

# Dinámica espacial en epidemias: Enfoque desde las redes complejas

Licenciatura en Ciencias Biológicas

Plan 1992

Pasantía de grado

Luis Claro

2019

Orientador: Andrés Pomi

# Índice

## Capítulo 1

<b>Introducción a los modelos dinámicos en enfermedades infecciosas</b>	1
1.1 Reseña histórica	1
1.2 El trabajo fundacional de Kermack-McKendrick	7

## Capítulo 2

<b>Modelos de propagación espacial de enfermedades infecciosas</b>	16
2.1 Modelos difusionales	17
2.2 Modelos migratorios	19

## Capítulo 3

<b>Propagación de enfermedades infecciosas en redes complejas</b>	21
3.1 Redes complejas	21
3.2 Modelos epidemiológicos en redes complejas	26
3.3 Redes multicapa	29

## Capítulo 4

<b>Modelo de propagación espacial de una enfermedad infecciosa transmitida por vector en una red bicapa</b>	<b>32</b>
4.1 Representación del espacio	33
4.2 Modelado de los procesos biológicos relevantes	35
4.3 Estado inicial del sistema	37
4.4 Procedimiento	38
4.5 Resultados	38
4.6 Conclusión y perspectivas	52

<b>Bibliografía</b>	<b>54</b>
---------------------	-----------

## Anexos

Anexo 1- Escalamiento de $I_{max}$ con el tamaño poblacional en el modelo de Kermack-McKendrick	57
Anexo 2- Generación de redes Small-World a partir de un retículo rectangular uniforme	59
Anexo 3- Código utilizado para las simulaciones	65

# Guía del lector

Este documento contextualiza y resume el trabajo realizado por su autor, en el marco de la Pasantía de Grado, correspondiente a la Licenciatura en Ciencias Biológicas, orientación Biofísica, de la Facultad de Ciencias, UdelaR.

Los contenidos están divididos en cuatro capítulos, a los que se les suman tres anexos que pueden ser de ayuda para comprender algunas cuestiones derivadas de las ideas centrales que constituyen el trabajo.

Los primeros tres capítulos dan un marco teórico general acerca de la modelización matemática en epidemiología de enfermedades infecciosas, mencionando y describiendo algunos modelos fundamentales (Capítulo 1), con un acercamiento a algunos enfoques a la modelización de la dinámica espacio-temporal de estas (Capítulo 2), y finalmente reseñando algunos resultados relevantes acerca de su propagación en redes complejas, presentes en la bibliografía específica del área y que es el producto del trabajo de numerosos investigadores en las últimas dos décadas (Capítulo 3).

Por otro lado, el capítulo final (Capítulo 4), describe un modelo de propagación espacio-temporal de una enfermedad infecciosa transmitida por vector en una red bicapa elaborado por el autor del documento en diálogo permanente con su orientador, y presenta los resultados y conclusiones obtenidos a partir su análisis.

Para el entendimiento más preciso de ciertos aspectos mencionados en el cuerpo del documento, se añaden dos anexos (Anexo 1 y Anexo 2), mientras que el último (Anexo 3) muestra una selección del código generado para simular la dinámica del modelo descrito en el Capítulo 4.

# Capítulo 1

## Introducción a los modelos dinámicos en enfermedades infecciosas

### 1.1 Reseña histórica

Las enfermedades infecciosas (EI) han tenido tempranamente un efecto dramático en las poblaciones humanas, con registros provenientes de la Edad Antigua, como la peste antonina que afectó al Imperio Romano en el siglo II (Bailey, 1975; Bruun, 2007). Ejemplos como la viruela, la peste bubónica o la gripe han azotado a distintas poblaciones y protagonizado brotes epidémicos devastadores en distintos momentos de la historia (Benedictow & Benedictow, 2004; Olagüe de Ros, 1981; García, 2003). Y aunque muchos ejemplos citados hacen referencia a brotes ocurridos algunos siglos atrás, la historia reciente ha tenido la aparición de nuevas epidemias como el SIDA (Anderson, 1988; Anderson & May, 1992), que con su rápida dispersión desde su aparición en la década del 80, alcanzó un carácter global, o el dengue, entre otras enfermedades emergentes en nuestros días (López-Vélez & Molina, 2005).

Aun sin llegar a diezmar la población de una región, las enfermedades infecciosas han ocupado al ser humano, el cual ha intentado, con mayor o menor suceso, controlarlas y revertir sus efectos. A su vez, aquellas EI que han logrado establecerse en ciertas poblaciones y volverse endémicas, han despertado tempranamente la necesidad de un abordaje cuantitativo que permita comprender su dinámica y desarrollar herramientas y estrategias de control (Bailey, 1975).

El estudio cuantitativo de las enfermedades humanas puede seguirse hasta el libro *Natural and Political Observations made upon the Bills of Mortality* (Graunt, 1662). La base de este trabajo consiste en datos relevados semanalmente en parroquias de Londres de forma irregular entre 1592 y 1603. Graunt dedicó cuatro de los veinte capítulos de su libro a las causas de muerte de los individuos cuyas enfermedades fueron registradas en estas notas. El gran detalle en los datos de causas de muerte permitió a Graunt la formulación de un primer método sistemático para estimar el riesgo comparado de contraer (más estrictamente, morir de) alguna de aquellas enfermedades. Esas observaciones podrían bien ser consideradas como el primer acercamiento a la teoría de los riesgos competitivos, una teoría que ahora está bien establecida entre los epidemiólogos modernos (Daley & Gani, 2001).

Daniel Bernoulli propuso una aproximación teórica para la viruela casi un siglo después. La viruela se había dispersado por toda Europa en aquellos tiempos, afectando a una gran porción de la población, siendo responsable de aproximadamente el 10% de la mortalidad en menores, mientras que los que sobrevivían eran inmunes a futuros ataques aunque conservaban secuelas de por vida. En 1760 Bernoulli escribió su trabajo "*Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir*" en la Real Academia Francesa de Ciencias de Paris. Su intención era

demostrar que la variolización<sup>1</sup> reduciría la tasa de mortalidad e incrementaría la población de Francia.

Este modelo estudia la dinámica de una cohorte de individuos que presenta una tasa de mortalidad intrínseca dependiente de la edad y a su vez es afectada por la mortandad que genera el contagio de viruela.

Algunos estudios cuantitativos germinales implicaron el ajuste de datos existentes sobre el número de infectados por una enfermedad. Tal es el caso de ciertas aproximaciones desarrolladas por William Farr en 1840 a partir de datos estacionales de muertes causadas por viruela. Con estos datos, obtenidos entre 1837 y 1839, Farr buscó aproximar una tasa de desaceleración en el número de muertes por unidad de tiempo. Años más tarde, Farr realizó un análisis similar sobre la propagación de la peste bovina.

De manera similar, Brownlee (1906) llevó a cabo un estudio ajustando curvas de Pearson a datos epidémicos para varias enfermedades y varias localidades.

Sin embargo, esas aproximaciones pragmáticas eran esencialmente limitadas, ya que no constituían una apropiada teoría para explicar el mecanismo por el cual una epidemia se propaga.

Para el inicio del siglo XX, la idea de que una enfermedad bacteriana podía transmitirse de una persona enferma a una susceptible ya era familiar. Así, Hamer (1906) elaboró un modelo determinístico a tiempo discreto basado en el principio o ley de acción de masas. Esta ley incorpora el concepto de mezcla homogénea y constituye la base para la mayoría de los desarrollos posteriores en teoría epidémica.

La ley de acción de masas ha tenido una amplia aplicabilidad en muchas áreas científicas. Ya en 1674 Boyle había postulado que una reacción química está influenciada por las cantidades de los reactivos involucrados. Alrededor de 1800 Berthollet enfatizó la importancia de la masa o la concentración en una reacción química. Aplicado a procesos poblacionales, si los individuos en una población se mezclan homogéneamente, la tasa de interacción entre dos diferentes subconjuntos de la población es proporcional al producto del número de individuos en estos. En cualquier población es posible que varios procesos ocurran simultáneamente, en tal caso, los efectos de esos procesos sobre cualquier subconjunto de la población resultan aditivos. Así, en el caso del modelado epidémico esta ley es aplicada a tasas de transición de individuos entre dos categorías interactuantes de la población. Su aplicación en modelos a tiempo discreto no es tan sencilla, pero bajo ciertas restricciones permanece válida (Daley & Gani, 2001).

La ley de acción de masas también tiene una versión estocástica cuando se asume que el proceso es markoviano y la tasa es entonces interpretada como la probabilidad infinitesimal de transición.

---

<sup>1</sup> La variolización fue un procedimiento de profilaxis utilizado para la inmunización de individuos frente a la viruela. Cayó en desuso con la aparición de la vacunación, un procedimiento menos riesgoso y complicado de efectuar, y fue sustituida por esta hacia el siglo XIX.

Implícita en la “proporcionalidad” de esta ley está la asunción de que las cantidades involucradas en la transmisión están sujetas a una mezcla homogénea la una con la otra.

Durante sus estudios, Hamer notó que no era necesario plantear una variación temporal en la infectividad para dar explicación a los aumentos y descensos en el número de infectados en el curso de una epidemia. Dichos cambios se deberían, según Hamer, a la influencia del número de susceptibles e infectados sobre el número de nuevos infectados.

En su modelo, Hamer propone que dados  $S(t)$  e  $I(t)$  (número de susceptibles y número de infectados<sup>2</sup> en un cierto tiempo  $t$ ), el incremento de infectados en el tiempo siguiente ( $t+1$ ), es decir,  $\Delta I$ , obedece a la ecuación:

$$\Delta I(t) = \beta S(t)I(t) \quad (t = 1, 2, 3 \dots)$$

donde  $\beta$  es el parámetro de infección o infectividad, y en este caso representa la fracción de contactos entre susceptibles e infectados que efectivamente generan nuevos infectados.

Una famosa derivación del modelo de Hamer, pero a tiempo continuo, es el modelo de la malaria de Ronald Ross (Ross, 1916; Ross & Hudson, 1917). Sin embargo, la versión más comúnmente utilizada para caracterizar una epidemia en general fue propuesta por Kermack & McKendrick (1927). En este modelo se incorpora el estado inmunizado o recuperado ( $R(t)$ ), un nuevo estado posible para los individuos de la población y que no interactúa con los otros dos.

El modelo, hoy clásico, de Kermack-McKendrick asume una población cerrada de tamaño  $N = S(t)+I(t)+R(t)$ , y utilizando el principio de mezcla homogénea para tiempo continuo  $t \geq 0$  toma la forma:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I \end{aligned}$$

Este sistema de ecuaciones diferenciales no lineales presenta dos parámetros:  $\beta$  es el parámetro de infección, similar al parámetro del modelo de Hamer descrito más arriba; y  $\gamma$  es el parámetro de remoción (o recuperación) que caracteriza la tasa con la cual los infectados adquieren inmunidad.

Kermack-McKendrick obtuvieron algunas conclusiones importantes a partir de su modelo: 1) existe un valor umbral de individuos susceptibles que debe ser superado inicialmente para que el brote infeccioso se desarrolle; 2) el número de individuos que adquieren inmunidad al final de la epidemia es siempre menor al número total de individuos; 3) existen individuos susceptibles que no atraviesan la infección a lo largo del desarrollo de la epidemia.

---

<sup>2</sup> En la literatura específica, muchas veces es necesario distinguir la condición ‘infectado’ de ‘infeccioso’. En este texto, salvo que se indique lo contrario, se considerará que los individuos infectados son plenamente capaces de transmitir la infección, y por tanto son infecciosos.

El modelo de Kermack-McKendrick ha dado lugar a numerosas versiones de modelos continuos que introducen estados alternativos, toman poblaciones con otras características, entre otras consideraciones, según sea conveniente para el estudio de epidemias particulares o la aplicación de nuevos enfoques. El modelo de Kermack-McKendrick y algunas de sus características serán explorados en la Sección 1.2.

Aunque los modelos deterministas han tenido gran éxito, el proceso infectivo es ciertamente aleatorio, esto es, de la interacción entre un individuo infeccioso y uno susceptible, el contagio del primero al segundo puede o bien darse, o bien no hacerlo. Este hecho cobra mayor relevancia cuando el brote epidémico ocurre en una población pequeña, donde es más probable que las variables del sistema se desvíen del valor esperado. Mientras que uno de los modelos aleatorios más tempranos fue desarrollado por McKendrick (1926), el modelo de cadena binomial de Reed-Frost se encuentra entre los más utilizados como base para el desarrollo de modelos más específicos. El modelo de Reed-Frost nunca fue publicado, pero si presentado en sus lecciones de clase en la Universidad John Hopkins en 1928<sup>3</sup>, y presenta similitudes con el modelo de Soper (1929), aunque está basado en una línea de pensamiento algo diferente (Wilson & Burke, 1942).

Años más tarde, Barlett (1949) formuló un modelo estocástico general, por analogía con el modelo de Kermack-McKendrick, iniciando un período prolífico en modelos estocásticos.

Entre la diversidad de abordajes desarrollados a principios del siglo XX, hubo esfuerzos para modelar la dinámica de enfermedades de transmisión indirecta (Anderson & May, 1992), es decir, mediada por la interacción con otras especies. Es el caso del modelo para la malaria desarrollado por Ross (1911, 1915, 1916, 1917), y recogido más tarde por Macdonald (1957). Este modelo incorpora los estados susceptible e infectado tanto para el humano como para el mosquito (vector de transmisión de la enfermedad). Actualmente, se reconoce que los desarrollos de Macdonald a partir del modelo original de Ross, han tenido un impacto profundo en la recolección, análisis e interpretación de la información epidemiológica acerca de la malaria.

El modelo básico consiste en dos ecuaciones diferenciales que involucran: la fracción de humanos infecciosos,  $x$ , y la fracción de mosquitos hembras infecciosos,  $y$ . El sistema de ecuaciones es:

$$\frac{dx}{dt} = \left( ab \frac{M}{N} \right) y(1 - x) - \gamma x$$

$$\frac{dy}{dt} = acx(1 - y) - \mu y$$

Donde  $N$  es el tamaño de la población humana,  $M$  es el tamaño de la población de mosquitos hembra, y la relación  $M/N$  es el número de mosquitos hembra por humano. A su vez,  $a$  es la tasa de picaduras de mosquito al humano,  $b$  es la efectividad con la que una picadura transmite la enfermedad al humano,  $\gamma$  es la tasa de recuperación del humano,  $c$  es la efectividad con la que una picadura

---

<sup>3</sup> E. B. Wilson registró esas fechas como 2 y 3 de febrero de 1928 (Wilson & Burke, 1942).



transmite la enfermedad al mosquito, y  $\mu$  es la tasa de mortalidad de mosquito per cápita.

Por otro lado, las expresiones  $1-x$  y  $1-y$  representan las fracciones de humanos y mosquitos susceptibles respectivamente. Esto se debe a que en su forma más simple el modelo considera constantes en el tiempo a las poblaciones de humanos y mosquitos, razón por la cual las únicas variables de interés son las fracciones de humanos y mosquitos infectados. En este modelo, los humanos infectados no adquieren inmunidad, por lo que el proceso de recuperación genera nuevos humanos susceptibles. Además, la recuperación de estos ocurre mucho más rápidamente que su muerte, por lo que no se considera su tasa de mortalidad.

Respecto a los procesos tenidos en cuenta para la dinámica de la fracción de mosquitos infectados, se asume que los mosquitos no se recuperan, pero sí experimentan muertes durante el proceso del brote epidémico.

El análisis más elemental del sistema, muestra que puede presentar un estado estacionario estable no trivial en el que la enfermedad es endémica. En tal caso, el valor estacionario de la proporción de humanos infectados puede ser más o menos sensible a los parámetros del modelo según los valores de estos. También es posible que el sistema presente un estado estacionario estable trivial, lo que lleva a la desaparición de la enfermedad (Anderson & May, 1992).

Con el advenimiento de la pandemia del SIDA, a partir de la década del 80, se produjo una nueva ola de trabajos de modelización, enfocada en el proceso de dispersión de esta enfermedad. En ese contexto destaca la obra de Roy M. Anderson y Robert M. May. Estos, en colaboración con muchos otros autores, abordaron múltiples dimensiones de la transmisión del HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) y el desarrollo del SIDA, por ejemplo, el efecto de la actividad sexual de los miembros de una población como un condicionante de la dispersión de la enfermedad (Anderson *et al*, 1991).

Entre sus múltiples investigaciones, y con una visión muy global del problema, estudiaron las posibles consecuencias demográficas en el continente africano y los países en desarrollo en general, donde la incidencia y el acceso a tratamientos configuraban una situación crítica (Garnett & Anderson, 1993; Anderson, May & McLean, 1988). Además, incorporaron a su análisis, la dispersión en distintos grupos humanos como las comunidades homosexuales y bisexuales (Anderson *et al*, 1986) y los problemas para tratar con el prolongado período de incubación de la enfermedad (May & Anderson, 1987).

Muchos de los trabajos hasta aquí comentados fueron desarrollados en el contexto de brotes epidémicos de importancia en el continente europeo y en un momento particular. Sin embargo el estudio cuantitativo de las EI sigue siendo relevante hoy día frente a ejemplos de enfermedades transmisibles de gran incidencia actual en los países en desarrollo (Paules & Fauci, 2017).

En Sudamérica en particular, es un ejemplo el virus del Oeste del Nilo, que apareció por primera vez en América en 1999 y causó varios casos de encefalitis en el área de la ciudad de Nueva York. Posteriormente se esparció por todo Estados Unidos volviéndose endémico y generando unos 3 millones de infectados (García *et al*, 2015). Una oleada de casos generó atención pública durante 2002, aunque tuvo un descenso sostenido posteriormente.

Actualmente se observan casos dispersos y esporádicos. A pesar de que la mayoría de los casos son asintomáticos, es claro que la infección con el virus del Oeste del Nilo puede ser una enfermedad mucho más seria que lo que originalmente se supuso, debido a que el 20% de los infectados tendrán un cuadro febril agudo y aproximadamente un 1% desarrollará un cuadro neuroinvasivo manifestado como meningitis, encefalitis o parálisis flácida aguda, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 10% (Weatherhead *et al*, 2016). Brotes de virus del Oeste del Nilo continúan ocurriendo en USA y otras regiones de las Américas, causando una significativa morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. Aún no están disponibles medidas contra el virus del Oeste del Nilo en la forma de agentes antivirales o vacunas (Paules & Fauci, 2017).

También se debe considerar la situación del virus Chikungunya, el cual es otro arbovirus que no era bien tenido en cuenta hasta que en 2013 arribó a las Américas. Entre 2013 y 2014, el virus Chikungunya se esparció rápidamente hacia el sur de las Américas. Este virus causa una infección aguda caracterizada por fiebre alta, erupción cutánea y dolor severo en varias articulaciones frecuentemente incapacitante. Las complicaciones graves de la infección por el virus Chikungunya pueden incluir insuficiencia respiratoria, descompensación cardiovascular, hepatitis, insuficiencia renal aguda y manifestaciones neurológicas. Históricamente, se pensaba que la mortalidad relacionada con el virus Chikungunya era baja; sin embargo, los datos recientes de Brasil sugieren un aumento en la mortalidad de 2015 a 2016, con una tasa de letalidad aún por determinar (Collucci, 2016).

Entre las EI transmitidas por artrópodos, como ya se mencionó brevemente, el dengue tiene un lugar de privilegio en la consideración de los sistemas sanitarios públicos de una gran cantidad de países en todo el mundo. Actualmente, a lo largo de las Américas, unos 500 millones de personas están en riesgo de contraer alguna de los cuatro serotipos de dengue. Su incidencia en las Américas ha sufrido un gran crecimiento desde fines del siglo XX y los primeros años del siglo XXI. Es así que pasó de 16,4 casos cada 100 mil personas en los años 1980, a 218,3 casos cada 100 mil durante la década 2000-2010.

2013 fue un año particular, con un brote epidémico para la región que alcanzó 2,3 millones de personas y una incidencia de 430,8 infectados cada 100 mil personas. Se registraron también 37.692 casos de dengue grave y 1280 muertes en el continente. Respecto a los casos graves, la infección por un serotipo, seguida por otra infección con un serotipo diferente, aumenta el riesgo de una persona de padecer dengue grave y hasta morir.

En cuanto a su extensión geográfica, sólo Canadá y Chile continental están libres de dengue y del vector. Uruguay no tiene casos autóctonos de dengue, pero tiene poblaciones establecidas del mosquito *Aedes aegypti* según la Organización Panamericana de la Salud.

Además de los antes comentados, en el continente americano se ha establecido hace ya algunos años el virus del Zika. Desde su descubrimiento en 1947, el virus del Zika acumuló muy poca atención debido a que en la mayoría de los casos se presenta de forma asintomática o como cuadros leves. En mayo de 2015 Brasil reportó una rápida propagación de este virus

transmitido por mosquitos, seguido por una rápida dispersión por las Américas. En los meses siguientes numerosos reportes asociaban infecciones de virus Zika en mujeres gestantes con muertes y malformaciones cerebrales fetales, incluyendo microcefalia. Datos recientes de cohortes reportados desde Rio de Janeiro señalaron que el 42% de los infantes nacidos vivos de madres infectadas de Zika tuvieron resultados muy anormales en pruebas clínicas, imágenes cerebrales, o ambas (Brasil *et al*, 2016).

