

EPIDEMIOLOGÍA MATEMÁTICA

María de Lourdes Esteva

Departamento de Matemáticas

Facultad de Ciencias, UNAM

lesteva@cienciaas.unam.mx

El primer resultado conocido en el cual, aparentemente por vez primera, se usó un modelo matemático para estudiar la difusión de una enfermedad infecciosa en la población y las ventajas de un programa de vacunación, fue propuesto por el médico, físico y matemático Daniel Bernoulli en 1760 ante la Academia Real de Paris para defender la práctica de variolación o inoculación contra la viruela [5]. La técnica de variolación, usada desde tiempos remotos en India y China, consiste en hacer una incisión en la piel de un individuo susceptible de contraer la enfermedad, colocar en ella material tomado de pústulas de viruela de un caso activo con la intención de producir un ataque ligero. Una vez que la persona se recuperaba de la enfermedad adquiría inmunidad permanente.

Algunos autores consideran que los inicios de la epidemiología matemática moderna se deben al médico ruso P.D. En'ko [15], quien aplicó un modelo matemático a tiempo discreto a epidemias de sarampión que ocurrieron en internados de San Petersburgo [15].

Pero se reconoce que los fundamentos de la epidemiología matemática tal como se conocen actualmente se deben a los trabajos de W.H. Hamer, Sir Ronald Ross, W.O. Kermack y A.G. McKendrick, los cuales fueron publicados entre 1906 y 1935 [20, 28, 36].

El médico epidemiólogo W.H. Hamer, observando en los registros epidémicos un aumento y posterior disminución de los infecciosos, postuló que el curso de una epidemia depende de los contactos entre individuos susceptibles e infecciosos. Esta noción se convirtió en uno de los conceptos más importantes en epidemiología matemática: *la ley de acción de masas*, la cual establece que la tasa a la cual una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos.

Sir Ronald Ross, también conocido como *Papá Mosquito*, fue un destacado médico bacteriólogo ganador del Premio Nobel de Medicina en 1911 debido a que descubrió que la hembra del mosquito *Anopheles* era la re-

sponsable de la transmisión de la malaria (enfermedad endémica en África que cobraba muchas víctimas en los ejércitos europeos). Como consecuencia de su descubrimiento, postuló un modelo en ecuaciones diferenciales considerando la población de humanos y mosquitos. El objetivo de este modelo era demostrar que no era necesario eliminar a la población de mosquitos para erradicar la enfermedad, tarea por demás imposible, sino que bastaba con reducir dicha población por debajo de un nivel crítico, para evitar los brotes de malaria. Aunque en principio la sugerencia de Ross no fue bien acogida, los experimentos de campo confirmaron sus conclusiones. En el modelo de Ross ya es posible determinar el futuro de la enfermedad dando el número inicial de poblaciones de humanos y mosquitos, así como sus tasas de infección, recuperación, natalidad y mortalidad [36].

Posteriormente, A.G. Kermack y W. O. McKendrick también médicos de salud pública, para responder las preguntas: ¿por qué las enfermedades se desarrollan intempestivamente y después desaparecen de la misma forma sin afectar a toda la comunidad? ¿una epidemia se acaba por falta de infecciosos, o por falta de susceptibles? publicaron las bases de la actual Epidemiología Matemática, a partir de las cuales los modelos epidemiológicos han sido desarrollados. En su modelo introdujeron un mayor grado de generalidad, ya que consideraron las clases de susceptibles, infectados y recuperados, así como tasas de infección, recuperación y mortalidad. También modelaron el curso de una enfermedad endémica, esto es, que persiste todo el tiempo en una población, y relacionaron sus resultados con experimentos de epidemias en ratones. Como consecuencia de sus investigaciones, Kermack y McKendrick obtuvieron el célebre *Teorema del Umbral* con el que dan respuesta a sus preguntas originales, ya que este resultado postula que la introducción de un individuo infeccioso a una comunidad de susceptibles no dará lugar a un brote epidémico si la densidad de susceptibles está por debajo de un umbral crítico. Si por otro lado, el valor crítico es excedido, entonces podría desatarse una epidemia de magnitud suficiente para reducir la densidad de susceptibles por debajo de dicho umbral. Por lo tanto, una epidemia puede terminar aún habiendo un número de susceptibles mayor que cero.

