto A1-S-24796



Para Consulta

- Lopéz MM, Cardona Zorrilla AF. 2020. La peste negra: el enemigo incorpóreo. *Medicina* 42(2): 196–210.
- Marquez Morfin M, Molina del Villar A. 2010. El otoño de 1918: las repercusiones de la pandemia de gripe en la ciudad de México. *Desacatos: Revista de ciencias sociales* 32: 121-144.
- Fenner F, Henderson DA, Arita I *et al.* 1988. Smallpox and its eradication. *History of International Public Health* (6): 209-245.
- Ortiz R, Saldívar B, Mondié S. 2022. Modeling Infectious Diseases via Integral Delay Equations. *Revista digital AMCA* 5: 374–379.
- Champredon D, Dushoff J, Earn DJD. 2018. Equivalence of the Erlang-distributed SEIR epidemic model and the renewal equation. *SIAM Journal on Applied Mathematics* 78(6): 3258–3278.
- Coale AJ. 1972. *The growth and structure of human populations: A mathematical investigation.* Princeton University Press, Princeton, New Jersey.

- Fodor Z, Katz SD, Kovacs TG. 2020. Why integral equations should be used instead of differential equations to describe the dynamics of epidemics. <https://arxiv.org/abs/2004.07208v2>.
- Vazquez A. 2021. Exact solution of infection dynamics with gamma distribution of generation intervals. *Physical Review E* 103(4): 1–6.
- Wallinga J, Lipsitch M. 2007. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proceedings of the royal society B* 274(6): 599-604.
- Ortiz R, Egorov A, Mondié S. 2022. Necessary and sufficient stability conditions for integral delay systems. *International Journal of Robust and Nonlinear Control* 32(6): 3152–3174.
- Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E *et al.* 2013 Modelización matemática de la propagación de enfermedades infecciosas: de dónde venimos y hacia dónde vamos. *Revista Española de Quimioterapia* 26(2): 81 – 91.
- Park SW, Champredon D, Weitz JS *et al.* 2019. A practical generation-interval-based approach to inferring the strength of epidemics from their speed. *Epidemics* 27: 12-18.

Crédito de imágenes en orden de aparición: Mohammed Haneefa Nizamudeen (Getty Images, GI), E_Y_E (GI Signature), hh5800 (GI Signature), Jelena Stanojkovic (GI), Ca-ssis (GI), Mangostar Studio, Poocho Std., amethyststudio, Tiero, NotionPic, brijith vijayan (GI), Viola08 (GI), Sketchify Education, Marcus Millo (GI), greenleaf123 (GI), metamorworks (GI), Drawlab19, ronstik (GI), wannawit (Good Choice), Greenflash, robuart.



Reynaldo Ortiz Perez

Egresado del programa de doctorado del Departamento de Control Automático del CINVESTAV-IPN. Sus áreas de interés son el análisis de sistemas con retardo y sus aplicaciones, sistemas biológicos, robótica, vehículos submarinos autónomos (AUV) e inteligencia artificial.

Contacto: rortiz@ctrl.cinvestav.mx



Belem Saldivar

Investigadora adscrita al Departamento de Control Automático del CINVESTAV-IPN. Sus temas de investigación son control no lineal, sistemas con retardos, sistemas biomédicos, sistemas de energía renovable y control de vibraciones mecánicas.

Contacto: belem.saldivar@cinvestav.mx



Sabine Mondié

Investigadora adscrita al Departamento de Control Automático del CINVESTAV-IPN. Sus temas de investigación son estructura de sistemas lineales, sistemas con retardos y sistemas biológicos.

Contacto: smondie@ctrl.cinvestav.mx