El cambio global, entendido como el conjunto de cambios de gran escala que experimenta la biósfera terrestre y la sociedad humana, ha modificado de manera no trivial la dinámica de numerosas EI. Cambios en las características climáticas y ambientales de ciertas áreas geográficas las han vuelto susceptibles de experimentar el arribo y fijación de enfermedades que por sus características no lo hubiesen hecho nunca anteriormente. A su vez, ciertos fenómenos sociales, tales como el aumento de los viajes internacionales, la migración desde las zonas rurales a las ciudades, la acelerada urbanización y los cambios en el manejo del suelo, entre otros, han alterado la probabilidad de brotes epidémicos y la velocidad de transmisión de ciertas EI (Wu, 2014). Esta situación de incertidumbre frente la forma en la que los sistemas socio-ecológicos responderán a los cambios en las condiciones generales, requiere la generación de abordajes potentes, capaces de estudiar tal complejidad.

## 1.2 El trabajo fundacional de Kermack-McKendrick

En su trabajo de 1927, el bioquímico William O. Kermack y el médico Anderson G. McKendrick, ambos escoceses, presentaron un análisis general del desarrollo temporal de un brote epidémico en una población a partir de la introducción de un cierto número de individuos infectados.

A partir de un tamaño de población total (N) constante en el tiempo<sup>4</sup>, los autores consideraron tres estados posibles en los que puede estar una persona, estos son: *susceptible* (individuos sanos capaces de adquirir la infección), *infectiosos* (individuos infectados con la capacidad de transmitir la infección a individuos susceptibles) y *removidos* (personas que han muerto por la enfermedad o que se han recuperado adquiriendo inmunidad). Debido al enfoque que separa a los individuos que forman la población en diferentes grupos según su situación patológica, este modelo y sus derivados son denominados modelos compartimentales, y suelen distinguirse por la sigla que corresponde a los compartimientos que el modelo considera, en este caso *SIR*, así como también existen los modelos *SI*, *SIS*, *SIRS*, entre muchos otros.

---

<sup>4</sup> Esta asunción puede ser aceptada sin mayor dificultad en situaciones en las que el brote epidémico ocurre en un tiempo demasiado corto para que la población total varíe de forma considerable, ya sea por migraciones, nacimientos o muertes.

En su forma más general, los autores consideraron la posibilidad de que los procesos de *contagio* y *remoción* impliquen parámetros distintos para diferentes etapas a lo largo del proceso infeccioso.

A partir de ese primer enfoque, una vez que se consideran constantes los parámetros del modelo, este toma una forma más sencilla, la que es a su vez la versión más conocida del mismo. Esta propone un sistema de ecuaciones diferenciales con términos no lineales para los compartimientos mencionados, sin distinguir en qué etapa del proceso infeccioso se encuentran los individuos infectados, y con una mezcla homogénea entre los individuos pertenecientes a cada compartimiento. Tomando las variables  $S$ ,  $I$  y  $R$ , como el número de susceptibles, infectados y removidos, respectivamente, tales que  $S(t)+I(t)+R(t)=N$ , para todo  $t$ , el sistema toma la siguiente forma:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad 1.1$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad 1.2$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad 1.3$$

Donde  $\beta$  es el parámetro de contagio, que define la efectividad con la que la enfermedad logra transmitirse de un individuo infectado a un individuo susceptible, y  $\gamma$  es el parámetro de remoción, típicamente, el inverso del tiempo medio que tardan los individuos infectados en recuperarse o morir.

Rápidamente se puede observar que el sistema obedece la ley de conservación antes comentada, debido a que:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{d(S + I + R)}{dt} = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = -\beta SI + \beta SI - \gamma I + \gamma I = 0$$

Además, es claro que todas las ecuaciones dependen de  $I$ , de forma que cuando  $I = 0$ , se tiene un estado estacionario del sistema, sin importar el valor de las otras variables.

Puede verse a su vez que  $\frac{dS}{dt} \leq 0 \forall t$ , y  $\frac{dR}{dt} \geq 0 \forall t$ , mientras que la derivada de  $I$  puede ser positiva o negativa según el valor de  $S$  (todo esto debido a que los valores realistas que pueden tomar  $S$ ,  $I$ ,  $R$  y los parámetros  $\beta$  y  $\gamma$  solamente pueden ser positivos).

Dado un valor inicial de  $I$  ( $I_0$ ) no nulo, según el valor inicial de  $S$  ( $S_0$ ), el número de individuos infectados puede o bien crecer inicialmente y alcanzar un cierto valor máximo ( $I_{max}$ ), lo que constituye un brote epidémico, para luego decrecer acercándose a cero cuando  $t \rightarrow \infty$ ; o bien decrecer monótonamente desde el inicio, y acercarse a cero cuando  $t \rightarrow \infty$ .

Esta propiedad del sistema, por el cual un cierto valor de  $S$  inicial decide si habrá o no un brote epidémico, es una noción central en epidemiología, y define el concepto de *umbral*. Si buscamos la condición para la que  $I$  crece inicialmente, podemos plantear a partir de la ecuación (1.2):

$$\frac{dI}{dt}_{t=0} > 0 \Rightarrow \beta S_0 I - \gamma I > 0$$

Debido a que  $I$  debe ser un número positivo, la desigualdad anterior implica necesariamente que:

$$\beta S_0 - \gamma > 0$$

Por lo tanto:

$$S_0 > \gamma/\beta \tag{1.4}$$

Es decir, para que se produzca un brote epidémico, el número inicial de susceptibles tiene que ser mayor a cierto valor umbral ( $\gamma/\beta$ ), definido por los parámetros del modelo, los cuales encierran la información de las características de la EI.

Contrariamente, si  $S_0 \leq \gamma/\beta$ , no habrá un brote epidémico y la enfermedad decrecerá en todo momento hasta extinguirse.

Se define la variable  $R_0$ , denominada número reproductivo básico, y cuyo significado puede verse como el número de contagios secundarios que se generan a partir del contagio primario de un individuo en una población totalmente susceptible.  $R_0$  es una variable de importancia central en epidemiología, y se obtiene de forma diferente para cada modelo a partir de sus parámetros y condiciones iniciales. Además, tiene una importancia fundamental para el análisis de datos epidemiológicos reales, sin la necesidad de su interpretación en el contexto de un modelo formal.

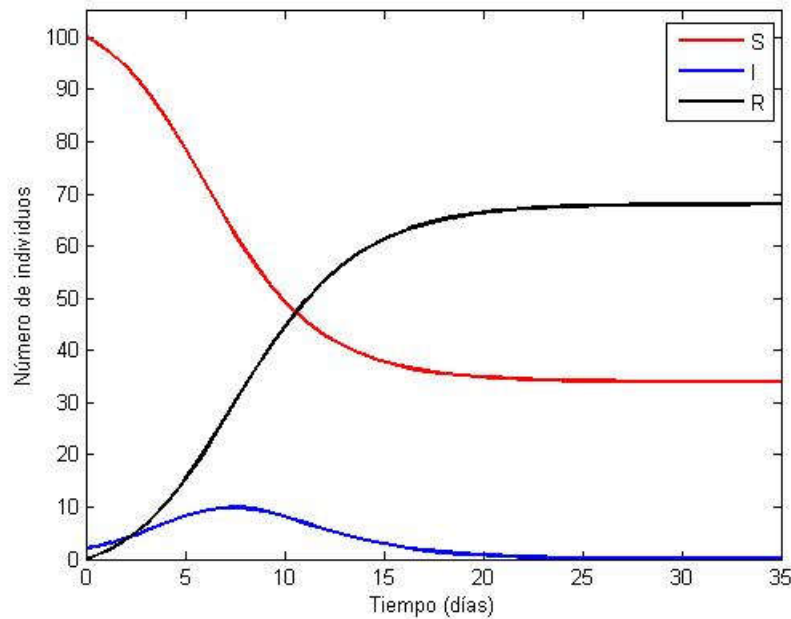
En este modelo,  $R_0 = \beta S_0/\gamma$ . Según la expresión (1.4), el valor de  $R_0$  decidirá si habrá o no un brote epidémico de la siguiente manera:

*Si  $R_0 > 1$  habrá un brote epidémico, mientras que*

*si  $R_0 \leq 1$ , no habrá un brote epidémico.*

Esta relación establecida entre el valor de  $R_0$  y la posibilidad de que el sistema experimente un brote epidémico se mantiene para el análisis de otros modelos, en los que nuevos compartimientos y/o nuevos procesos son contemplados.

La dinámica temporal de las variables  $S$ ,  $I$  y  $R$  puede verse en el ejemplo mostrado en la figura 1.1. Allí se presenta el curso temporal del sistema en condiciones de brote epidémico ( $R_0 = 1,58$ ), para ciertos valores de parámetros y estado inicial, que se detallan en la leyenda de esta figura.



**Figura 1.1** Evolución temporal del número de susceptibles ( $S$ ), infectados ( $I$ ) y removidos ( $R$ ) en función del tiempo. El estado inicial del sistema es  $(S_0, I_0, R_0) = (100, 2, 0)$ . Los parámetros tomaron los valores:  $\beta = 0,01 \text{ días}^{-1}$  y  $\gamma = 0,63 \text{ días}^{-1}$ . El número reproductivo básico es  $R_0 = \beta S_0 / \gamma = 0,01 \times 100 / 0,63 = 1,58 > 1$ , razón por la cual el número de infectados crece inicialmente hasta alcanzar un máximo cuando  $S = \gamma / \beta$ , para después decrecer a cero. Nótese que cuando el sistema alcanza su estado estacionario, el número de individuos que permanecen susceptibles es mayor que cero.

Es posible analizar la forma en la que varía  $I$  en función de  $S$ , y por lo tanto, la trayectoria del sistema en el plano de fases de  $I$  vs.  $S$ .

Si consideramos  $\frac{dI}{dS}$ , por las ecuaciones (1.1) y (1.2), toma la forma:

$$\frac{dI}{dS} = \frac{\beta SI - \gamma I}{-\beta SI} = -1 + \frac{\gamma}{\beta S} \quad 1.5$$

Resolviendo esta ecuación diferencial, se tiene:

$$I(S) = -S + \frac{\gamma}{\beta} \ln(S) + k \quad 1.6$$

donde  $k$  es una constante de integración que depende de los valores iniciales de  $I$  y  $S$  ( $I_0$  y  $S_0$ ):

$$k = I_0 + S_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln(S_0) \quad 1.7$$

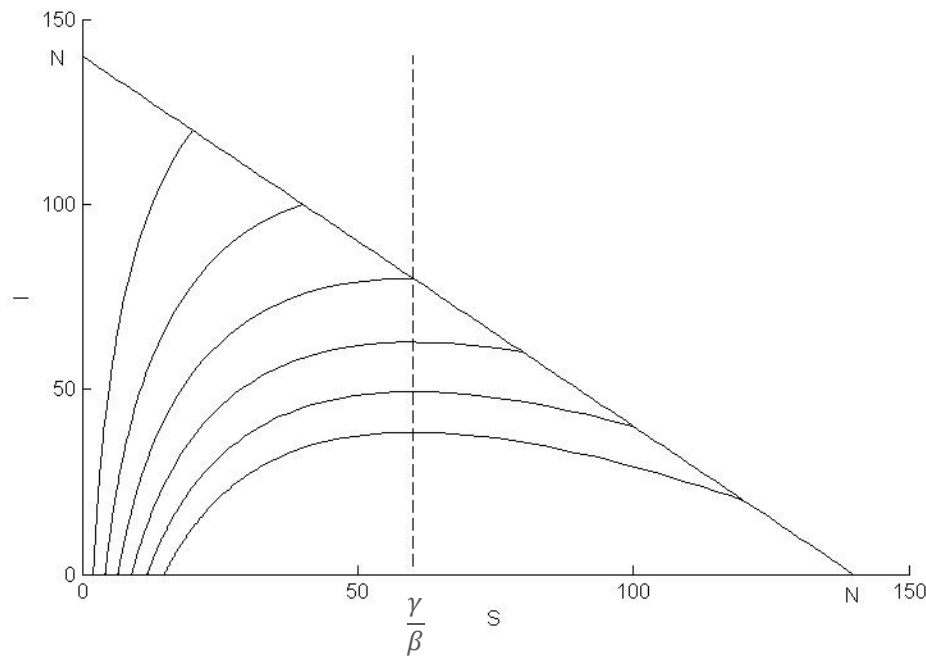
Con la expresión (1.7), la ecuación (1.6) toma la forma:

$$I(S) = -S + \frac{\gamma}{\beta} \ln(S) + I_0 + S_0 - \frac{\gamma}{\beta} \ln(S_0) \quad 1.8$$

Teniendo en cuenta que  $I_0 + S_0 = N$  y aplicando propiedades de los logaritmos, la ecuación 1.8 se puede escribir como:

$$I(S) = N - S + \frac{\gamma}{\beta} \ln\left(\frac{S}{S_0}\right) \quad 1.9$$

Esta ecuación describe el plano de fases del número de infectados en función del número de susceptibles. Algunas trayectorias para un modelo *SIR* convencional se presentan en la figura 1.2. En ella se observan seis trayectorias diferentes para el mismo conjunto de parámetros, a partir de distintos valores iniciales de *S* e *I*. Debido a que  $I_0 + S_0 = N$ , los posibles estados iniciales del sistema están sobre la recta  $I = N - S$ , y desde esa recta parten todas las trayectorias. Obsérvese que *S* siempre decrece como ya se dijo, y en el caso en que  $S_0 > \gamma/\beta$ , el número de infectados crece al inicio, hasta que *S* alcanza el valor umbral (donde  $I = I_{max}$ ), valor a partir del cual el número de infectados decrece a cero. Por otro lado, para cualquier valor de  $S_0 \leq \gamma/\beta$ , el valor de *I* siempre decrece.



**Figura 1.2** Plano de fases de *I* en función de *S* para el modelo de Kermack-McKendrick (1927). Se muestran seis trayectorias con los mismos parámetros ( $\beta = 0,01$ ,  $\gamma = 0,63$ ), e igual tamaño poblacional total ( $N = 140$ ) a partir de valores iniciales de las variables  $S = S_0$ ,  $I = I_0$  y  $R = 0$ , por lo que todos los estados iniciales están sobre la recta  $I = N - S$ . Obsérvese el crecimiento inicial de *I* cuando  $S_0 > \gamma/\beta$ , y el monótono decrecimiento de *I* cuando  $S_0 \leq \gamma/\beta$ . Nótese también que las trayectorias mostradas cortan el eje de abscisas para valores de *S* mayores a cero ( $S_\infty > 0$ ).

Es importante señalar también que en la figura 1.2 se puede observar que cuando  $I \rightarrow 0$ , es decir, al final del brote epidémico, el valor final de *S* es no nulo ( $S_\infty > 0$ ).

Recordando que  $I_\infty = 0$ , la ecuación 1.9 toma la forma:

$$0 = N - S_\infty + \frac{\gamma}{\beta} \ln\left(\frac{S_\infty}{S_0}\right) \quad 1.10$$

Aquí,  $S_\infty$  es la solución para la que se cumple dicha igualdad. Esta ecuación puede reordenarse de la siguiente forma:

$$S_\infty - N = \frac{\gamma}{\beta} \ln\left(\frac{S_\infty}{S_0}\right) \quad 1.11$$

Definimos  $f(S) = S - N$ ,  $g(S) = \frac{\gamma}{\beta} \ln\left(\frac{S}{S_0}\right)$  y  $h(S) = g(S) - f(S)$ , por lo que el valor, o los valores de  $S$  para los que  $f(S) = g(S)$ , son raíces de  $h(S)$  y soluciones de la ecuación 1.10. La función  $f(S)$  es una recta de pendiente 1, que corta el eje de ordenadas en  $-N$ , y el eje de abscisas en  $N$ . Por su parte,  $g(S)$  es una función logarítmica creciente, con raíz  $S_0$ .  $f(S)$ ,  $g(S)$  y  $h(S)$  son continuas.

Como  $g(S)$  solamente está definida en los reales positivos, y  $g(S) \rightarrow -\infty$  cuando  $S \rightarrow 0$ , existe  $\varepsilon > 0$  tal que  $g(\varepsilon) < -N$ . Como el menor valor que puede tomar  $f(S)$  en el intervalo  $[0, N]$  es  $f(0) = -N$ , se cumple que  $f(\varepsilon) > -N$ , y de esta forma  $h(\varepsilon) < 0$ .

Por otro lado, como  $N > S_0$ , se tiene que  $g(N) > g(S_0) = 0$ , y dado que  $f(N) = 0$ , entonces  $h(N) > 0$ . Así, por el Teorema de Bolzano, como  $h(S)$  cambia de signo en el intervalo  $[\varepsilon, N]$ , existe  $S_\infty \in (\varepsilon, N)$  tal que  $h(S_\infty) = 0$ , por lo que existe solución no nula para la ecuación 1.10.

A partir de la ecuación 1.9 se puede deducir la forma en la que escala el número máximo de infectados en condiciones de brote epidémico con el tamaño poblacional. Esta deducción se muestra en el Anexo 1.

Ya en su artículo original, los autores evidenciaron la capacidad de su modelo para recoger los principales aspectos involucrados en la dinámica de un brote infeccioso. Dedujeron una expresión aproximada para la tasa de cambio del número de infectados en función del tiempo de la siguiente manera.

Dado que  $S + I + R = N$ , la ecuación 1.3 puede escribirse de la forma:

$$\frac{dR}{dt} = \gamma(N - S - R) \quad 1.12$$

Por otro lado, las ecuaciones 1.1 y 1.3 permiten deducir que:

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{\beta}{\gamma} S \quad 1.13$$

La ecuación diferencial 1.13 admite la solución  $S = S_0 e^{-\frac{\beta}{\gamma} R}$ , cuando  $R_0 = 0$ . Con esta expresión para  $S$ , la ecuación 1.12 toma la forma:



$$\frac{dR}{dt} = \gamma(N - S_0 e^{-\frac{\beta}{\gamma}R} - R) \quad 1.14$$

Debido a que no es posible resolver esta ecuación, los autores expanden el término exponencial en potencias de  $\frac{\beta}{\gamma}R$ , asumiendo que este exponente es muy pequeño. De esta forma:

$$\frac{dR}{dt} \approx \gamma \left( N - S_0 + \left( \frac{\beta}{\gamma} S_0 - 1 \right) R - \frac{S_0 \beta^2 R^2}{2\gamma^2} \right) \quad 1.15$$

La solución para esa ecuación es:

$$R \approx \frac{\gamma^2}{\beta^2 S_0} \left( \frac{\beta}{\gamma} S_0 - 1 + \sqrt{-q} \tanh \left( \frac{\sqrt{-q}}{2} \beta t - \varphi \right) \right) \quad , \quad 1.16$$

donde:

$$\varphi = \tanh^{-1} \left( \frac{\frac{\beta}{\gamma} S_0 - 1}{\sqrt{-q}} \right)$$

y

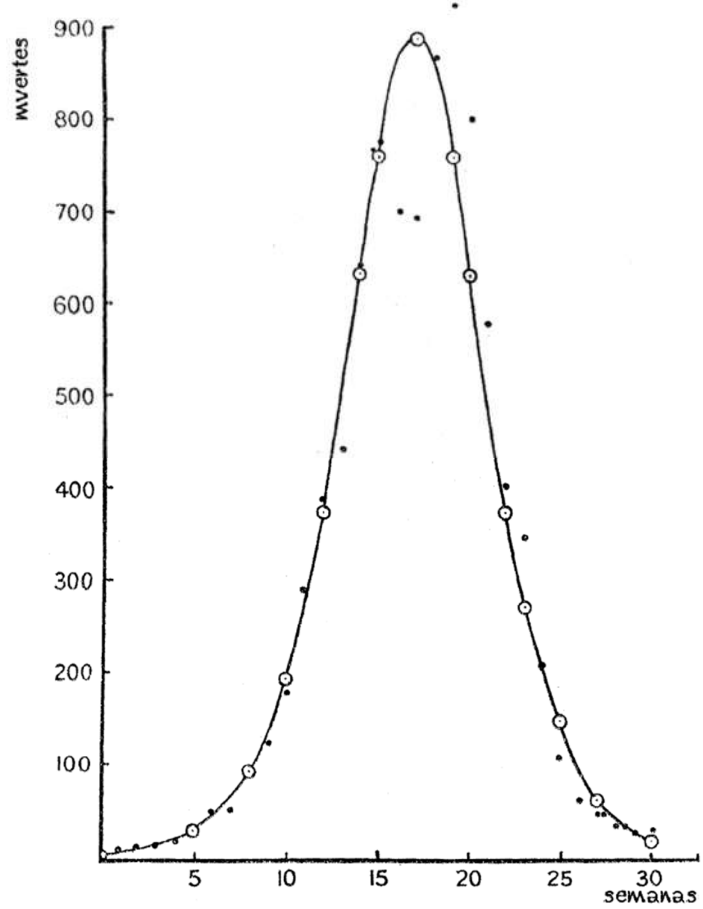
$$\sqrt{-q} = \left( \left( \frac{\beta}{\gamma} S_0 - 1 \right)^2 + 2S_0 I_0 \frac{\beta^2}{\gamma^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad .$$

A partir de la expresión 1.16, se tiene que:

$$\frac{dR}{dt} \approx \frac{\gamma^3}{2S_0\beta^2} \sqrt{-q} \operatorname{sech}^2 \left( \frac{\sqrt{-q}}{2} \beta t - \varphi \right) \quad 1.17$$

Combinando apropiadamente las expresiones 1.3 y 1.17 se puede aproximar  $I$  para cada momento.