En su modelo original, Kermack y McKendrick suponen que las tasas de infección y recuperación cambian con el tiempo, lo que da lugar a un sistema de ecuaciones integro diferenciales con retardo muy complicado de analizar. Suponiendo que el cambio de dichas tasas durante el tiempo de infección no es muy significativo, los mismos autores consideraron que son constantes y obtuvieron el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que

describe la evolución en el tiempo de los susceptibles de contraer la infección, S ; los infecciosos que transmiten la infección, I ; y los individuos que ya no contraen la enfermedad debido a que se han recuperado con inmunidad, han sido colocados en aislamiento, o han muerto, Z ,

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dZ(t)}{dt} &= \gamma I(t),\end{aligned}$$

dadas las condiciones iniciales de las tres poblaciones, $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$, y $Z(0) = Z_0$ en un tiempo dado. En este modelo, Kermack y McKendrick suponen que todos los que nacen son susceptibles. El proceso de infección esta regido por la ley de acción de masas, en el cual los susceptibles se convierten en infecciosos a una tasa proporcional al número de individuos de ambas clases, con constante de proporcionalidad β . Una fracción γ por unidad de tiempo de los infecciosos abandona la clase de los infecciosos por unidad de tiempo y pasa a la clase de los recuperados. No hay entradas ni salidas de la población, excepto posiblemente por muerte debida a la enfermedad. El modelo de Kermack y McKendrick, así como sus variantes han sido los más usados para caracterizar epidemias de enfermedades de transmisión directa como la viruela, sarampión, o varicela. Estos modelos se les conoce como modelos compartamentales ya que la población bajo estudio se divide en compartimentos de acuerdo a las características epidemiológicas, y los flujos de personas de un compartimento a otro estan dados por las tasas de infección, recuperación, mortalidad, natalidad y otras que dependen de las particularidades de la enfermedad.

Siguiendo la teoría de de Ross y de Kermack y McKendrick, los modelos epidémicos compartamentales exhiben un comportamiento umbral caracterizado por el *número reproductivo básico*, R_0 , el cual se define como el número de casos secundarios producido por un individuo infectado durante su periodo infeccioso en una población donde todos los individuos son susceptibles. Si $R_0 > 1$ habrá un brote epidémico o la enfermedad permanecerá en forma endémica. La expresión de R_0 depende de la enfermedad y del modelo matemático empleado para estudiar su transmisión. Así, para el modelo de Kermack y McKendrick el número reproductivo básico toma la forma

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma},$$

donde βN es el número de infecciones secundarias producidas por un individuo infectado por unidad de tiempo, y $1/\gamma$ es el periodo de tiempo promedio que dicho individuo permanece infeccioso. En general no es sencillo calcular el número reproductivo básico en modelos con alto grado de heterogeneidad. Para vencer esta dificultad, Diekmann *et al.* formularon una definición matemática de R_0 como el radio espectral del operador de la siguiente generación. Este operador consiste en el producto de la matriz de los términos de infección por el inverso de la matriz de los términos de transición de una clase a otra [11].

En la actualidad existe una gran cantidad de generalizaciones del modelo de Kermack y McKendrick que consideran aspectos no cubiertos por el modelo básico, y que son importantes en la transmisión de ciertas enfermedades. Así por ejemplo, muchas enfermedades se propagan de manera distinta en diferentes grupos de la población como es el caso de las enfermedades de transmisión sexual. Como consecuencia de la aparición del SIDA en los años 80, muchos autores, entre los que destacan C.Castillo-Chávez *et al.*[9], H.W.Hethcote y J.A. Yorke [22], [23] publicaron modelos donde la población esta dividida en subpoblaciones de riesgo en las cuales la enfermedad tiene diferentes manifestaciones epidemiológicas con miras a establecer políticas de control como la protección individual con el uso de condones. Actualmente hay un repunte del SIDA dado que se han relajado las medidas de control, como campañas de educación a la población adolescente.

Otro ejemplo de la heterogeneidad en la transmisión de las enfermedades es la estructura de edad. En este caso el número de miembros en las diferentes clases epidemiológicas dependerá no solo del tiempo sino también de la edad, por lo que se han propuesto modelos que estudian la propagación de una infección en función de estas dos variables, principalmente con miras a proponer esquemas de vacunación para las llamadas enfermedades de la infancia, tales como sarampión, varicela y rubeola. Algunos ejemplos importantes son los trabajos de F.C. Hopenstead [25], H.W. Hethcote [21], J. Mena-Lorca y Hethcote [32]. Estos modelos consisten en sistemas de ecuaciones diferenciales parciales hiperbólicas cuyas variables independientes son el tiempo y la edad, y las variables dependientes son el número de individuos de edad a en cada clase epidemiológica al tiempo t . Con el uso de estos modelos se implementaron estrategias de vacunación con las cuales se logró erradicar

enfermedades como la viruela y la poliomelitis. En base a los datos se obtuvo el número reproductivo básico y la proporción de individuos que deberían de ser vacunados para tener inmunidad de masas (esto es, la introducción de un infeccioso no da lugar a un brote epidémico en la población). Por ejemplo, en los años noventa, se estimaba un R_0 para sarampión de alrededor de 10 en México, y aunado a la falta de eficiencia de la vacuna, resultaba que haba que vacunar prácticamente a toda la población, y el sarampión fue controlado pero no erradicado, esto es, la introducción de un individuo infeccioso puede producir una epidemia en la comunidad. Actualmente hay un brote de sarampión en México debido a que se dejó de vacunar a la población infantil.