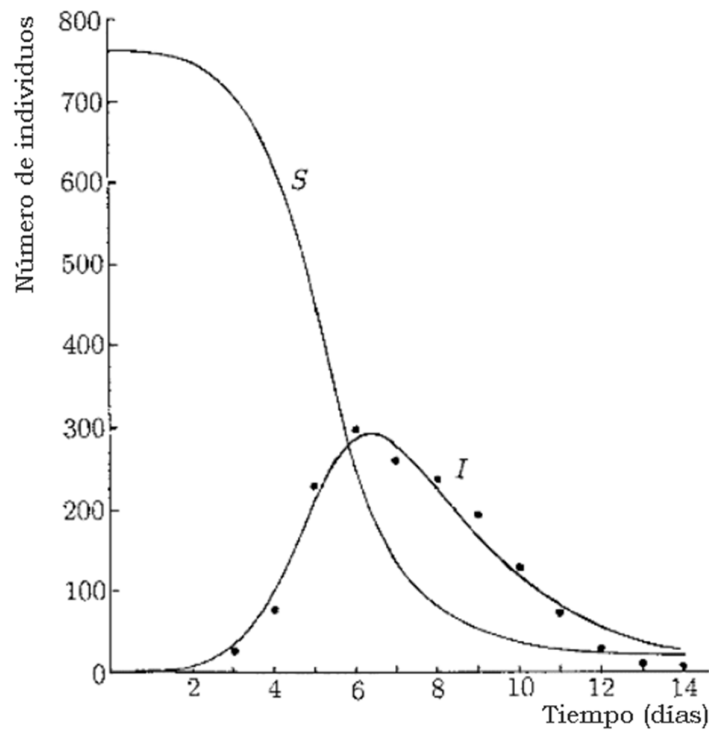
Kermack y McKendrick presentaron en su trabajo de 1927 un ajuste global de parámetros de la expresión 1.17 para un brote epidémico de peste en la isla de Bombay entre los años 1905 y 1906, como se muestra en la figura 1.3. Debido a que la mayoría de las infecciones reportadas culminaron en muerte, los registros de defunciones debidas a la peste son utilizados como estimadores de la tasa de remoción de individuos. Además, los autores hicieron algunas suposiciones generales acerca de las características de las poblaciones de ratas y pulgas implicadas en la transmisión de esta enfermedad.



**Figura 1.3** (•) Muerres por día debido a peste en la isla de Bombay en el período del 17 de diciembre de 1905 al 21 de julio de 1906; (—) Curva ajustada a los datos observados mediante la expresión  $dR/dt = 890sech^2(0.2t - 3.4)$ . El tiempo se presenta en semanas. Debido a que entre 80 y 90 % de los infectados reportados finalizaron el ciclo de la enfermedad de manera fatal, se toma como una buena estimación de la tasa de remoción. Dado que la transmisión de la peste involucra a ratas y pulgas, se asume que lo que ocurre en la población humana es un reflejo de lo que ocurre en la población de ratas, y que las pulgas son suficientemente numerosas como para no ser un factor limitante en la transmisión de la infección. Tomado y editado de Kermack & McKendrick (1927).

Otros casos de brotes epidémicos también han sido abordados a partir del modelo de Kermack-McKendrick consiguiendo un buen ajuste. Tal es el caso de un brote de influenza en un internado británico entre los meses de enero y febrero de 1978. A partir de una nota anónima publicada en el *British Medical Journal* en 1978, Murray (2002) ajustó los parámetros del modelo a los datos allí presentados, logrando un gran ajuste debido a las características de la población en cuestión y los datos disponibles. Se trataba de una población de 763 jóvenes varones, de los que unos 512 experimentaron la enfermedad. La enfermedad comenzó con un único caso, y en la población no se registraron ingresos, salidas y mucho menos muertes. A partir del registro preciso de jóvenes enviados a recuperación en cama se tiene una estimación de los infectados nuevos por día. Asumiendo que la población está homogéneamente mezclada, se tienen todas las condiciones que requiere el modelo de *SIR*.

En la figura 1.4 se muestran los datos originales y la curva ajustada para dicho brote. Además se muestra la curva calculada para la evolución del número de individuos susceptibles en cada momento.



**Figura 1.4** Número de jóvenes enfermos en función del tiempo reportados para un brote de influenza en un internado británico en 1978. (•) Datos reportados en una nota anónima en el *British Medical Journal* el 4 de marzo de 1978, (–) Curvas estimadas para el número de susceptibles y el número de infectados en función del tiempo. A partir de algunos parámetros conocidos ( $N = 763$ ,  $S_0 = 762$ ,  $I_0 = 1$ ), se dedujeron  $\beta = 2,18 \times 10^{-3} \text{ día}^{-1}$  y  $\gamma = 0,44 \text{ día}^{-1}$ . Adaptado de Murray (2007).

Más allá de las restricciones que tiene la aplicación del modelo de Kermack-McKendrick, su desarrollo sirvió de base para la elaboración de modelos más complejos y específicos, además de funcionar como un marco conceptual fundamental para posteriores desarrollos en epidemiología y particularmente en epidemiología teórica.

# Capítulo 2

## Modelos de propagación espacial de enfermedades infecciosas

La dispersión espacial de epidemias es menos entendida y mucho menos estudiada que el desarrollo netamente temporal de las EI. La utilidad y necesidad de modelos realistas de la propagación espacio-temporal de enfermedades infecciosas, abuso de drogas, rumores o desinformación, es clara (Murray, 2002).

La dispersión de una enfermedad en el espacio así como su propagación en el tiempo pueden ser temas de considerable importancia práctica (Bailey, 1975).

En general, el estudio de la propagación espacial de enfermedades infecciosas se enmarca en la necesidad de generar modelos que atiendan a las heterogeneidades de las poblaciones en estudio. Puesto que las poblaciones reales no son homogéneas y no están mezcladas uniformemente, en ciertos casos asumir estas condiciones, genera estimaciones que se distancian mucho de los resultados reales e invalidan el análisis desarrollado. Las diferencias entre los individuos que integran una población pueden ser de muchas formas, desde su edad, que en muchos casos incide en la probabilidad de contraer una enfermedad, la existencia de conductas de riesgo, hasta su ubicación geográfica.

Por ejemplo, la epidemia de SARS (Síndrome respiratorio agudo grave, por su sigla en inglés) de 2002-2003 enfatizó la posibilidad de la transmisión de una enfermedad a lo largo de grandes distancias a través de viajes aéreos, conduciendo a estudios en metapoblaciones (Arino & van den Driessche, 2003a, 2003b; Arino & van den Driessche, 2006; Arino *et al*, 2007). Una metapoblación es una población de poblaciones, conectadas por intercambios entre ellas. Para un modelo epidemiológico en una metapoblación, habría un número reproductivo básico para cada población individual, teniendo en cuenta los intercambios entre estas, considerando incluso si se trata de un viaje temporal o una migración permanente entre poblaciones (Brauer, 2017).

Recientes desarrollos en el estudio de la dispersión espacial de una enfermedad, se centran en el concepto de *tiempo de residencia* (Bichara *et al*, 2015; Castillo-Chavez *et al*, 2016). Esta perspectiva es más apropiada en ciertas circunstancias, cuando es necesario describir parcelas pobladas en las que sus residentes pasan una parte de su tiempo en diferentes sitios. Por ejemplo, la dispersión de una EI de un centro poblado a otro puede deberse a personas que visitan uno y otro lugar. Otra interpretación podría asumir que los individuos pasan parte de su tiempo en ambientes donde es más probable contraer la enfermedad (Brauer, 2017).

Otro aspecto del estudio de la dispersión de enfermedades es la introducción de un componente difusivo. Esto ha sido examinado en detalle por Rass & Radcliffe (2003).

## 2.1 Modelos difusionales

De forma muy general, algunos modelos de desarrollo espacio-temporal de brotes epidémicos, incorporan la dispersión/desplazamiento de individuos a través del espacio mediante un enfoque difusional.

Murray (2003) presenta un modelo compartimental sencillo que considera una EI sin recuperación, en la que los individuos pueden estar en uno de dos estados interactuantes posibles, como antes, susceptibles e infectados. El número de individuos en cada uno de estos compartimientos ( $S$  e  $I$ , respectivamente) son ahora funciones del espacio y el tiempo ( $S(x,t)$  e  $I(x,t)$ ).  $x$  es una variable  $n$ -dimensional asignada al espacio (típicamente  $n$  es igual a dos, o a uno en situaciones simplificadas).

Se modela la dispersión espacial de  $S$  e  $I$  por difusión simple y se considera que susceptibles e infectivos tienen la misma capacidad de dispersión. Además, la densidad inicial de individuos es constante en todo el espacio.

Como en el modelo de Kermack-McKendrick, la tasa de contagio se modela como el producto entre el número de susceptibles, el número de infectados y un parámetro que caracteriza la eficacia de los contactos en conducir a un contagio. A su vez, se modela una salida, en este caso por muertes debidas a la enfermedad, en el compartimiento de infectados, de la misma forma en la que se establece en el modelo  $SIR$ . De esta manera, el sistema viene dado por:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -\beta SI + D\nabla^2 S \quad 2.1$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \beta SI - \mu I + D\nabla^2 I \quad 2.2$$

donde  $\beta$  es el parámetro de contagio,  $\mu$  es el parámetro de mortalidad debida a la enfermedad y  $D$  es un parámetro que caracteriza la movilidad de los individuos, y es análogo al coeficiente de difusión  $n$ -dimensional de las leyes de Fick (Murray, 2003). En este caso,  $D$  será tomado igual para individuos susceptibles y para infectados, como se indicó anteriormente. Por otro lado,  $\nabla^2$  es el operador laplaciano, el cual, dado que el espacio considerado es bidimensional ( $x=(x_1, x_2)$ ), toma la forma  $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_2^2}$ .

Nótese que las ecuaciones 2.1 y 2.2 son una reformulación de las ecuaciones 1.1 y 1.2 respectivamente, añadiendo un término difusivo.

Este sistema admite una solución en forma de una onda viajera para el número de infectados, situación en la que la enfermedad se esparcirá por todo el

espacio, desencadenando un brote epidémico, mientras que el número de susceptibles total disminuirá a un número no nulo hacia la extinción del mismo.

Puede probarse que la condición necesaria para la dispersión de la enfermedad de esta forma implica la relación:

$$\frac{S_0\beta}{\mu} > 1 \quad , \quad 2.3$$

donde  $S_0$  es la densidad inicial de susceptibles en cada punto del espacio. Nótese que esta inecuación implica la existencia de un umbral que debe ser superado para la efectiva propagación de la enfermedad en el espacio como una onda. Es claro que esta inecuación es análoga a la condición necesaria para el desarrollo de un brote epidémico en el modelo de Kermack-McKendrick (Sección 1.2), y el análisis de su significado es similar. Puede notarse que un número grande de susceptibles o una gran contagiosidad de la enfermedad favorecen la dispersión de la enfermedad, ya que ambas magnitudes favorecen la aparición de nuevos infectados. Mientras que una gran mortalidad debida a la enfermedad actúa en contra de la dispersión de la enfermedad; esto es así debido a que si los individuos infectados mueren rápidamente, tendrán pocos contactos efectivos capaces de generar contagios nuevos (Murray, 2003).

Aunque el parámetro de movilidad de los individuos ( $D$ ) no integra la condición umbral, sí determina el valor de la velocidad de la onda viajera (Murray, 2003).

El modelado de la dispersión espacial de epidemias mediante un enfoque difusional presenta una sencillez suficiente para permitir un análisis relativamente sencillo y logra abordar de buena manera algunas situaciones. Por ejemplo, Murray (2003) ensaya una explicación para la desaparición y reaparición de la rabia en Europa. Considerando al zorro rojo como el principal transmisor de la enfermedad, desarrolla un modelo como el anteriormente descrito haciendo algunas suposiciones adicionales. Estas implican que solamente los individuos infectados se dispersan (debido a un cambio de conducta inducido por la enfermedad), y que la población de susceptibles presenta una entrada de nuevos individuos producto de nacimientos, de manera que en ausencia de enfermedad crecería de forma logística. A partir de la introducción de estos aspectos, Murray logra predecir la aparición de una onda de infectados que recorre Europa central, y que en ciertos momentos puede manifestarse como una aparente extinción de la enfermedad.

Por otra parte, este enfoque considera que los individuos se mueven en el espacio sin una dirección preferencial, lo que en ciertas situaciones es poco realista. Frente a esto, han surgido numerosos modelos que incorporan cierta heterogeneidad en el espacio, que en general llevan a un tratamiento discreto del mismo, a falta de apropiadas funciones que representen dicha heterogeneidad, como lo hacen los *campos* en las ciencias físicas.

## 2.2 Modelos migratorios

En un enfoque distinto al de los modelos comentados en la sección anterior, existen modelos que tratan a las poblaciones de forma discreta, como centros de alta densidad poblacional distribuidos sobre el territorio. Entre estos centros existe un intercambio de individuos, por lo que la dinámica de una epidemia está influenciada por los flujos entre centros poblados.

Cada centro poblado tendrá una población total  $n_i$ , no necesariamente igual para todos, de forma que la suma de las  $G$  poblaciones individuales es la población total del sistema (población de un país o una región)

$$N = \sum_{i=1}^{i=G} n_i \quad 2.4$$

La población de cada centro poblado estará particionada en diferentes grupos: susceptibles, infectados, removidos, y cualquier otro compartimiento que sea necesario en cada caso.

De esta forma, si consideramos un sistema de tipo  $SIR$ , tendremos que

$$S_i + I_i + R_i = n_i \quad 2.5$$

Supondremos que el tamaño poblacional total del sistema, así como el tamaño poblacional de cada centro están en estado estacionario.

A los parámetros de contagio ( $\beta$ ) y recuperación ( $\gamma$ ) ya comentados en otras secciones, se les agrega un conjunto de parámetros  $\mu_{ij}$ , que representan las tasas de migración entre el centro  $i$  y el centro  $j$ . Estas magnitudes pueden no ser parámetros y pasar a ser funciones del tiempo o de la condición sanitaria de los lugares, aunque de forma simplificada, son tratados como constantes y aplicables a todos los compartimientos. Esto es, las tasas de migración de personas susceptibles, infectadas y recuperadas serán iguales.

El sistema de ecuaciones diferenciales para el sistema hasta aquí descrito es de la forma:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS_i}{dt} &= -\beta S_i I_i + \sum_{j=1}^{j=G} (\mu_{ji} S_j - \mu_{ij} S_i) \\ \frac{dI_i}{dt} &= \beta S_i I_i + \sum_{j=1}^{j=G} (\mu_{ji} I_j - \mu_{ij} I_i) - \gamma I_i \\ \frac{dR_i}{dt} &= \gamma I_i + \sum_{j=1}^{j=G} (\mu_{ji} R_j - \mu_{ij} R_i) \end{aligned} \right\} \quad 2.6$$

Este tipo de enfoque, pensado originalmente para ser utilizado estimando las tasas de flujo entre localidades a partir de datos reales de tránsito de personas, fue presentado originalmente por Baroyan & Rvachev (1967), y luego fue numerosas veces reutilizado y readaptado en la URSS para analizar la dispersión de la influenza.

Longini (1988) adapta estos conceptos en un modelo a tiempo discreto, y analiza los brotes de influenza en Inglaterra y Gales entre 1958 y 1973, para después predecir el brote de influenza en Hong Kong entre 1968-1969.

Además de los detalles descritos, los investigadores incorporaron densodependencia a la infectividad y tasas de remoción (recuperación para influenza) dependientes de la distribución de edades de las poblaciones analizadas.



# Capítulo 3

## Propagación de enfermedades infecciosas en redes complejas

### 3.1 Redes complejas

A fines de la década de 1990, fueron publicados dos trabajos independientes de carácter fundamental para el posterior desarrollo de la ciencia de las Redes Complejas. Aunque las redes ya habían sido introducidas a la física décadas antes, y la matemática ya contaba con las herramientas de la Teoría de Grafos, los trabajos de Watts & Strogatz (1998) y Barabási & Albert (1999) pusieron en evidencia que una variedad de redes naturales y artificiales poseían ciertas características comunes que habían pasado desapercibidas hasta ese momento y propusieron algoritmos para la generación de grafos que exhibieran dichas características.

En su trabajo de 1998, "*Collective dynamics of 'small-world' networks*", Duncan J. Watts y Steven H. Strogatz discuten acerca de la estructura de las redes reales. Hasta el momento se asumía que estas eran o bien redes regulares o bien redes aleatorias.

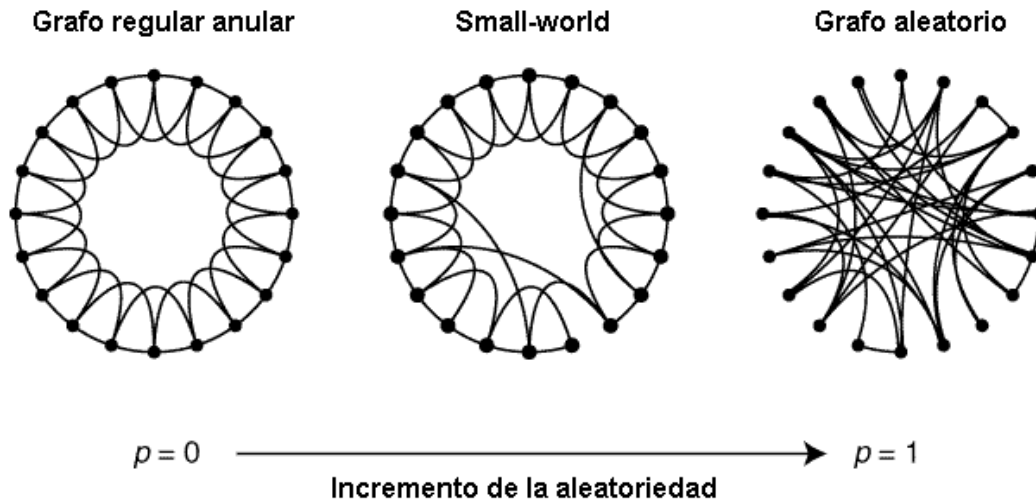
Las redes aleatorias mostraban típicamente una baja cantidad de pasos intermedios entre cualquier par de vértices. Si bien Watts y Strogatz encontraron estas características en las redes reales que estudiaron, las redes aleatorias no parecían ajustarse en nada a la forma en la que se estructuran las vecindades en las redes reales, en las que existe una gran cantidad de triángulos. Estos triángulos aparecen cuando dos vecinos de un mismo vértice son a su vez vecinos entre sí. Esta nueva propiedad común a las redes reales, se debe a que en general los vértices comparten un mismo contexto con otros vértices y debido a ello se vinculan entre sí. Este fenómeno de agrupamiento entre los vértices de una misma vecindad está también presente en los grafos regulares, aunque en estos la distancia promedio entre dos nodos cualquiera es en general alta (Solé, 2009).

Las redes reales estudiadas por Watts y Strogatz, tanto las naturales como las artificiales, presentaban todas estas características intermedias entre los grafos regulares y aleatorios: una alta conectividad dentro de cada vecindad, junto con longitudes de camino bajas para ir de un nodo a otro cualquiera. Watts y Strogatz llamaron a estas redes "small world" en analogía al fenómeno del mismo nombre descrito por Milgram hacia 1960 (Solé, 2009).

Los autores exploraron modelos simples de redes que se adecuaban a dicha situación intermedia. Así, a partir de redes regulares, generaron reconexiones al azar para introducir cada vez más desorden. Estas redes presentaban alta conectividad local como las redes regulares, pero el camino entre dos vértices cualesquiera era en general corto, como en los grafos aleatorios.

Para lograr redes de tipo small-world emplearon el siguiente procedimiento: empezando por un anillo conectado uniformemente con  $n$  vértices y  $k$  aristas por vértice, se reconectó cada arista con una probabilidad  $p$ . Implementando un procedimiento como este se obtiene una red que puede ser completamente regular ( $p=0$ ), completamente aleatoria ( $p=1$ ), o estar en un lugar intermedio ( $0 < p < 1$ ) (Figura 3.1).

Para cuantificar el efecto de las reconexiones, los autores midieron las propiedades estructurales de los grafos generados, dadas por su largo de camino característico ( $L(p)$ ) y su coeficiente de "clustering" ( $C(p)$ ).



**Figura 3.1** Esquema de reconexión para generar un grafo con características small-world. A partir de un grafo regular anular, con  $n$  vértices conectados cada uno por aristas con los  $k$  vértices más cercanos, se reconecta cada arista de la red con probabilidad  $p$ . Cuando  $p=0$ , no se generan cambios y el grafo se mantiene regular. En el otro extremo, cuando  $p=1$ , todas las aristas son reconectadas generándose un grafo aleatorio. Para ciertos valores de  $p$  tales que  $0 < p < 1$ , se obtienen las características de las redes small-world. Adaptado de Watts & Strogatz (1998).

El largo de camino característico se obtiene calculando el número de pasos que tiene el camino más corto entre cada par de vértices, y se promedia sobre el total de pares.

Por otro lado, el coeficiente de clustering de la red completa se calcula promediando el coeficiente de clustering individual de todos los vértices que forman la red. A su vez, este se calcula como la fracción entre las aristas que realmente existen entre los vecinos del vértice y el número máximo de aristas que podrían existir.

Se puede decir que  $L(p)$  mide la separación típica entre dos vértices en el grafo (una propiedad global), mientras  $C(p)$  mide la exclusividad de vecindario típico (una propiedad local).

Así, un grafo regular con  $p = 0$  está altamente agrupado y presenta propiedades de gran mundo donde  $L$  crece proporcionalmente con  $n$ , mientras que en un grafo con  $p = 1$  tiene bajo coeficiente de clustering, pero  $L$  crece logarítmicamente con  $n$ . De forma general, esto se puede resumir en  $C(0) > C(1)$  y  $L(0) > L(1)$ .

Esta situación puede dar la idea de que  $L$  grande se corresponde a  $C$  grande, y  $L$  pequeño se corresponde con  $C$  pequeño. Por el contrario en la figura 3.2 se puede ver un intervalo de  $p$  en el cual  $L(p)$  es casi tan pequeño como  $L(1)$  ( $L_{random}$ ), mientras que  $C(p) \gg C(1)$  ( $C_{random}$ ).

El fenómeno small-world en el modelo de Watts y Strogatz aparece por la rápida caída de  $L(p)$  al introducir algunas aristas que producen cortocircuitos entre pares de vértices alejados.

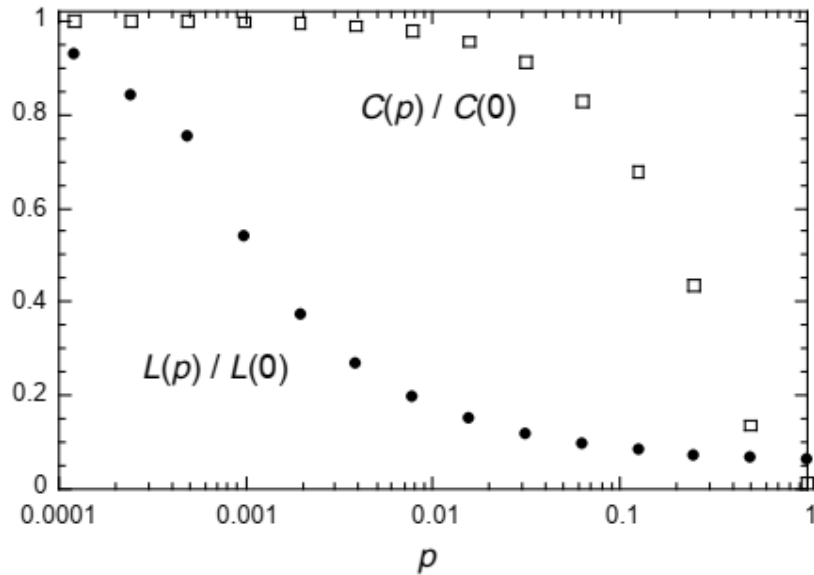
Para valores de  $p$  pequeños, cada atajo genera un efecto no lineal importante sobre  $L$ , reduciendo no solo la distancia entre los nodos involucrados, sino entre sus vecinos, y los vecinos de sus vecinos. Por el contrario, para  $p$  pequeño los atajos generan un efecto lineal en  $C$ , por lo que  $C$  permanece incambiado cuando  $p$  todavía es pequeño, pero  $L$  se reduce rápidamente. Una implicancia importante es que a nivel local, el paso a small-world es imperceptible debido a que  $C$  permanece casi sin variaciones.

Los atajos cumplen un rol fundamental, ya que incluso un pequeño número de ellos sería suficiente para generar el fenómeno de mundo pequeño en redes dispersas con muchos vértices.

Las redes reales completamente conocidas y disponibles analizadas por los autores (red de colaboración entre actores, red de conexión eléctrica del oeste de Estados Unidos y la red de conexión entre las neuronas del gusano *Caenorhabditis elegans*), mostraban todas el fenómeno small-world:  $L \geq L_{random}$  pero  $C \gg C_{random}$ .

Esta convergencia era muy notable, y no podía entonces ser considerado el fenómeno small-world una mera curiosidad de las redes sociales o un artefacto de un modelo idealizado.

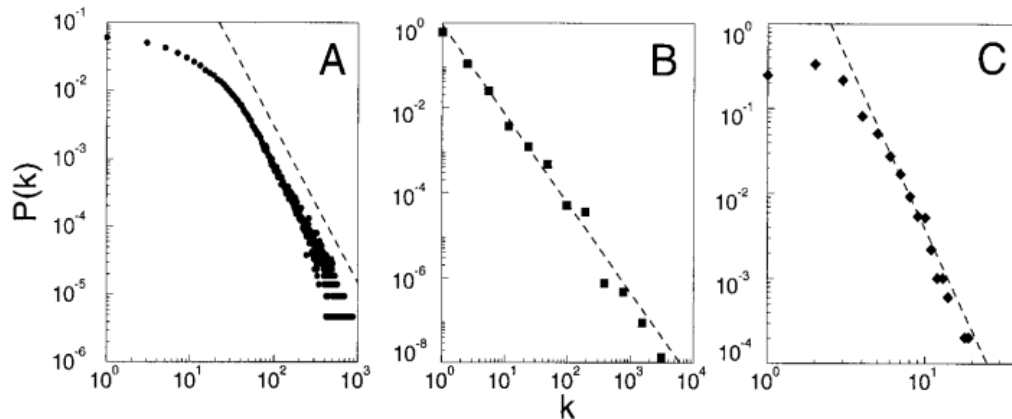
Para investigar el significado funcional de la conectividad small-world en sistemas dinámicos, los investigadores probaron un modelo de propagación de una EI en redes construidas como se muestra en la Figura 3.1. Los resultados obtenidos por Watts y Strogatz a partir de estos experimentos serán presentados en la sección siguiente.



**Figura 3.2** Medidas del coeficiente de clustering ( $C(p)$ ) y largo de camino característico ( $L(p)$ ) en función de la probabilidad de reconexión ( $p$ ), para los grafos generados por recableado. Los valores obtenidos se presentan normalizados por sus valores cuando  $p=0$  ( $C(0)$  y  $L(0)$ ), y fueron calculados a partir de 20 réplicas. Para estos experimentos se utilizaron redes con  $n=1000$  y  $k=10$ . Adaptado de Watts & Strogatz (1998).

Al año siguiente de la publicación de Watts y Strogatz, otro artículo, producto del trabajo de Albert-László Barabási y Réka Albert, analizaba redes reales con las mismas características que las trabajadas por Watts y Strogatz, pero con un enfoque diferente. Encontraron que, independientemente del sistema y la identidad de sus constituyentes, la probabilidad  $P(k)$  de que un vértice tenga  $k$  vecinos decae con una ley de potencia, siguiendo  $P(k) \sim k^{-\gamma}$ , donde  $\gamma$  es un número positivo, típicamente entre 2,1 y 4. Este resultado indica que las redes grandes se autoorganizan en un estado libre de escala, una característica no predicha por ninguno de los modelos de redes aleatorias.

Analizaron el grafo de colaboraciones entre actores, el grafo de sitios web que comparten hipervínculos y el grafo de centrales eléctricas (bastante más pequeño que los dos anteriores) y observaron que, para valores grandes de  $k$ ,  $P(k)$  se ajusta mucho a una distribución de tipo ley de potencia. En la figura 3.3 se muestran los resultados obtenidos por Barabási y Albert al analizar estas redes.



**Figura 3.3** Distribución del número de aristas para algunas redes de gran tamaño. **A)** Red de colaboración de actores, con 212250 vértices y 28,78 vecinos en promedio. **B)** Red de sitios web, formado por 325729 vértices y un promedio de 5.46 links cada uno. **C)** Red de centrales eléctricas formada por 4941 centrales y con 2,67 conexiones cada una. Debido a que ambos ejes están en escala logarítmica, cualquier relación de tipo potencia queda rectificadas. A la parte lineal de cada distribución se le ajusta una recta que se representa discontinua, y tienen pendientes: (A)  $\gamma_{actor}=2,3$ , (B)  $\gamma_{www}=2,1$  y (C)  $\gamma_{power}=4$ . Adaptado de Barabási & Albert (1999).

De todos estos ejemplos se tiene que muchas redes grandes muestran una conectividad local libre de escala siguiendo una ley de potencia con un exponente  $\gamma$  entre 2,1 y 4.

Este descubrimiento de Barabási y Albert contradecía la capacidad de los modelos de Erdos-Rényi y Watts-Strogatz para representar las características de las redes reales. Esto se debe a que estos modelos presentan una caída exponencial de  $P(k)$  con respecto a  $k$ . Si esto fuese cierto, los vértices altamente conectados serían improbables. Las observaciones de Barabási y Albert indican que aunque poco frecuentes, existen algunos vértices que dominan la conectividad.

Los autores indicaron dos aspectos generales de las redes reales que no son considerados por los modelos anteriores a su trabajo. Primero, estos asumían que las redes estaban constituidas por un número fijo de vértices. Por el contrario, la mayoría de las redes reales están abiertas y adquieren nuevos elementos a lo largo de su historia, esto es conocido para todas las redes analizadas por los investigadores. Por consiguiente, la red crece adquiriendo nuevos vértices que se conectan a los ya presentes.

Segundo, los modelos anteriores suponían que los nuevos vértices se conectaban a los ya existentes sin ninguna preferencia. Barabási y Albert consideraron que estos nuevos vértices no se unían con igual probabilidad a los vértices ya existentes, sino que lo hacían con mayor probabilidad a vértices que ya contaban con gran número de conexiones. Para incorporar esto los investigadores propusieron un algoritmo de “conexión preferencial”, en el que los nuevos vértices que se incorporan a una red, formarán aristas con los vértices preexistentes con una probabilidad que dependerá de su conectividad:  $P(k_i) = \frac{k_i}{\sum k_j} P(k_j)$  es la probabilidad de que un vértice con  $k_i$  conexiones reciba una conexión con el nuevo nodo, y  $\sum k_j$  es el total de aristas que existen en la

red. Esta red evolucionará en una red "scale-free" (libre de escala) con exponente  $\gamma_{model} = 2,9 \pm 0,1$ . La autoorganización libre de escala será independiente del tiempo y del tamaño de la red.

El crecimiento y la conexión preferencial son necesarios en conjunto para la aparición de la propiedad scale-free en el modelo, mientras que cada uno por separado no es capaz de generar esta propiedad.

Los vértices muy conectados, denominados "hubs", mejoran la comunicación de la red, puesto que reciben conexiones de vértices que de otra forma estarían muy alejados (Solé, 2009).

### **3.2 Modelos epidemiológicos en redes complejas**

La utilidad de las redes para estudiar la forma en la que se propagan las EI ha sido evidenciada en múltiples trabajos.

Aun más, el entendimiento de la utilidad de las redes para explicar la dinámica de la propagación y dispersión de las enfermedades transmisibles precede al nacimiento de las Redes Complejas como área de estudio.

Los estudios de propagación de EI en el seno de redes de personas o ciudades interconectadas han permitido analizar el efecto de la estructura de conexiones de la red en la dinámica del brote epidémico, alejándose de los clásicos abordajes donde las poblaciones eran consideradas como uniformemente mezcladas.

Ball, Mollison & Scalia-Tomba (1997) usan un modelo con dos niveles de mezclado, en el que el contagio de una EI en el seno de una familia es muy probable, mientras que la transmisión entre familias resulta tener una probabilidad menor. La importancia de la estructura de conexiones para modelar la interacción entre individuos, fue apreciada anteriormente por Sattenspiel & Simon (1988) y Longini (1988).

Enfermedades en las que el contagio requiere de la interacción íntima, como las enfermedades de transmisión sexual, no pueden ser modeladas suponiendo una mezcla homogénea de los individuos y la utilización de redes complejas se impone como la herramienta óptima para estudiar la dinámica epidémica en estos casos. Acerca de esto, Liljeros *et al* (2001) analizó una población de adultos sexualmente activos y la cantidad de parejas con las que habían tenido relaciones sexuales. Los datos obtenidos se ajustaron a una red de tipo scale-free, debido a que la distribución de probabilidad de tener  $k$  compañeros sexuales seguía una ley de potencia. La existencia de individuos altamente conectados en esta red de interacción sexual es de importancia central a la hora de elaborar apropiados planes de salud. El patrón de contactos sexuales y la red subyacente a estas interacciones entre los

miembros de una población, han mostrado ser de importancia central en la transmisión de SIDA en numerosos países africanos (Anderson *et al*, 1991).

Cuando Watts y Strogatz publicaron su artículo de 1998, además de presentar su algoritmo de reconexión para generar redes small-world, pusieron a prueba las propiedades de estas redes obtenidas recableando grafos regulares con distintas probabilidades. Realizaron sobre ellas experimentos de propagación de enfermedades infecciosas, por lo que rápidamente observaron el alcance de este enfoque.

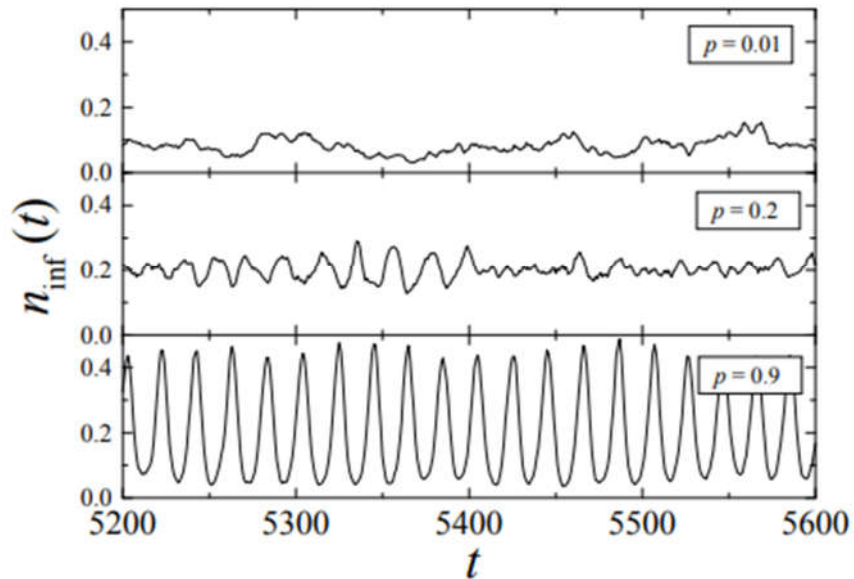
Inicialmente, introdujeron un individuo enfermo en una red de individuos sanos. Un individuo enfermo podía contagiar a un vecino sano con una cierta probabilidad  $r$ . Los individuos enfermos eran removidos permanentemente por muerte o recuperación después de un cierto tiempo. En la evolución temporal, la enfermedad se propagaba por las aristas, pudiendo llegar a todos los individuos o extinguirse habiendo alcanzado una fracción de estos.

De estos experimentos emergieron dos resultados: 1) La infecciosidad crítica ( $r_{half}$ ), definida como la probabilidad de contagio para la cual la mitad de la población adquiría la enfermedad, decrecía rápidamente para valores pequeños de la probabilidad de reconexión ( $p$ ); 2) Para enfermedades con una infecciosidad tal que toda la población adquiría la enfermedad, el tiempo requerido para la infección global ( $T(p)$ ) seguía la misma curva que  $L(p)$  (Figura 3.2). Entonces, propusieron que las EI se propagan más fácil y rápidamente en redes small-world que en grafos regulares.

Kuperman & Abramson (2001) mostraron algunos efectos del fenómeno small-world en la propagación de una enfermedad transmisible con un modelo a tiempo discreto de tipo SIRS con contagio aleatorio, y los fenómenos que emergen cuando se recorre el "camino" de Watts & Strogatz, desde un anillo regular a un grafo cuasi aleatorio al ir aumentando el valor de la probabilidad de reconexión.

En su modelo, Kuperman y Abramson tomaron a los individuos como los vértices de una red y les asignaron aristas no pesadas. Este modelo computaba el tiempo de forma discreta, y permitía que los individuos adquirieran la enfermedad por parte de un vecino enfermo, se recuperaran cierto tiempo después, y eventualmente perdieran su inmunidad.

Cambiando el valor de la probabilidad de reconexión en el algoritmo de Watts & Strogatz obtuvieron dinámicas muy distintas: para valores muy bajos de  $p$  ( $p=0,01$  en el ejemplo), el sistema mostró una situación de endemismo en la que el número de infectados alcanzó un cierto valor final alrededor del cual experimentó pequeñas variaciones; para valores altos de  $p$  (por ejemplo  $p=0,9$ ) el sistema presentó oscilaciones autosostenidas de gran amplitud con un período un poco mayor al tiempo establecido para el proceso de recuperación-pérdida de la inmunidad; mientras que para valores intermedios de  $p$  (en el ejemplo  $p=0,2$ ), el sistema muestra una transición entre ambas dinámicas, con oscilaciones de baja amplitud que aparecen y desaparecen en el contexto general de fluctuaciones aperiódicas alrededor de un cierto valor (Figura 3.4).



**Figura 3.4** Fracción de elementos infectados ( $n_{inf}$ ) en función del tiempo. Se muestran tres corridas temporales correspondientes a distintos valores de probabilidad de reconexión ( $p$ ). Adaptado de Kuperman & Abramson (2001).

Además, mostraron que la dinámica oscilatoria obtenida para el grafo con mayor grado de desorden muestra una gran (aunque no total)<sup>5</sup> sincronización entre sus elementos, razón por la cual el sistema experimenta pronunciados cambios en el número de infectados. Este fenómeno de sincronización aparece a partir de cierto valor crítico de  $p$  ( $p_c$ ). Por debajo de  $p_c$  el sistema no muestra sincronización, mientras que por encima de este la sincronización se hace más consistente. También mostraron que esta transición es sensible al tamaño de la red y al grado promedio de sus vértices.

Un resultado extremadamente interesante fue el que encontraron Pastor-Satorras & Vespignani (2001). Ellos desarrollaron un modelo estocástico a tiempo discreto sobre redes de tipo scale-free, con un sistema de tipo SIS desarrollado para contrastar datos obtenidos para virus informáticos. Encontraron que en este contexto no hay umbral para el desarrollo de la epidemia. La ausencia de un cambio de fase es una novedad y puede tener implicaciones en muchas áreas. El desvanecimiento del umbral para la propagación de una epidemia indicaría que todas las medidas utilizadas hasta ahora para controlar una epidemia se tornarían inútiles.

Bajo esta idea, Dezsó & Barabási (2002) elaboraron una estrategia de salud pública enfocada en los hubs de la red. Esta estrategia devolvió un valor

<sup>5</sup> La sincronización de la totalidad de los elementos implicaría la desaparición de la enfermedad debido a que en cierto momento dejan de existir individuos infectados que puedan infectar a individuos susceptibles.



umbral no nulo al sistema, además de ser altamente eficiente, debido al bajo número de individuos sobre los que es necesario actuar.

A propósito de los resultados de Pastor-Satorras y Vespignani, Zhang & Fu (2009) trabajaron sobre la infectividad para devolverle al sistema un umbral no nulo. Debido a que en el trabajo de Pastor-Satorras y Vespignani, la infectividad de cada nodo es proporcional al número de aristas que presenta, Zhang y Fu decidieron trabajar con una infectividad no lineal, argumentando que cada individuo está limitado en el número de contactos efectivos que puede tener en una unidad de tiempo, más allá de la cantidad de vecinos que tenga en la red. De esta forma, proponen que para aquellas personas con un número bajo de vecinos, la infectividad sea proporcional al número de estos; mientras que aquellos que tienen un gran número de conexiones tendrán un valor constante de infectividad. Para ello, modelaron la infectividad  $\varphi(k)$  de la forma:

$$\varphi(k) = \frac{ak^\beta}{1 + bk^\beta}$$

Donde  $0 \leq \beta \leq 1$ ;  $a > 0$ ; and  $b \geq 0$  son tres parámetros. Trabajando sobre los parámetros se pueden obtener varias formas de modelado para  $\varphi(k)$ .

Introduciendo este apartamiento de la linealidad, Zhang y Fu lograron recuperar el umbral epidémico en su trabajo de 2009, por lo cual, la existencia o no de umbral en redes scale-free es todavía un tema sujeto a discusión.

### 3.3 Redes multicapa

Las redes multicapa están formadas por dos o más capas, cada una de las cuales puede representar distintos tipos de interacciones, diferentes comunidades de especies, diferentes momentos en el tiempo u otras situaciones.

La dependencia entre capas resulta de los procesos considerados que afectan a las múltiples capas. Por ejemplo, en ciertas metacomunidades ecológicas, la dispersión de individuos entre dos vértices (habitualmente denominados parches), afecta la estructura de la red de interacciones de ambos.

Una red multicapa consiste en: 1) Un conjunto de “nodos físicos” que representan entidades (por ejemplo especies); 2) un conjunto de capas, las cuales representan los múltiples “aspectos” de interés; 3) un conjunto de “nodos de estado”, que corresponden a la manifestación de un nodo físico dado en una capa específica; 4) un conjunto de aristas que conectan los nodos de estado entre sí en parejas. El conjunto de aristas incluye las conexiones intracapas y conexiones entre las capas (Pilosof *et al*, 2017).

El incremento en la dimensionalidad del sistema de estudio implica que la información contenida en la estructura de la red, requiere ser representada mediante un tensor de adyacencia (De Domenico *et al*, 2013).

Estudios ecológicos recientes han hecho foco en las disimilitudes espaciales y temporales en las especies y sus interacciones. Esta variabilidad tiene una representación natural usando redes multicapas. Por ejemplo, la estructura espacial de una metacomunidad puede modelarse asignándole a cada especie involucrada una capa distinta en una red multicapa. También, la evolución temporal en la estructura de una red puede representarse como una red multicapa en la que cada capa representa el estado de la red en un momento distinto. Aunque las capas en redes temporales están típicamente ordenadas, el orden de las capas no es importante para redes espaciales (Pilosof *et al*, 2017).