En algunas enfermedades es posible que haya transmisión vertical de padres a hijos, tal es el caso del sida, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas. La transmisión vertical se incorpora en los modelos matemáticos suponiendo que una fracción de los recién nacidos pasan directamente a la clase de los infectados. Modelos para estudiar la influencia de este tipo de transmisión en poblaciones con diversas características demográficas han sido formulados principalmente por S. Busenberg y K.L. Cooke [3], F. Brauer [6].

Las enfermedades de transmisión vectorial, esto es, transmitidas por la picadura de insectos tales como malaria, dengue, Chagas, Leishmaniasis, Zika, Chikungua, y otras más, constituyen un serio problema de salud pública, especialmente en países del Tercer Mundo. Por este motivo han surgido una gran cantidad de modelos matemáticos que consideran distintos aspectos de la transmisión vectorial, y evalúan la efectividad de los métodos de control de la población vector tales como insecticidas, descarrización para eliminar las larvas, introducción de insectos estériles o el parásito *Wolvaquia*. Basándose en el modelo de Ross se consideran las variables epidemiológicas de la población humana y la población vector. Los trabajos de Macdonald [30], Dietz [12], Aron y May [2], Esteva y Vargas [17] son algunas contribuciones al entendimiento de la epidemiología de este tipo de enfermedades a través de modelos matemáticos.

Las epidemias también se desplazan geográficamente (un ejemplo actual es el coronavirus), y esto ha sucedido desde tiempos remotos, y como ejemplo esta la peste bubónica que viajó desde el lejano oriente e invadió Europa. Para modelar esta situación se han propuesto modelos en ecuaciones diferenciales parciales que describen las ondas epidémicas y calculan su velocidad de propagación usando datos epidemiológicos en distintas localidades. Como ejemplo estan los trabajos de Anderson y Jackson [1], Murray [34] y Rvachev y Longini [37].

El modelo de Kermack y McKendrick es de naturaleza determinista, esto es, el estado actual de una epidemia se determina totalmente por su historia pasada, y no se consideran efectos aleatorios. Este enfoque es bastante adecuado cuando se consideran poblaciones grandes, y enfermedades ya muy establecidas en una comunidad, esto es, que son endémicas. Sin embargo, para poblaciones pequeñas o como en el caso de la actual epidemia producida por un virus nuevo, y en la que no se tiene una estimación real del número de infectados, los efectos aleatorios son importantes, y en este caso se emplean modelos estocásticos [4]. También cabe mencionar que los fundamentos de los modelos epidemiológicos compartamentales se basaron en la hipótesis de que la población se mezcla aleatoriamente, pero en la práctica cada individuo tiene un conjunto finito de contactos a los que puede pasar la infección; el conjunto de todos estos contactos forma una *red*. El conocimiento de la estructura de la red permite calcular la dinámica de una epidemia a escala poblacional a partir del comportamiento a nivel individual. Por lo tanto, las características de las redes se han convertido en importantes temas de estudio que podrían mejorar la comprensión y la predicción de patrones epidémicos y medidas de intervención [29].

References

- [1] Anderson, R.M., Jackson, H.C., May, R.M. and Smith, A.M. (1981). Population dynamics of fox rabies in Europe, *Nature* 289, pp. 765-771.
- [2] Aron, J.L. and May R.M. (1982). The population dynamics of malaria, *Population Dynamics of Infection diseases* (R.M. Anderson ed.), Chapman and Hall, London, pp. 139-179.
- [3] S. Busemberg, S. and Cooke, K.L. (1993). *Vertically Transmitted Diseases: Models And Dynamics*, Biomathematics 23, Springer Verlag, New York.
- [4] Bailey, N.T.J. (1975). *Mathematical Theory of Infection Diseases*. 2a. ed. Griffin, London.
- [5] Bernoulli, D. (1760). *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par La Petite vérole et des avantages de l'inoculation pour le prévenir*, *Mem.Math.Phys and Roy. Sci.*, pp.1-45.