Por otro lado, considerar un único tipo de interacción puede dar una imagen incompleta de las propiedades de un sistema debido a que la estabilidad y las funciones de las redes dependen de la combinación de las distintas interacciones. Por ejemplo, Bastolla *et al* (2009) encontró que al incorporar interacciones de mutualismo y competencia en redes ecológicas, se podía predecir el número de especies coexistentes en un sistema. Por otro lado, incorporando interacciones de facilitación en el consumo de un recurso observó un efecto sobre la biomasa total del sistema. Y finalmente, la inclusión de cambios ontogénicos en redes alimenticias mostró poder cambiar la robustez del sistema a extinciones.

Redes multicapa donde cada capa está definida por la identidad de sus integrantes son utilizadas por ejemplo por Pilosof *et al* (2016), para estudiar la transmisión de enfermedades que involucran a más de una especie. Los autores analizaron un sistema formado por dos especies, cada una representada en una capa distinta, entre las cuales se transfiere una EI. Aunque la enfermedad puede transmitirse dentro de una capa en ausencia total de la otra, la presencia de una especie que actúe como reservorio de la enfermedad mostró ser un aspecto central en la determinación del riesgo de un brote epidémico.

Un desafío central en este tipo de modelos es definir el significado (y medir el valor) de las aristas entre capas, dado que la elección de la definición puede por sí misma jugar un rol importante en el análisis. Además, es necesario definir escalas temporales y/o espaciales distintas para procesos e interacciones distintas.

Las redes multicapa aparecen en este momento como una herramienta invaluable para analizar colectivos que interactúan a varios niveles, y su alcance parece estar limitado únicamente por la creatividad de los investigadores.

En biogeografía, donde las redes incluyen dispersión de especies o dinámicas de colonización-extinción como artistas entre capas, pueden ayudar a entender cómo la dinámica espacial afecta la estructura y estabilidad de la comunidad.

Otra área abierta es el estudio del efecto del espacio en la estabilidad de las comunidades. Es posible conectar poblaciones de la misma especie en distintas comunidades con aristas que representan los procesos de dispersión.

Una clave en ecología de enfermedades es asignar los roles que los distintos tipos de interacciones hospedero-parásito juegan en la transmisión de la enfermedad, por ejemplo, los patrones de contacto de los individuos o la red trófica dentro de la cual los parásitos y los hospederos se encuentran (Pilosof *et al*, 2017).

# Capítulo 4

## Modelo de propagación espacial de una enfermedad infecciosa transmitida por vector en una red bicapa

En este capítulo se desarrollará un modelo concreto de propagación espacial de una enfermedad infecciosa en humanos. Debido a que estos últimos tienden a agregarse en zonas de alta densidad poblacional (centros poblados), separadas por espacios de baja densidad (zonas rurales), modelamos el espacio de forma discreta, poniendo particular atención en la dinámica dentro de cada centro poblado y del conjunto de todos ellos en general.

Dada la atención regional y continental que atraen enfermedades como el dengue, chikungunya o la fiebre del Zika, ya comentadas en el Capítulo 1, el modelo aquí presentado introduce aspectos necesarios para el abordaje de EI transmitidas por *vectores*, tales como la interacción entre las especies y sus ciclos de vida, tomando como inspiración estas enfermedades transmitidas por mosquitos.

Los vectores de transmisión son organismos vivos que pueden transferir EI entre humanos. Muchos vectores son insectos hematófagos que ingieren los microorganismos responsables de producir la enfermedad al alimentarse de un humano infectado, y después potencialmente transfieren esa carga infectiva a un individuo sano en una ingesta posterior (Brauer, 2017).

Dado que la principal especie de mosquito responsable de transmitir estas enfermedades (*Aedes aegypti*) es particularmente atraída a los centros urbanos, propondremos que en cada centro urbano coexisten e interaccionan poblaciones de humano y vector.

Esta concentración del mosquito en el ambiente urbano se debe a que ahí es donde encuentra con mayor facilidad lugares para depositar sus huevos (agua de lluvia estancada), por lo cual, es también el lugar donde nacen con mayor frecuencia los nuevos individuos.

La dispersión espacial de la enfermedad ocurre en la medida que exista un flujo de individuos infectados, personas y/o vectores, entre los distintos centros poblados.

De esta forma, representamos los centros poblados como los vértices de una red, cuyas aristas constituirán la existencia de un flujo de individuos entre las ciudades o pueblos involucrados.

La capacidad de dispersión de ambas especies es muy distinta, y por esto planteamos dos redes diferentes que involucran a los mismos vértices, una para el humano y la otra para el vector. Estas redes difieren en la forma en la que están conectados sus vértices, intentando representar la diferente capacidad de dispersión/movilidad de ambas especies.

Debido a que estas redes no son independientes entre sí, el sistema antes descrito constituye una *red bicapa*.

Serán centrales dos aspectos: 1) *la representación del espacio*, 2) *el modelado de procesos biológicos relevantes*.

#### **4.1 Representación del espacio**

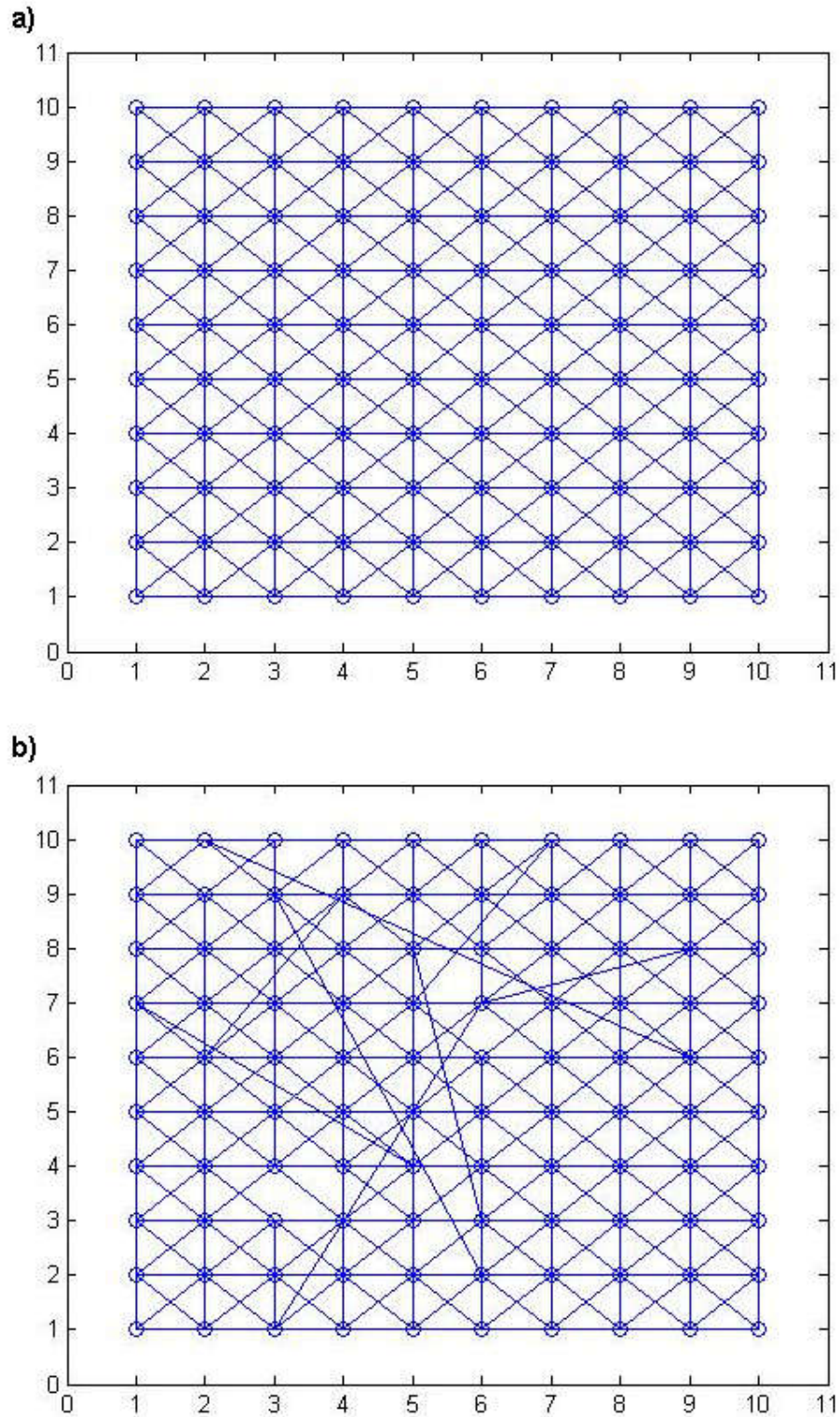
Como ya se anticipó, el espacio fue representado por una red bicapa de vértices distribuidos en un plano, entre los cuales, su distancia euclídea fue determinante para establecer si compartían una arista y el flujo de individuos entre ellos.

Inicialmente asumimos que los vértices están arreglados en un retículo regular de  $n$  filas y  $m$  columnas, de forma que en total se tienen  $w = nxm$  vértices en nuestra red. Este aspecto es poco realista, pero fue introducido como una primera aproximación para posteriores desarrollos más apropiados.

Comenzaremos por describir la capa utilizada para modelar la dispersión del vector. Asumimos que su dispersión en general ocurre por medios propios y no por la acción secundaria de otro elemento, como podría ser otra especie, incluido el humano. Esto impone restricciones a la movilidad de los organismos, por lo cual impusimos que el vector solamente podía moverse de un vértice a otro que esté suficientemente cerca, determinando así que las conexiones fuesen solamente locales: cada vértice se conectó con sus ocho vecinos más cercanos. Esto puede verse con más claridad en la figura 4.1a.

La capa correspondiente al humano es un poco más complicada. Aunque el ser humano frecuentemente se desplaza a lugares cercanos en busca de recursos, es capaz de efectuar largos desplazamientos a lugares que están más allá de su vecindad más próxima. Estos desplazamientos entre ciudades o pueblos que se encuentran alejados en el espacio, algunas veces pueden completarse mediante desplazamientos cortos entre localidades intermedias. Sin embargo, muchos desplazamientos de largo alcance son directos, por lo que no involucran pasos intermedios y no pueden descomponerse en desplazamientos más cortos. Por tanto, son necesarias aristas nuevas en nuestra red que incorporen este patrón de movilidad, más allá de aquellas aristas locales que conectan los vértices más cercanos.

Así, a partir de una red regular como la elaborada para el vector, se generaron reconexiones implementando el algoritmo que Watts y Strogatz utilizaron para conseguir redes small-world (Watts & Strogatz, 1998), con una probabilidad de recableado  $p=0,01$ . La elección de este valor de  $p$  se explica en el Anexo 2. Un ejemplo de la topología lograda por este procedimiento se muestra en la figura 4.1b.



**Figura 4.1** Estructura de las capas que forman la red del modelo. (○) Vértices, (–) aristas. **a)** Red regular con conexiones locales para el vector de transmisión, **b)** Red con reconexiones para el humano. Nótese que en general los vértices mantienen una gran conectividad local. En este caso  $p=0,01$ ,  $w=100$  vértices.

## 4.2 Modelado de los procesos biológicos relevantes

Para modelar la interacción entre las especies propusimos un modelo compartimental de tipo SIR para el humano, y un modelo de tipo SI para el vector, como sugiere Brauer (2007). Si bien está documentada la recuperación del humano, en el caso de las enfermedades que inspiran este modelo, no se tiene registro de recuperación del vector.

Así, las variables  $S_j$ ,  $I_j$  y  $R_j$  son las poblaciones de humanos susceptibles, infectados y recuperados del  $j$ -ésimo vértice, respectivamente. Mientras que  $V_{S_j}$  y  $V_{I_j}$  son las correspondientes poblaciones de vector susceptible e infeccioso<sup>6</sup> en el  $j$ -ésimo vértice de la red.

Asumimos que las poblaciones de humano y vector en cada vértice de nuestra red están en estado estacionario, y sus valores constantes serán  $N_j$  y  $V_j$ . De ahí se tiene que:

$$S_j + I_j + R_j = N_j \quad 4.1$$

$$V_{S_j} + V_{I_j} = V_j \quad 4.2$$

Para modelar el proceso de transmisión entre ambas especies procedimos de manera similar al modelo de Ross-McDonald, de forma que de la interacción entre individuos sanos del vector e individuos infectados del humano surgen nuevos vectores infecciosos, y de la interacción entre individuos infecciosos del vector con humanos sanos se generan nuevos humanos infectados.

Además, dado que el ciclo de vida del humano es mucho más largo que el período de tiempo durante el cual puede producirse un brote epidémico, se asumió que la población de humanos no experimenta nacimientos ni muertes considerables. Además, la red de humanos es una población cerrada y no recibe o pierde individuos por migración.

Sin embargo, el ciclo de vida del vector es típicamente corto, comparable con el tiempo de desarrollo de un brote epidémico. Por esta razón introducimos los procesos de nacimiento y muerte en nuestro modelo. Bajo la suposición de que el tamaño poblacional del vector se mantiene estacionario, las tasas de natalidad y mortalidad son iguales, denominadas  $\mu$ . Tanto los individuos susceptibles como los infecciosos de la población del vector experimentan muertes. Pero los nacimientos solamente generan nuevos individuos susceptibles. Respecto a esto, aunque la transmisión vertical de estas enfermedades ha sido documentada en numerosos trabajos, la frecuencia de estos eventos parece pequeña y su importancia epidemiológica está todavía en discusión (Gutiérrez-Bugallo, 2017). Por esta razón, este tipo de transmisión quedó fuera de los procesos considerados en este modelo.

Finalmente, resta modelar el fenómeno de desplazamiento de los individuos. Dados dos centros poblados, estos experimentan un intercambio de individuos de una especie en particular, si comparten una arista en la capa correspondiente a esa especie. Cuando dos centros poblados ( $j$  y  $k$ ) comparten una arista entre sí, asumimos un flujo de individuos  $\phi_{jk}$  (en unidades de individuos por día), que será constante en el tiempo, y tendrá el mismo valor

---

<sup>6</sup> Aquí se denomina infeccioso al vector por su carácter de transmisor de la enfermedad, aunque no experimenta síntomas realmente.

tanto de ida como de vuelta ( $\varphi_{jk} = \varphi_{kj}$ ). De esta forma nos aseguramos de que los vértices no cambien su población por migraciones.

Cuando dos centros poblados no comparten una arista, asumimos que el flujo de individuos entre ellos es nulo ( $\varphi_{jk} = 0$ ).

Es claro que cuando  $j = k$ ,  $\varphi_{jk} = 0$ .

Además, asumiremos que la enfermedad no afecta la movilidad de los individuos, por lo que, tanto humanos susceptibles, infectados y recuperados tendrán la misma movilidad. De forma similar, tanto el vector susceptible como el infeccioso presentarán la misma movilidad.

Para modelar el flujo de individuos entre dos vértices vecinos utilizamos una ley de tipo gravitacional (Longini, 1987). De esta forma, el flujo entre dos vértices es proporcional al producto de los tamaños poblacionales de los vértices involucrados, e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia euclídea entre ellos ( $d$ ):

$$\varphi_{jk}^e = \frac{\alpha_e N_j N_k}{d_{jk}^2} \quad . \quad 4.3$$

El índice  $e$  indica la especie para la cual se está calculando el flujo, y  $\alpha$  es un parámetro de dispersión/movilidad específico para cada especie, por lo cual hay dos versiones:  $\alpha_h$  (parámetro de movilidad del humano) y  $\alpha_v$  (parámetro de movilidad del vector).

Los parámetros  $\alpha_h$  y  $\alpha_v$  controlan la intensidad del flujo promedio de su correspondiente capa, y por ello son parámetros centrales para nuestro análisis.

Con todo lo anterior, construimos el siguiente sistema dinámico para la variación de las poblacionales en cada nodo.

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS_j}{dt} &= -\beta S_j V_{i_j} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h S_k / N_k - S_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\ \frac{dI_j}{dt} &= \beta S_j V_{i_j} - \rho I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h I_k / N_k - I_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\ \frac{dR_j}{dt} &= \rho I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h R_k / N_k - R_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\ \frac{dV_{S_j}}{dt} &= \mu V_j - \mu V_{S_j} - \gamma V_{S_j} I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v V_{S_k} / V_k - V_{S_j} / V_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v \\ \frac{dV_{I_j}}{dt} &= \gamma V_{S_j} I_j - \mu V_{I_j} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v V_{I_k} / V_k - V_{I_j} / V_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v \end{aligned} \right\} 4.4$$

donde  $\beta$  es la tasa de contagio del vector al humano,  $\gamma$  es la tasa de contagio del humano al vector y  $\rho$  es la tasa de recuperación del humano.



Este sistema tiene una estructura muy similar a la del modelo migratorio comentado en la Sección 2.2.

A partir de las ecuaciones de conservación 4.1 y 4.2, este sistema de cinco ecuaciones diferenciales se puede simplificar a uno de tres ecuaciones diferenciales y dos ecuaciones de conservación:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_j}{dt} &= -\beta S_j V_{ij} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h S_k / N_k - S_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\
 \frac{dI_j}{dt} &= \beta S_j V_{ij} - \rho I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h I_k / N_k - I_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\
 R_j &= N_j - S_j - I_j \\
 \frac{dV_{ij}}{dt} &= \gamma (V_j - V_{ij}) I_j - \mu V_{ij} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v V_{ik} / V_k - V_{ij} / V_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v \\
 V_{Sj} &= V_j - V_{ij}
 \end{aligned}
 \tag{4.5}$$

Recuerde el lector que este sistema de ecuaciones corresponde a las variables del  $j$ -ésimo vértice, por tanto, dado que el sistema de estudio tiene  $w$  vértices, el sistema completo tiene  $3w$  ecuaciones diferenciales.

### 4.3 Estado inicial del sistema

Para poder simular un sistema con estas características es necesario establecer el tamaño poblacional de las especies en cada vértice. Para ello utilizamos una ley de potencia para establecer aleatoriamente el tamaño de la población de humanos de cada vértice (Soo, 2005).

Esta ley tiene la forma:

$$P(N) = aN^{-b},$$

donde  $P(N)$  es la probabilidad de que un centro poblado tenga un tamaño poblacional  $N$ ,  $a$  y  $b$  son parámetros, de los cuales  $b$  es típicamente un número entre 1 y 4. En nuestros experimentos utilizamos  $b=2,5$ .

Establecimos  $a$  para que en promedio hubiesen 50000 humanos en cada vértice para todos los experimentos.

El tamaño poblacional del vector, fue establecido dependiente del tamaño de la población humana, debido a que esta genera los espacios para su reproducción y le sirve como fuente de alimento. Además, el vector podría ser

repelido de los centros urbanos por lo diferente que estos son del ambiente natural. Por esta razón modelamos el tamaño poblacional del vector de la forma:

$$V_j = qN_j^r$$

donde  $q$  y  $r$  son parámetros. Nótese que  $r$  controla la naturaleza de la relación entre las poblaciones. Cuando  $r=0$  ambos tamaños poblacionales son independientes. Cuando  $r<0$  el vector es repelido por el humano, y cuanto mayor sea la densidad de humanos menos frecuente será observar el vector. Finalmente, cuando  $r>0$  el humano será un atractor del vector. En particular, para nuestros experimentos utilizamos  $r=1$ .

Establecimos  $q$  para que en promedio la población de vector fuese de 100000 individuos en cada vértice.

Antes de comenzar las simulaciones todos los vértices presentan poblaciones de humano y vector totalmente susceptibles. Para iniciar un brote epidémico cambiamos 1000 individuos susceptibles por individuos infectados en un vértice escogido aleatoriamente.

#### 4.4 Procedimiento

Para la integración numérica del modelo en las simulaciones se utilizó el método Runge-Kutta de cuarto orden, construido de forma adaptativa al tamaño de la red.

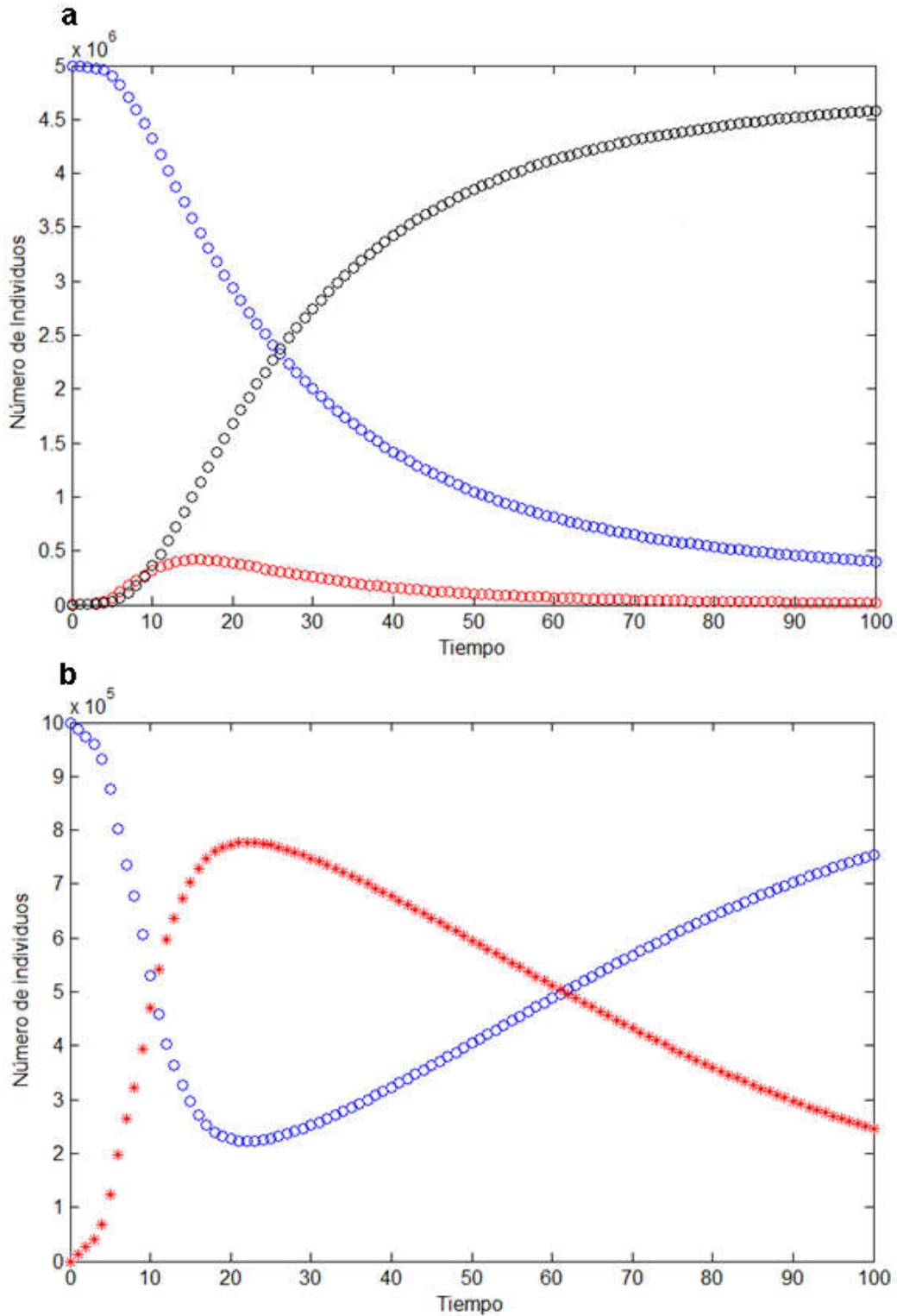
Las simulaciones se realizaron en Matlab 2013b, y los códigos generados se encuentran disponibles en el Anexo 3.

#### 4.5 Resultados

Inicialmente realizamos corridas temporales para testear el comportamiento general del modelo. En las figuras 4.2 a y b se muestran un ejemplo del curso temporal para los compartimientos de las poblaciones de humano y vector respectivamente. Estos gráficos muestran el cambio de estas variables sobre el total de la red. La figura 4.2 es muy similar a las curvas que se obtienen para el modelo de Kermack-McKendrick en condiciones de brote epidémico (Figura 1.1).

Sin embargo, a diferencia de este último, por la estructura de nuestro modelo,  $I(t)$  siempre tiene pendiente negativa inicialmente. Esto es así porque cuando  $t=0$  no hay vectores infecciosos que generen nuevos humanos infectados, por lo que solamente están activos los procesos de recuperación.

Puede verse que al cabo de suficiente tiempo el brote se extingue ( $I(\infty)=0$ ), sin haber alcanzado al total de la población ( $S(\infty)>0$ ). Mientras tanto, luego de un gran aumento en la población de vector infeccioso, la población general de vector tiende a ser totalmente susceptible al final de la simulación, producto del reemplazo.



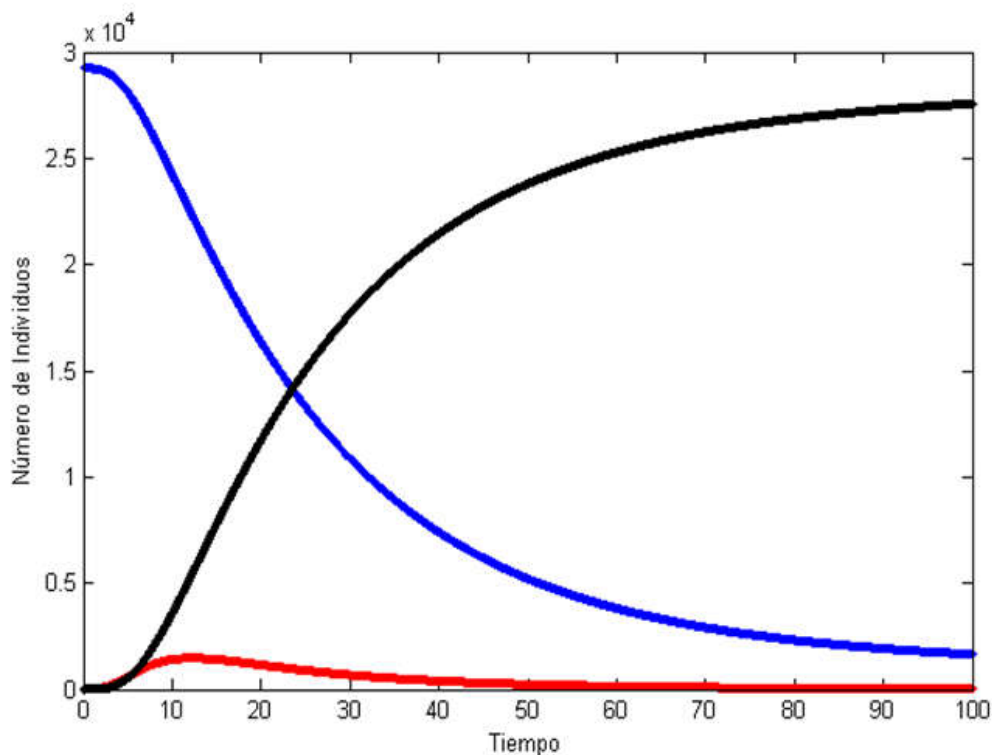
**Figura 4.2** Curso temporal de **a)** Humanos (○) Susceptibles, (●) Infectados y (○) Recuperados; **b)** Vector (○) Susceptible e (\*) Infeccioso. En este experimento  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ ,  $\alpha_v=10^{-5}$ ,  $\alpha_h=10^{-6}$ . Aunque muy pequeño en términos relativos,  $I_0$  es no nulo ( $I_0 = 1000$  individuos).

Cuando observamos el curso temporal de un único vértice, observamos que se replican de forma general las curvas obtenidas para la red completa. Un ejemplo ilustrativo de esto se muestra en la figura 4.3. Allí se observa el curso temporal de los compartimientos humanos del vértice 92. Se puede notar que el número de infectados crece hasta alcanzar un máximo y luego decrece hasta hacerse nulo.

En general, todos los vértices en una misma simulación muestran una dinámica similar a la del vértice 92, pero difieren en el valor de número máximo de humanos infectados y en el momento en el que lo alcanzan.

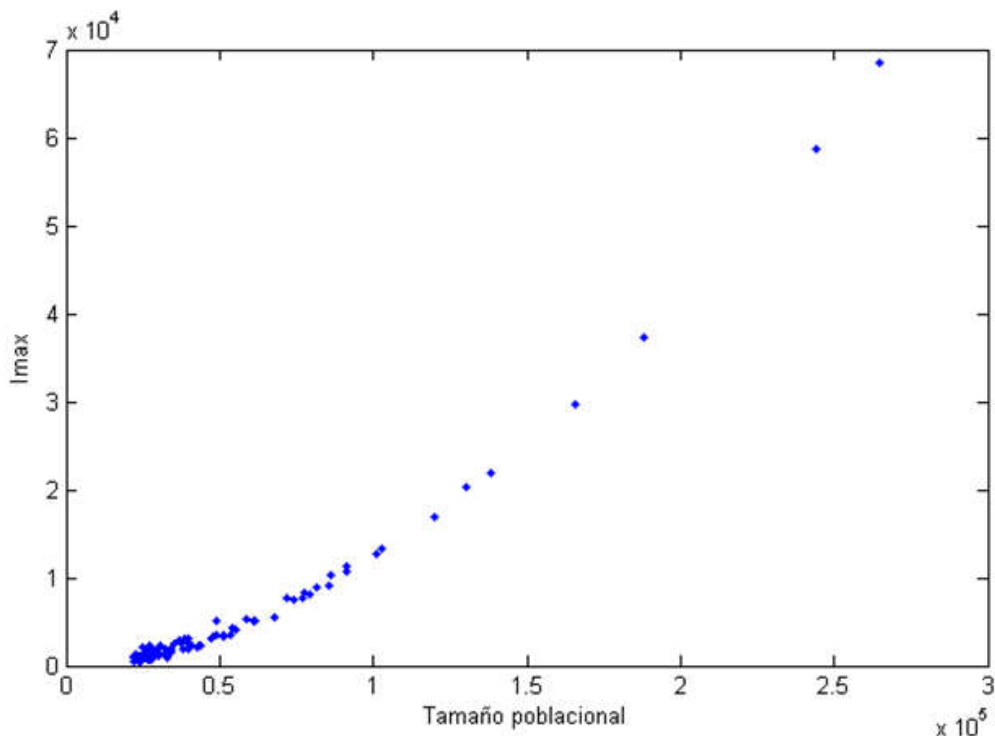
Estas diferencias parecen deberse a dos aspectos: 1) el tamaño de los vértices es distinto, 2) el momento en el que llegan los primeros individuos infectados, ya sea humano o vector, es diferente, puesto que inicialmente tan sólo uno de los vértices posee individuos infectados. Además, en muchos casos, los individuos infectados llegan de forma continua por un período más o menos prolongado y no como un pulso que dispara el brote epidémico.

Dado que cada vértice tiene una historia sutilmente distinta, el valor máximo de  $I$  que alcanza cada vértice ( $I_{max}$ ), y el momento en el que lo hace ( $T_{I_{max}}$ ), parecen buenos indicadores de la rapidez con la que se propaga el brote epidémico en la red de centros poblados.



**Figura 4.3** Curso temporal de humanos (—) susceptibles, (—) infectados y (—) recuperados, para un vértice único (n° 92). En este experimento  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ ,  $\alpha_v=10^{-5}$ ,  $\alpha_h=10^{-6}$ .

Intentando entender qué es lo que gobierna  $I_{max}$  y  $T_{I_{max}}$  en cada vértice, decidimos comparar estas magnitudes con su tamaño poblacional correspondiente. Así construimos las figuras 4.4 y 4.5.

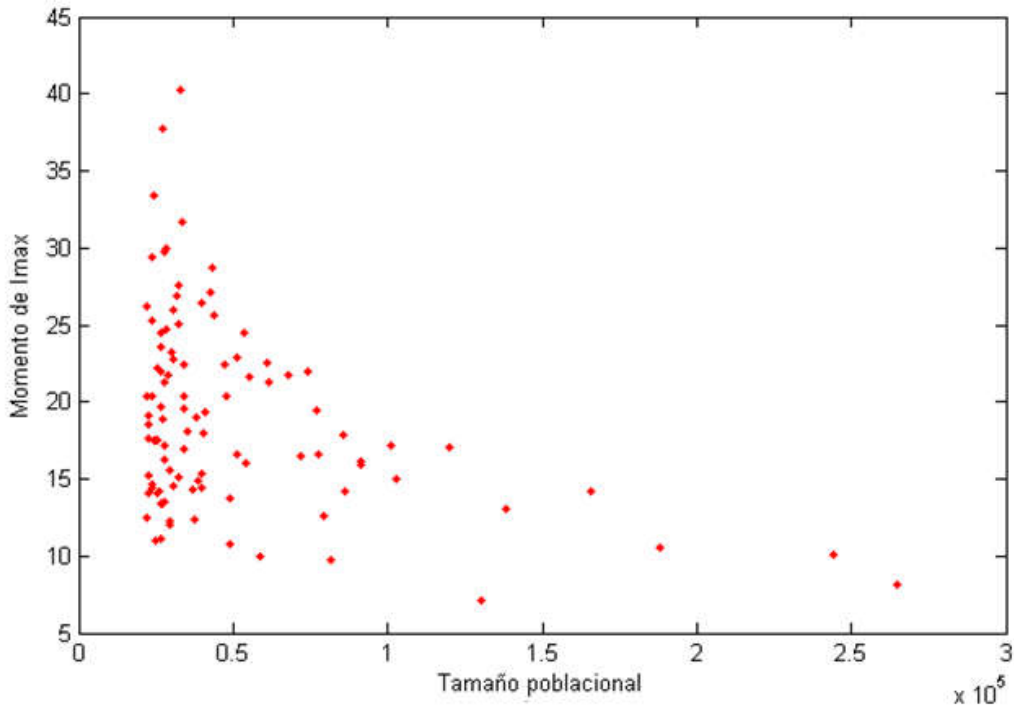


**Figura 4.4** Los puntos representan el número máximo de infectados ( $I_{max}$ ) en cada uno de los vértices en función de su tamaño poblacional, para todos los vértices de la red. En este experimento  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ ,  $\alpha_v=10^{-5}$ ,  $\alpha_h=10^{-6}$ .

En la figura 4.4 se observa que los puntos registrados se ajustan muy bien a una curva creciente, por lo que es claro que cuanto mayor es la población del vértice, mayor será el número máximo de infectados, lo que resulta razonable. Sin embargo, mucho menos intuitivo es que esa relación no es lineal, sino que la curva sugerida tendría concavidad positiva. Esto último tiene una importancia central, puesto que si consideramos no el número absoluto de infectados en su punto máximo, sino la máxima fracción infectada ( $i_{max}=I_{max}/N$ ), puede verse que a mayor tamaño poblacional, mayor es la fracción máxima de infectados.

Un resultado muy similar se obtiene cuando se compara estas mismas magnitudes en el modelo de Kermack-McKendrick, como se muestra en el Anexo 1. A falta de una fundamentación precisa para esta relación observada en nuestro modelo, asumimos provisoriamente que ocurre un fenómeno similar al que en el Anexo 1 se describe.

Por otro lado,  $T_{I_{max}}$  escala de una manera muy diferente, como se ve en la figura 4.5. Allí vemos que la dispersión es mucho mayor (probablemente debido a que los infectados que disparan el brote en cada vértice, llegan en distintos momentos y en diferentes cantidades cada vez), y que la tendencia es decreciente, esto es, cuanto mayor es la población del vértice más rápidamente llega a su número máximo de infectados.



**Figura 4.5** Momento al que se alcanza  $I_{max}$  ( $T_{I_{max}}$ ) en función del tamaño poblacional para todos los vértices de la red. En este experimento  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ ,  $\alpha_v=10^{-5}$ ,  $\alpha_h=10^{-6}$ .

Si reunimos las ideas comentadas en los párrafos anteriores, podemos pensar que los vértices más poblados experimentan brotes epidémicos muy intensos, ya que rápidamente el brote alcanza a una gran fracción de la población. Esto parece razonable puesto que a mayor tamaño poblacional, para un número determinado de infectados iniciales, se tendrá una mayor disponibilidad de susceptibles, por lo que la dinámica del brote estará en el inicio, fuertemente gobernada por el fenómeno de contagio.

Algunos modelos modifican el parámetro de contagio haciéndolo densodependiente, de forma que cuanto mayor sea la población total, menor va a ser dicho parámetro. Un modelo de esa forma podría no mostrar este tipo de escalamiento (Bailey, 1975).

Las nubes de puntos en las figuras 4.4 y 4.5 muestran zonas de alta densidad debido a la distribución de tamaño poblacional impuesta.

Es de interés central analizar la forma en la que los parámetros de movilidad de las especies afectan la rapidez con la que se propaga el brote epidémico en la red. Para ello consideraremos el tiempo promedio que tardan los vértices de una red en alcanzar  $I_{max}$  ( $\langle T_{I_{max}} \rangle$ ). De esta forma tenemos una medida global del alcance de la enfermedad en la red.

En la figura 4.6a se muestra cómo cambia  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  en función de  $\alpha_h$  para distintos valores de  $\alpha_v$ . Se puede ver que cuando  $\alpha_v$  es muy alto ( $\alpha_v=10^{-4}$ ),  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  depende débilmente de  $\alpha_h$ . Mientras que para valores más bajos de  $\alpha_v$  ( $\alpha_v=10^{-9}$ ;  $10^{-14}$ ), el sistema muestra un descenso en  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  cuando  $\alpha_h$  crece.

Un aspecto similar presenta la figura 4.6b, en la que se muestra la relación entre  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  y  $\alpha_v$  para diferentes valores de  $\alpha_h$ . Aquí también se aprecia cierta independencia entre  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  y la variable de interés, cuando su contraparte en la otra especie es muy alta. Por el contrario, cuando  $\alpha_h$  es menor, el  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  decrece con el incremento de  $\alpha_v$ .

En ambas figuras, se varió el orden de magnitud de los parámetros de movilidad con el fin de evidenciar los cambios más importantes.

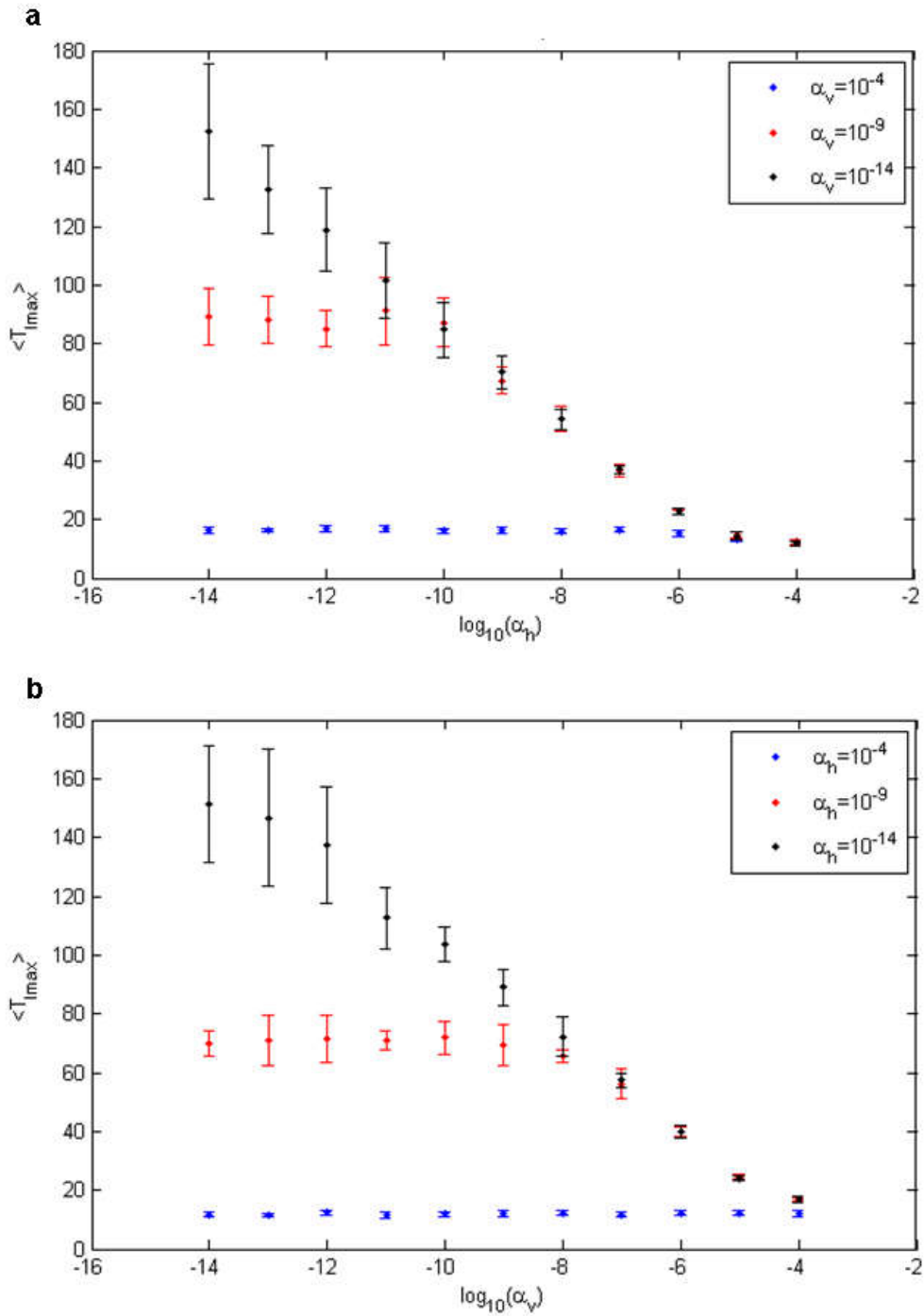
Si recordamos que las capas correspondientes a humano y vector son diferentes en su estructura, resulta interesante que los gráficos en la figura 4.6 difieran muy poco entre sí.

Para evidenciar el efecto de las reconexiones en la capa del humano, repetimos los experimentos variando  $\alpha_h$  pero tomando una red sin reconexiones para la capa del humano. Los resultados de tales experimentos se muestran en la figura 4.7. Como puede observarse, los resultados obtenidos no difieren de aquellos que se muestran en la figura 4.6a.

Dado que  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  se muestra indiferente a la presencia de reconexiones, tenemos indicios para pensar que, al menos globalmente, las reconexiones no generan un efecto considerable que  $\langle T_{I_{max}} \rangle$  pueda capturar. Esto puede deberse a las características intrínsecas de la red rectangular uniforme, la cual aún sin reconexiones, presenta un largo de camino característico bastante bajo, como se muestra en el Anexo 2. Además, la uniformidad en la distribución espacial de los vértices de nuestra red podría hacer innecesarias las aristas de largo alcance que conecten grupos de vértices alejados. Mejores y más profundos análisis quedan por realizar al respecto.