- [6] Brauer, F. (1995). Models for diseases with vertical transmission, *Math. Biosc.* 128, pp.12-24.
- [7] Brownlee, J.(1914). Periodicity in infectious diseases, *Proc. Roy. Phil. Soc.* 45, pp.197-213.
- [8] Brownlee, J. (1915). On the curve of epidemic, *Brit. Med. J.* 1, pp. 799-800.
- [9] Castillo-Chávez, C., Cook, K., Huang, W. and Levin, S.A. (1989). Results on the dynamics for models for sexual transmission of human immunodeficiency virus, *Appl. Math. Lett.* 2, pp. 327-331.
- [10] Daley, D.J. and Gani, J. (1999). *Epidemic Modelling: An Introduction*, Cambridge University Press.
- [11] Diekmann, O., Heesterbeek J.A.P. and Metz, J.A.J. (1990). On the definition and the computation of the basic reproductive ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous population, *J. Math Biol.* 28, pp.365-382.
- [12] Dietz, K. (1975). Transmission and control of arbovirus diseases, *Epidemiology* (D. Ludwig and D. Cooke, eds.) Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia 1974, pp.104-121.
- [13] Dietz, K. (1975). The incidence of infection diseases under the influence of seasonal fluctuations, *Lecture Notes in Biomathematics* 11, Springer Verlag, New York, pp. 1-15.
- [14] Dietz, K. (1981). The evaluation of rubella transmission dynamics, *The Mathematical Theory of the Dynamics of Population* 2, (R.W. Hiorns and D. Cooke, eds.), Academic Press, London, pp. 81-97.
- [15] Enko P.D. (1889). On the course of epidemics of some infectious diseases, *Vrach. St. Petersburg*, X, 1008-10010, 1039-1042, 1061-1063. Trad. al inglés por Dietz, K.(1989) *International Journal of Epidemiology* 18, 749-755.
- [16] Esteva, L. y Zepeda, M.A. (1989), Sobre las Tablas de Mortalidad, su inicio y su progreso, John Graunt (traducción), *Salud Pública de México* 31(4),pp. 575-583.

- [17] Esteva, L. and C. Vargas (1998). Analysis of a Dengue disease transmission model, *Math. Biosciences* 150 pp. 131-151.
- [18] Farr, W. (1840). *Progress of Epidemics. Second Report of the Registrar General of England and Wales*, pp. 91-98.
- [19] Francastoro. *De contagione et contagiosis morbi*, <https://openlibrary.org/authors/OL116658A>
- [20] Hamer, W.H.(1906). Epidemic disease in England, *Lancet* I pp. 733-754.
- [21] Hethcote, H.W.(1978). An immunization model for a heterogeneous population, *Theoretical Population Biology* 14, pp. 338-349.
- [22] Hethcote, H.W. and Yorke J.A. (1984). Gonorrhea transmission dynamics and control, *Lecture Notes in Biomathematics* 56.
- [23] Hethcote, H.W.(1994). Modeling AIDS prevention program in a population of homosexual men, *Modeling the AIDS Epidemic: Planning, Policy and Prediction*, (E.H. Kaplan and M.L. Brandeau, eds.) Raven Press, New York, pp. 91-107.
- [24] Hipócrates. *On airs, water and places*, <https://archive.org/details/b23983139>.
- [25] Hopenstead, F.C.(1974). An age dependent epidemic model, *Journal of the Franklin Institute* 295, pp. 325-333.
- [26] Howe, A.(1865). *On the Laws of Pestilence*, <https://google.com/> *On the Laws of Pestilence-Semantic School*.
- [27] Iommi Echeverria, V.(2010). Girolamo Fracastoro and the invention of syphilis *História, Ciências, Saúde Manguinhos*, Rio de Janeiro 17 (4).
- [28] Kermack, W. and McKendrick A. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proc. Roy. Soc. A* 115, pp. 700-721.
- [29] M.T. Keeling, K.T.D. Eames (2005). Networks and epidemic models, *J.R. Soc. Interface* 2, pp. 295-307.
- [30] Macdonald, G. (1957). *The epidemiology and control of Malaria*, Oxford Univ. Press, London.

- [31] McNeill, W.H.(1976). *Plagues and Peoples*, Doubleday, New York.
- [32] Mena-Lorca J. and Hethcote, H.W. (1992). Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes, *J. Math. Biol.* 30, pp. 693-716.
- [33] Morabia, A. (2004). *Epidemiology: An epistemological perspective, A History of Epidemiologic Methods and Concepts* (A. Morabia ed.) Springer Basel AG, Basel-Boston-Berlin.
- [34] Murray, J.D. (1989). *Mathematical Biology*, *Biomathematics Texts* 19, Springer Verlag, New York, pp. 651-681.
- [35] Rosen, G. (1958). *History of Public Health*, John Hopkins University Press, Baltimore.
- [36] Ross, R.A. (1911). *The prevention of Malaria*. Murray 2nd. ed., London.
- [37] Rvachev, L.A. and Longini, I.M. (1985). A mathematical model for the global spread of influenza, *Math. Biosci.* 75, pp. 3-22.
- [38] Snow, J. (1855). *On The Mode of Communication of Cholera* 2nd. ed., London.
- [39] Tucídides, *Historia de la guerra del Peloponeso*, <https://Interclassica.um.es>.