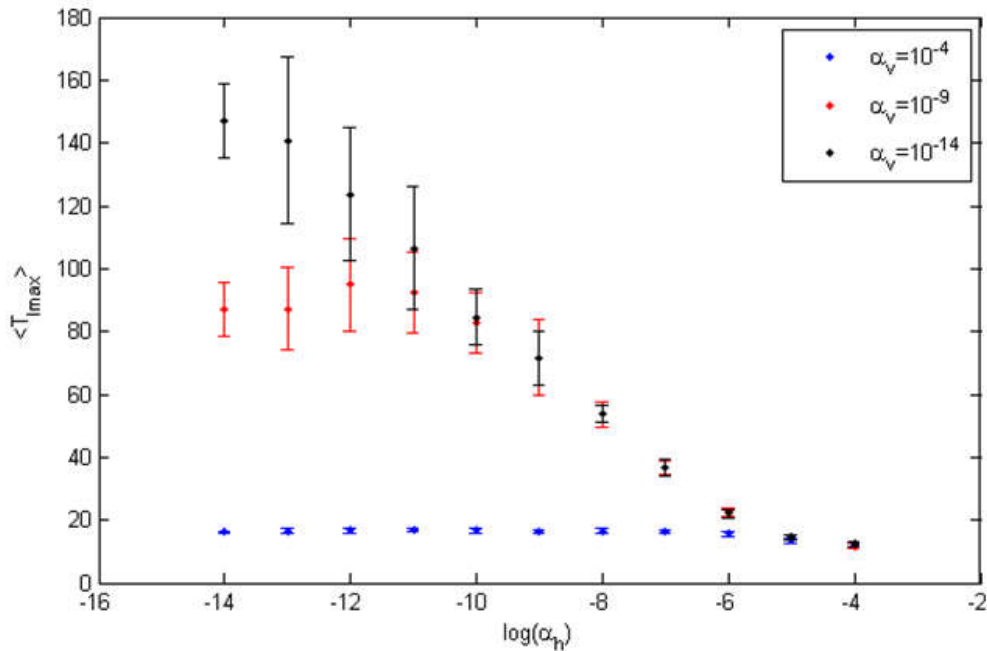
Además de los efectos de los parámetros de movilidad sobre la rapidez con la que se propaga la enfermedad, consideramos relevante explorar el efecto de estos sobre la magnitud del brote epidémico. Para ello decidimos considerar dos variables: 1) la fracción máxima de infectados que hay en un momento dado en toda la red, lo que es la emergencia máxima a la que debe enfrentarse una población, relevante desde el punto de vista de la respuesta sanitaria y la administración de los finitos recursos de los sistemas de salud; 2) la fracción final de individuos que atravesaron la enfermedad después de la extinción del brote epidémico, lo que implica el alcance de la enfermedad, esto es la cantidad de personas que aún recuperadas podrían presentar secuelas

producto de la infección, y es una medida del estado de salud de la población general al final del brote epidémico. Esta cantidad fue calculada como el número final de recuperados totales en la red.



**Figura 4.6 a)**  $\langle T_{lmax} \rangle$  en función de  $\alpha_h$  para distintos valores de  $\alpha_v$ ; **b)**  $\langle T_{lmax} \rangle$  en función de  $\alpha_v$  para distintos valores de  $\alpha_h$ . Cada punto fue construido promediando los resultados de 10 réplicas, y las barras de error indican un desvío estándar para esas 10 réplicas. En estos experimentos  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ .



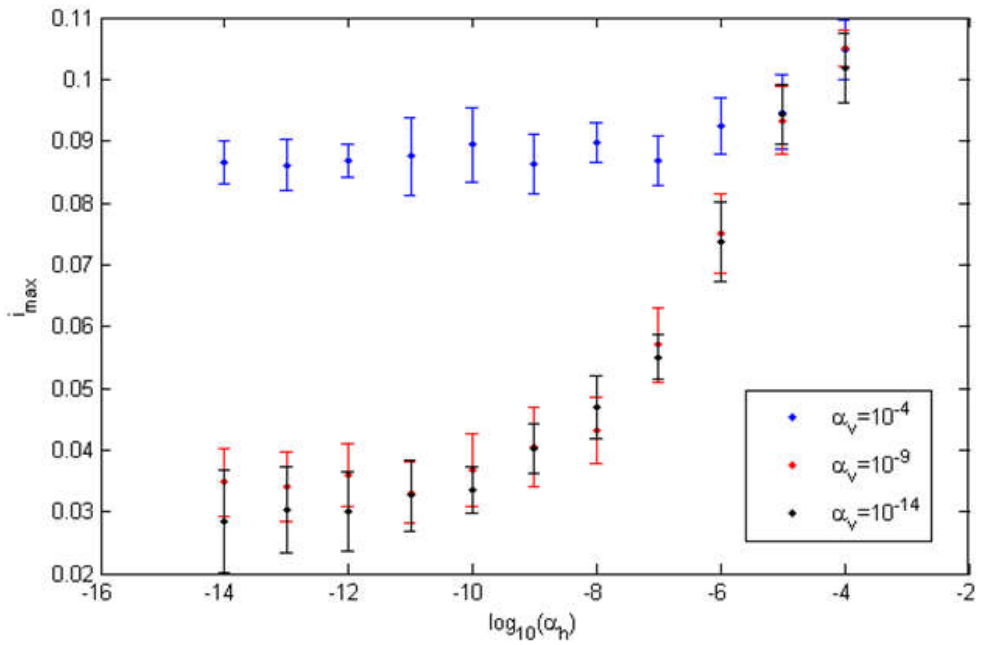


**Figura 4.7**  $\langle T_{lmax} \rangle$  en función de  $\alpha_h$  para distintos valores de  $\alpha_v$  para una red correspondiente al humano sin reconexiones. Cada punto fue construido promediando los resultados de 10 réplicas, y las barras de error indican un desvío estándar para esas 10 réplicas. En estos experimentos  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ .

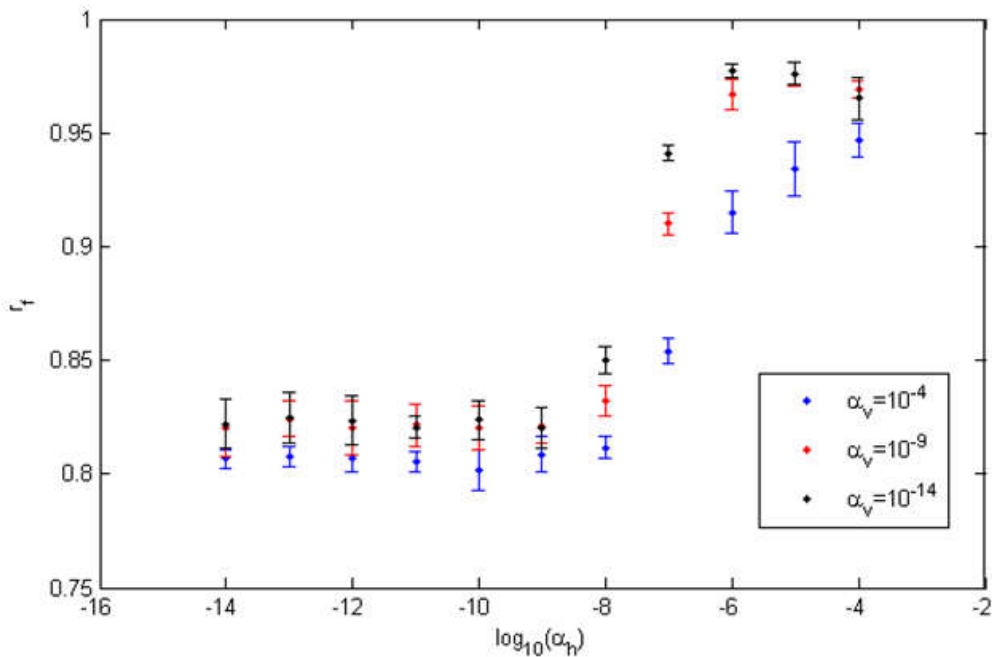
En la figura 4.8 se presenta la relación entre la fracción máxima de infectados de toda la red ( $i_{max} = I_{max} / N_T$ ), en función de  $\alpha_h$ . Se observa que, en general, cuanto mayor es la movilidad del humano, mayor es la emergencia máxima que puede experimentar la red en su totalidad. En particular, cuando la movilidad del vector es grande ( $\alpha_v = 10^{-4}$ ), el efecto de reducir la movilidad del humano para disminuir la emergencia epidémica es tenue. Sin embargo, cuando  $\alpha_v$  es más baja,  $\alpha_h$  controla  $i_{max}$  fuertemente al menos en un intervalo de  $\alpha_h$  entre moderado y alto. Para valores bajos de  $\alpha_h$ , su efecto sobre  $i_{max}$  es despreciable, incluso más si consideramos que cada valor de  $\alpha_h$  considerado, difiere en un orden de magnitud del siguiente.

Por otro lado, en la figura 4.9 se presenta la fracción final de recuperados en toda la red ( $r_f = R_f / N_T$ ). En esta figura se ve un efecto similar al comentado para la figura 4.8. A mayor movilidad del humano, mayor será el número de individuos que experimentará la enfermedad. En este caso,  $\alpha_v$  parece tener un efecto muy débil sobre  $r_f$ , mientras que  $\alpha_h$  muestra un efecto más o menos importante sobre  $r_f$  en un intervalo de  $\alpha_h$  entre moderado y alto.

En la figura 4.9 se indica que entre el 80 y 100 % de las personas atravesarían la enfermedad en cualquier caso. Este resultado debe ser tomado con mucho cuidado, ya que estos experimentos son fundamentalmente exploratorios de las interacciones y la dinámica general del modelo.



**Figura 4.8** Fracción máxima de infectados ( $i_{max}$ ) en función de  $\alpha_h$  para distintos valores de  $\alpha_v$ . Cada punto fue construido promediando los resultados de 10 réplicas, y las barras de error indican un desvío estándar para esas 10 réplicas. En estos experimentos  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ .



**Figura 4.9** Fracción final de recuperados ( $r_f$ ) en función de  $\alpha_h$  para distintos valores de  $\alpha_v$ . Cada punto fue construido promediando los resultados de 10 réplicas, y las barras de error indican un desvío estándar para esas 10 réplicas. En estos experimentos  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ .

Si bien, manipular  $\alpha_h$  como medida para reducir la magnitud de un brote epidémico parece poco realizable en la práctica, cambios de carácter general en la movilidad de las personas, como los que ocurren en nuestro país en época estival, o los que podrían suceder cuando ocurren cambios de fondo en la matriz productiva de una región, asociados a emprendimientos industriales y expansión urbana, podrían exponer al sistema a un alto riesgo de un brote epidémico de magnitud considerable.

Por otro lado, si mapeamos la fracción de infectados en cada vértice ( $i_j = I_j/N_j$ ) en distintos momentos, podremos tener una idea de cómo es la propagación de la enfermedad en el espacio.

Así construimos la figura 4.10. En cada panel de ella se muestra una cuadrícula, en la que cada celda representa un vértice de la red, cuyo centro coincide con la posición del vértice en el espacio y cuyas conexiones no se aprecian.

Cada panel representa el estado del sistema en un momento dado de la simulación.

A su vez, la referencia de color indica la magnitud de  $i_j$ : los tonos azules corresponden a los valores más bajos de  $i_j$ , mientras que los colores rojos más intensos corresponden a los valores relativos de infectados más grandes. En esta figura puede verse cómo, desde la aparición inicial de infectados en el vértice de coordenadas (1,9), la enfermedad arriba poco a poco a los otros vértices.

Es posible también, apreciar un frente de avance un tanto difuso, que se mueve desde el vértice donde se sembraron los infectados iniciales y recorre el mapa casi en su totalidad (aquí se muestran solamente los primeros 36 días de los 100 simulados).

Este frente de avance puede ser muy notable o desaparecer totalmente dependiendo de los parámetros de movilidad de las especies.

A valores muy altos de movilidad, el sistema evoluciona con alto grado de orden y el frente de avance es claramente apreciable, como se observa en la figura 4.11. En esta figura  $\alpha_v=10^{-4}$ ,  $\alpha_h=10^{-4}$ . Valores más altos que estos, generan errores en las simulaciones. También se observa la aparición de otros dos focos, muy poco después del primero, pero muy lejos de este, producto del efecto de las reconexiones de largo alcance. Se puede ver que el mapa cambia de color de una forma mucho más sincrónica.

El estudio de la posible sincronía de los vértices del sistema en estas condiciones puede tener importancia central.

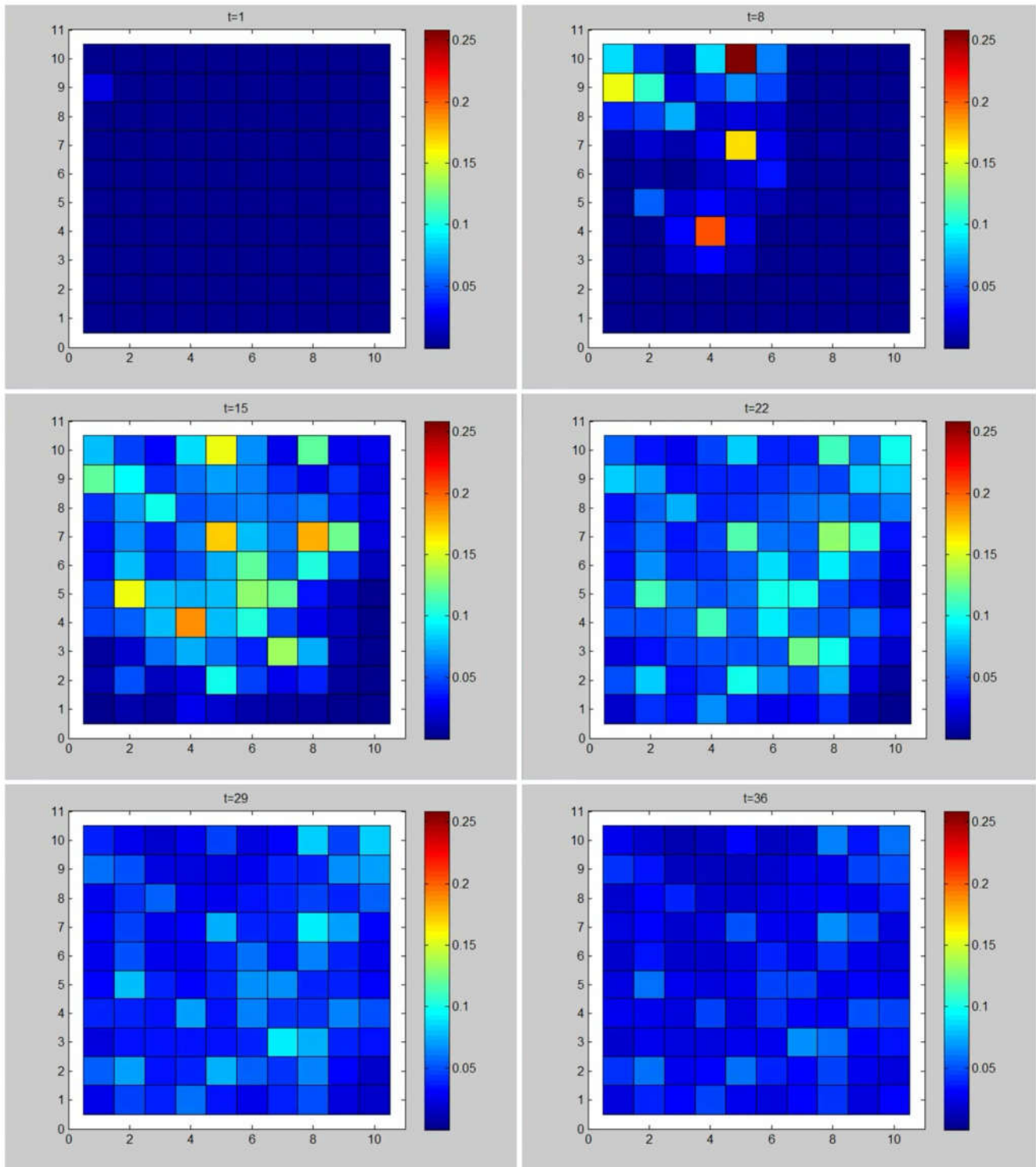
En esta situación el sistema evoluciona rápidamente, y es posible que admita un análisis donde se modele el avance de una onda viajera, similar a lo comentado en la Sección 2.1 para los modelos difusionales. Sin embargo, a diferencia de aquellos, este sistema muestra ser muy sensible a los parámetros de movilidad de los organismos.

El sistema mostró también que este fenómeno es posible solamente para valores muy altos de movilidad.

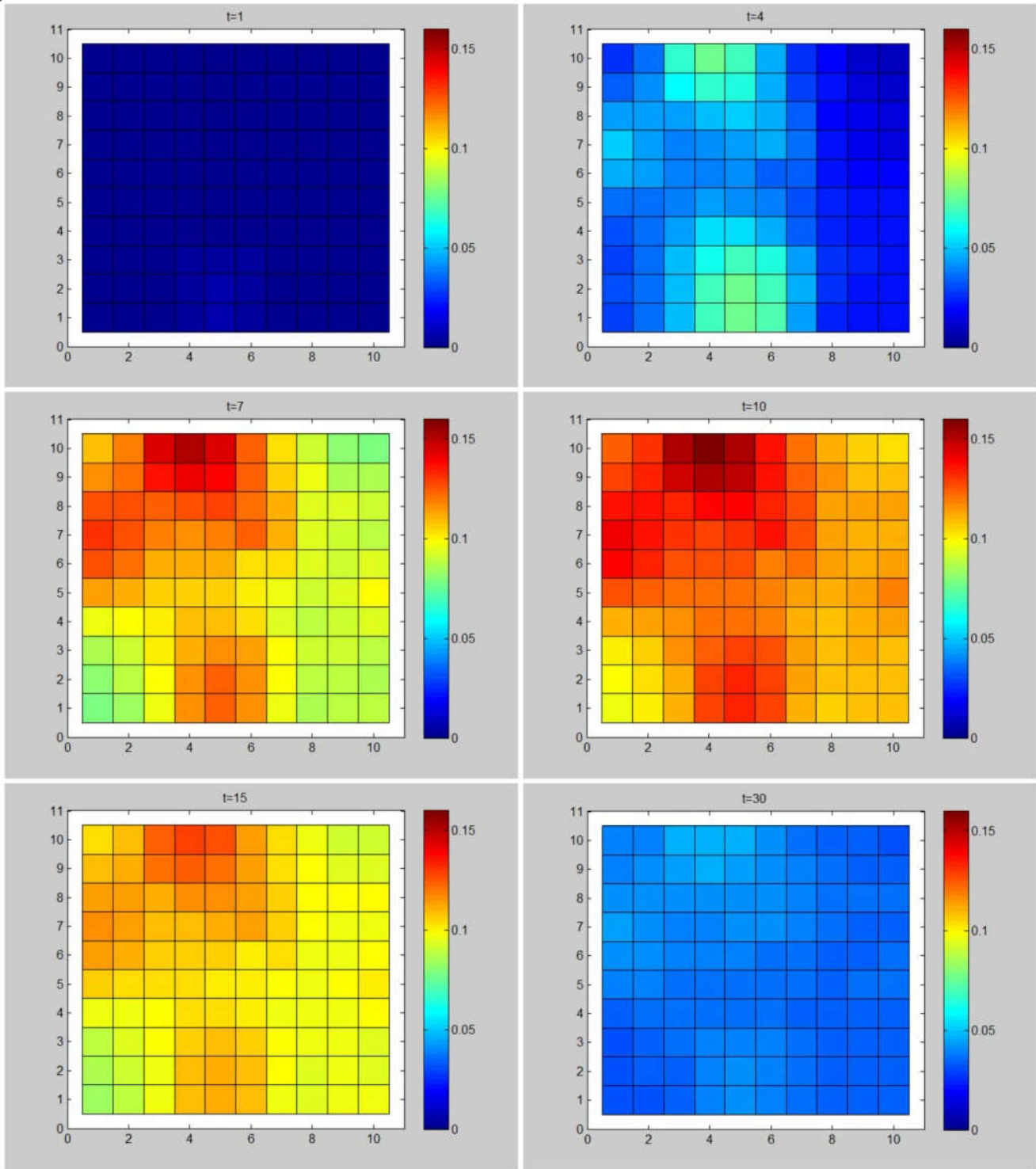
La situación contraria se observa para valores muy bajos de movilidad, por ejemplo  $\alpha_v=10^{-14}$ ,  $\alpha_h=10^{-14}$ , en la figura 4.12. En ella se observa la evolución de una red en condiciones de muy baja movilidad para ambas especies. Además de ser un proceso muy lento, lo que se aprecia en la escala temporal mostrada, los vértices evolucionan de forma totalmente asincrónica e independiente.

Esta variación en el acoplamiento entre los vértices debida a la magnitud de los parámetros de movilidad se manifiesta en la dispersión observada para los tiempos en los que cada vértice alcanza el número máximo de infectados de su curso temporal. Cuando todos los vértices evolucionan de forma concertada, alcanzan su  $I_{max}$  en momentos muy próximos, mientras que cuando los vértices evolucionan de forma independiente, estos tiempos difieren ampliamente. Esto se observa en la figura 4.13, en la que se muestra cómo claramente la dispersión, medida como el desvío estándar de  $T_{I_{max}}$  de los vértices de una red, disminuye a medida que la movilidad es mayor. Indicando que en la situación de gran movilidad de los organismos, todos los vértices evolucionan fuertemente acoplados.

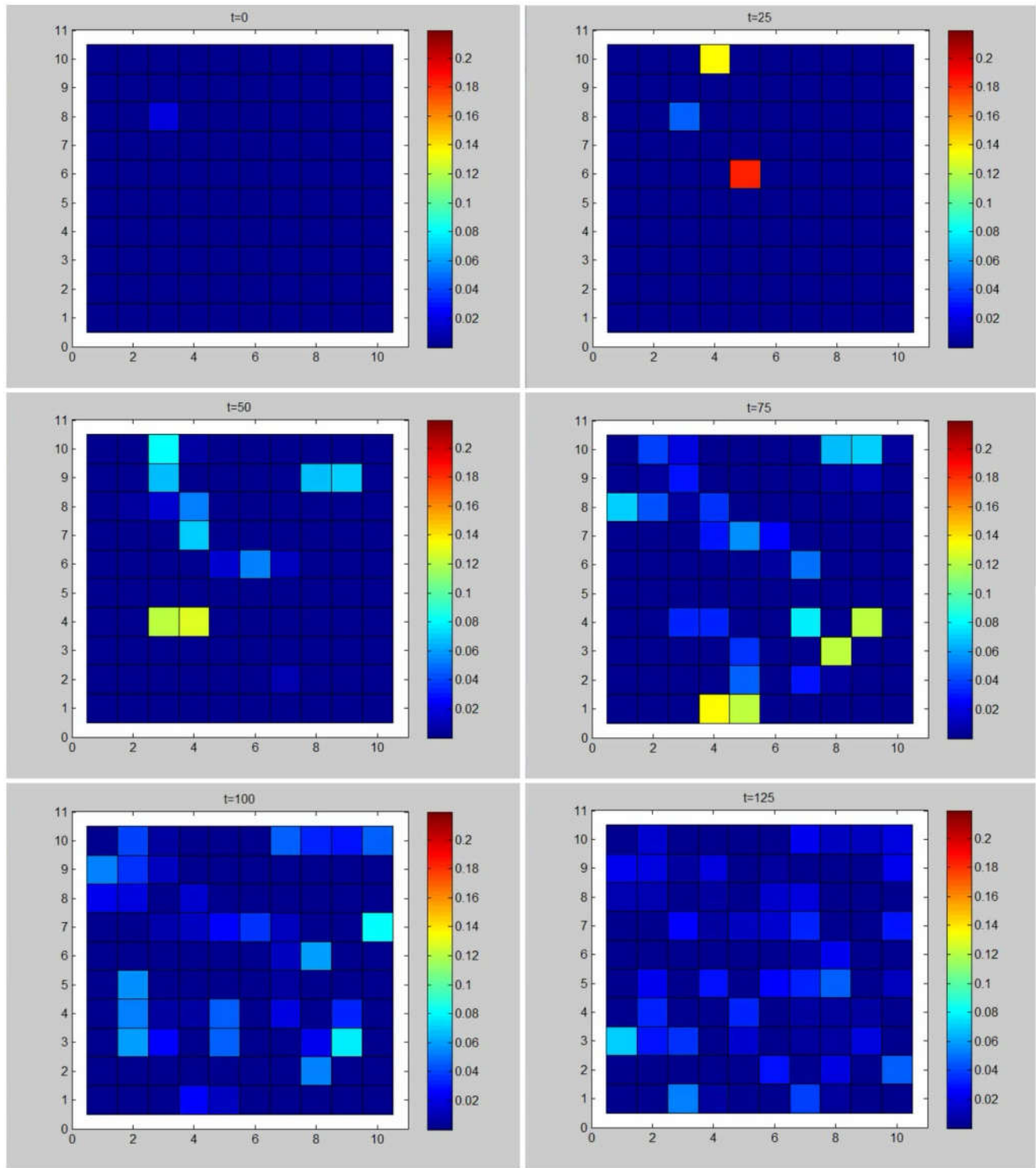
Es razonable pensar que cuando los vértices que componen el sistema están bien acoplados por la alta movilidad de los organismos, el sistema evoluciona como una gran población mezclada casi homogéneamente. Mientras que en la situación de baja movilidad, el acoplamiento es débil y cada vértice evoluciona de forma independiente como una población pequeña.



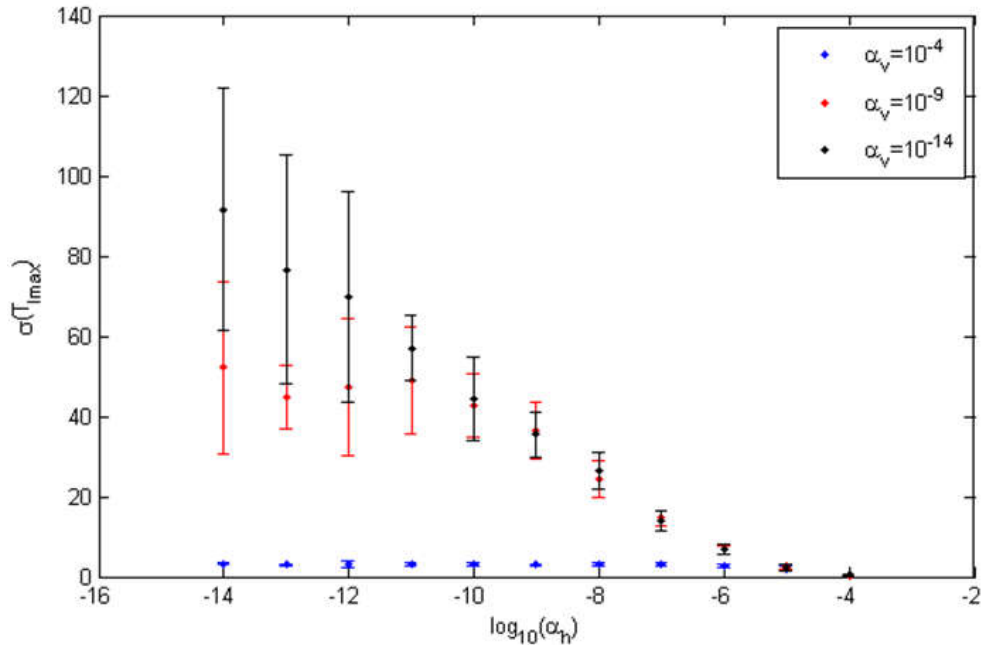
**Figura 4.10** Mapa de calor de la fracción de individuos infectados en cada vértice, en función del tiempo. Cada panel corresponde a observaciones semanales realizadas a partir del día 1. La barra lateral indica la correspondencia entre el color y la fracción de infectados. Inicialmente aparecen infectados en el vértice de coordenadas (1,9), y más tarde comienzan a aparecer infectados en otros lugares. Cuando  $t=36$ , el sistema ya atravesó el máximo número de infectados y comienza a desaparecer la enfermedad, lo cual se observa como un aumento de los tonos azules. En este experimento  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0.66$ ,  $\gamma=0.0009$ ,  $\mu=0.8$ ,  $\alpha_v=10^{-5}$ ,  $\alpha_h=10^{-6}$ .



**Figura 4.11** Mapa de calor de la fracción de individuos infectados en cada vértice, en función del tiempo. Cada panel corresponde a observaciones realizadas en distintos momentos como se indica, para capturar los cambios más relevantes. La barra lateral indica la correspondencia entre el color y la fracción de infectados. Inicialmente aparecen infectados en el vértice de coordenadas (5,1), y más tarde comienzan a aparecer infectados en otros lugares. Cuando  $t=30$ , el sistema ya atravesó el máximo número de infectados y comienza a desaparecer la enfermedad, lo cual se observa como un aumento de los tonos azules. Esta simulación se realizó tomando los valores de parámetros de movilidad más altos que soporta el modelo:  $\alpha_v=10^{-4}$ ,  $\alpha_n=10^{-4}$ . Además en este experimento  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0.66$ ,  $\gamma=0.0009$ ,  $\mu=0.8$ .



**Figura 4.12** Mapa de calor de la fracción de individuos infectados en cada vértice, en función del tiempo. Cada panel corresponde a observaciones realizadas cada 25 días como se indica, a partir de momento inicial. La barra lateral indica la correspondencia entre el color y la fracción de infectados. Inicialmente aparecen infectados en el vértice de coordenadas (3,8), y más tarde comienzan a aparecer infectados en otros lugares. Esta simulación se realizó tomando valores de parámetros de movilidad  $\alpha_v=10^{-14}$ ,  $\alpha_h=10^{-14}$ . Además en este experimento  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0.66$ ,  $\gamma=0.0009$ ,  $\mu=0.8$ .



**Figura 4.13** Desvío estándar de  $T_{max}$  de los vértices en función de  $\alpha_h$ , para distintos valores de  $\alpha_v$ . Cada punto fue construido promediando los resultados de 10 réplicas, y las barras de error indican un desvío estándar para esas 10 réplicas. En estos experimentos  $w=100$  vértices,  $N_T=5 \times 10^6$ ,  $V_T=1 \times 10^6$ ,  $\beta=0,0000075$ ,  $\rho=0,66$ ,  $\gamma=0,0009$ ,  $\mu=0,8$ .

#### 4.6 Conclusiones y perspectivas

Los resultados aquí presentados intentan contestar algunas de las preguntas planteadas originalmente. Estas, a su vez, son apenas una pequeña fracción de las que se podrían formular sobre este modelo. Con tres ecuaciones diferenciales por vértice y unos 100 vértices en los experimentos descritos, es muy probable que apenas hayamos hecho una muy somera exploración de la diversidad de comportamientos de los que es capaz el modelo.

Aún resta analizar si las conexiones de largo alcance tienen o no un efecto en la dispersión global de la enfermedad, o si al menos generan un efecto local. Esta dimensión de complejidad estructural y funcional requiere una exploración más detallada, en combinación con otras aproximaciones a la forma de representar redes con carácter geográfico. En tal sentido, la complejidad del patrón de movilidad humano requiere de una exploración más profunda y de la utilización de distintos enfoques para su análisis, como lo es la construcción de su capa correspondiente con una topología de tipo scale-free, o la representación general del patrón de movilidad entre centros urbanos de un ejemplo real, como el de Uruguay.

Además, permanece sin explorar en profundidad el efecto real de la estructura de la red en dos capas. Es necesario comprender la forma en la que interactúan las capas de la red, y evitar tratarlas como una colección de redes. En este punto, cabe mencionar que la dinámica de la enfermedad fue



explorada en detalle para la capa correspondiente al ser humano, mientras que la capa correspondiente al vector recibió un rol secundario. La comprensión clara de la interacción entre ambas capas requerirá un completo análisis de ellas en conjunto.

A partir de aquí, los próximos pasos a seguir implican caracterizar apropiadamente algunos de los fenómenos observados, como el frente de avance observado y el fenómeno de sincronización en el régimen de alta movilidad general.

Los resultados obtenidos acerca del efecto de la movilidad de los organismos en la magnitud del brote epidémico son prometedores, y es necesario explorar si esta relación se mantiene para otros tipos de redes.

Desde el inicio, uno de nuestros objetivos fue estudiar la forma en la que cambios en el régimen de movilidad en una o ambas capas, pueda llevar a cambios cualitativos en la emergencia y el alcance de un brote epidémico. Es el caso de ciertos fenómenos estacionales como el aumento del flujo de personas hacia lugares turísticos en temporada estival observado en nuestro país, que podría conducir a un comportamiento del sistema diferente de aquel esperado en temporada no estival.

También es un objetivo claro hacer un desarrollo formal del sistema, con el fin de comprender el destino del mismo, y predecir la existencia de fenómenos todavía no observados.

Los modelos de redes bicapa, construidos para representar la estructuración espacial de cada especie, muestran ser un adecuado marco general para el estudio y caracterización de la propagación de enfermedades infecciosas transmitidas por vector.

# Bibliografía

- Anderson, R. M. (1988) The role of mathematical models in the study of HIV transmission and the epidemiology of AIDS. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 1, 241–256.
- Anderson, R. M.; Anderson, B.; May, R. M. (1992) *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Anderson, R. M.; Medley, G. F.; May, R. M.; Johnson, A. M. (1986) A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS. *Mathematical Medicine and Biology: a Journal of the IMA* 3(4), 229–263.
- Anderson, R. M.; May, R. M.; McLean, A. R. (1988) Possible demographic consequences of AIDS in developing countries. *Nature* 332(6161), 228–234.
- Anderson, R. M.; May, R. M.; Boily, M. C.; Garnett, G. P.; Rowley, J. T. (1991) The spread of HIV-1 in Africa: sexual contact patterns and the predicted demographic impact of AIDS. *Nature* 352(6336), 581–589.
- Anderson, R. M.; May, R. M. (1992) Understanding the AIDS Pandemic. *Scientific American* 266(5), 58–67.
- Arino, J.; Jordan, R., van den Driessche, P. (2007) Quarantine in a multispecies epidemic model with spatial dynamics. *Mathematical Biosciences* 206(1), 46–60.
- Arino, J.; van den Driessche, P. (2003a) The basic reproduction number in a multi-city compartmental epidemic model. *Lecture Notes in Control and Information Science* 294, 135–142.
- Arino, J.; van den Driessche, P. (2003b) A multi-city epidemic model. *Mathematical Population Studies* 10(3), 175–193.
- Arino, J.; van den Driessche, P. (2006) Metapopulation epidemic models. *Fields Institute Communications* 48, 1–13.
- Bailey, N. T. (1975) *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin & Company, London, UK.
- Ball, F.; Mollison, D.; Scalia-Tomba, G. (1997) Epidemics with two levels of mixing. *The Annals of Applied Probability* 7(1), 46–89.
- Barabási, A. L.; Albert, R. (1999) Emergence of scaling in random networks. *Science* 286(5439), 509–512.
- Barlett, M. S. (1949) Some evolutionary stochastic processes. *J. Roy. Statist. Soc. B* 11, 211–229.
- Baroyan, O. V.; Rvachev, L. A. (1967) Deterministic models of epidemics for a territory with a transport network. *Cybernetics and Systems Analysis* 3(3), 55–61.
- Bastolla, U.; Fortuna, M. A.; Pascual-García, A.; Ferrera, A.; Luque, B.; Bascompte, J. (2009) The architecture of mutualistic networks minimizes competition and increases biodiversity. *Nature* 458(7241), 1018–1020.
- Benedictow, O. J.; Benedictow, O. L. (2004). *The Black Death, 1346-1353: the complete history*. Boydell & Brewer, Woodbridge, UK.
- Bernoulli, D. (1760) Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Mém. Math. Phys. Acad. Roy. Sci.*, Paris, 1-45. En *Historie de l'Académie Royale des Sciences* (1766).
- Bichara, D.; Kang, Y.; Castillo-Chavez, C.; Horan, R.; Perringa, C. (2015) SIS and SIR epidemic models under virtual dispersal. *Bulletin of Mathematical Biology* 77(11), 2004–2034.
- Brasil, P.; Pereira, J.P. Jr; Moreira, M.E.; et al (2016) Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N. Engl. J. Med.* 375(24), 2321–2334.

- Brauer, F. (2017) Mathematical epidemiology: Past, present, and future. *Infectious Disease Modelling* 2(2), 113–127.
- Bruun, C. (2007) The Antonine plague and the ‘third-century crisis’. In *Crises and the Roman Empire*, 201–217, Brill publishers.
- Castillo-Chavez, C.; Bichara, D.; Morin, B. (2016) Perspectives on the role of mobility, behavior, and time scales on the spread of diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(51), 14582–14588.
- Collucci, C. (2016) Brazilian health authorities on alert after rise in deaths from chikungunya. *BMJ*. 355, i6360.
- Daley, D. J.; Gani, J. (2001) *Epidemic modelling: an introduction*. Studies in Mathematical Biology (Vol. 15). Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- De Domenico, M.; Solé-Ribalta, A.; Cozzo, E.; Kivelä, M.; Moreno, Y.; Porter, M. A.; Gómez, S.; Arenas, A. (2013) Mathematical formulation of multilayer networks. *Physical Review X* 3(4), 041022-1–041022-15.
- Farr, W. (1840) Progress of epidemics. Second Annual Report of the Registrar-General of Births, Deaths and Marriages in England, 91–98.
- García, M.N.; Hasbun, R.; Murray K.O. (2015) Persistence of West Nile virus. *Microbes Infect.* 17(2), 163–168.
- García, U. (2003) La implantación de la viruela en los Andes, la historia de un holocausto. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Pública* 20(1), 41–50.
- Garnett, G. P.; Anderson, R. M. (1993) No reason for complacency about the potential demographic impact of AIDS in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 87, 19–22.
- Graunt, J. (1662) *Natural and Political Observations Made Upon the Bills of Mortality*. John Martin, London. [Reimpresión facsímil en *The Earliest Classics: John Graunt and Gregory King* (1973), Gregg International Publishers, Farnborough.]
- Gutiérrez-Bugallo, G.; Rodríguez-Roche, R.; Díaz, G.; Vázquez, A. A.; Alvarez, M.; Rodríguez, M.; Bisset, J. A.; Guzman, M. G. (2017) First record of natural vertical transmission of dengue virus in *Aedes aegypti* from Cuba. *Acta tropica* 174, 146–148.
- Hamer, W.H. (1906) The Milroy Lectures on Epidemic disease in England – the evidence of variability and persistency of type. Lecture III *Lancet* 1, 733–739.
- Kermack, W.O.; McKendrick, A.G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. Lond. A* 115, 700–721.
- Kuperman, M.; Abramson, G. (2001) Small World Effect in an Epidemiological Model. *Physical Review Letters* 86(13), 2909–2912.
- Liljeros, F.; Edling, C. R.; Amaral, L. A. N.; Stanley, H. E.; Åberg, Y. (2001) The web of human sexual contacts. *Nature* 411(6840), 907–908.
- López-Vélez, R.; Molina Moreno, R. (2005) Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Revista Española de Salud Pública* 79, 177–190.
- Longini Jr, I. M. (1988). A mathematical model for predicting the geographic spread of new infectious agents. *Mathematical Biosciences* 90, 367–383.
- Macdonald, G. (1957) *The epidemiology and control of malaria*, Oxford University Press, London, UK.
- May, R. M.; Anderson, R. M. (1987) COMMENTARY Transmission dynamics of HIV infection. *Nature* 326, 137–142.
- McKendrick, A.G. (1926) Applications of mathematics to medical problems. *Proc Edinburgh Math. Soc.* 14, 98–130.
- Murray, J.D. (2002) *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Springer, New York, USA.

- Murray, J.D. (2003) *Mathematical Biology: II. Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer, New York, USA.
- Murray, J.D. (2007) *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Springer, New York, USA.
- Olagüe de Ros, G. (1981) La epidemia europea de gripe de 1708-1709. Difusión témporo-espacial e interpretaciones contemporáneas: G. M. Lancisi, B. Ranzani, K. F. Hoffmann. *Acta Hispanica ad Medicina e Scientiarumque Historiam Illustrandam* 1, 51–86.
- Pastor-Satorras, R.; Vespignani, A. (2001) Epidemic spreading in scale-free networks. *Physical Review Letters* 86(14), 3200–3203.
- Paules, C. I.; Fauci, A. S. (2017) Emerging and reemerging infectious diseases: the dichotomy between acute outbreaks and chronic endemicity. *Jama* 317(7), 691–692.
- Pilosof, S.; Greenbaum, G.; Krasnov, B. R.; Zelnik, Y. R. (2016) Asymmetric disease dynamics in multihost interconnected networks. *Journal of theoretical biology* 430, 237–244.
- Pilosof, S.; Porter, M. A.; Pascual, M.; Kéfi, S. (2017) The multilayer nature of ecological networks. *Nature Ecology & Evolution* 1(4), 0101–0109.
- Rass, L.; Radcliffe, J. (2003) *Spatial deterministic epidemics*. American Mathematical Soc. Providence, USA.
- Ross, R. (1911) *The prevention of malaria* (2da edición), Murray, London, UK.
- Ross, R. (1915) Some *a priori* pathometric equations, *Br. Med. J.* 1, 546–547.
- Ross, R. (1916) An application of the theory of probabilities to the study of a *priori* pathometry, I. *Proc. Roy. Soc. Lond. A* 92, 204–230.
- Ross, R.; Hudson, H.P. (1917) An application of the theory of probabilities to the study of a *priori* pathometry, II-III. *Proc. Roy. Soc. Lond. A* 93, 212–225; 225–240.
- Sattenspiel, L.; Simon, C. P. (1988) The spread and persistence of infectious diseases in structured populations. *Mathematical Biosciences* 90, 341–366.
- Solé, R. (2009). *Redes complejas: Del genoma a Internet*. Tusquets Editores SA, Barcelona, ES.
- Soo, K. T. (2005) Zipf's Law for cities: a cross-country investigation. *Regional science and urban Economics* 35(3), 239–263.
- Soper, H.E. (1929) The interpretation of periodicity in disease prevalence. *J. Roy. Statist. Soc.* 92, 34–73.
- Watts, D. J.; Strogatz, S. H. (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 393(6684), 440–442.
- Weatherhead, J. E.; Miller, V. E.; Garcia, M. N.; Hasbun, R.; Salazar, L.; Dimachkie, M. M.; Murray, K. O. (2015) Long-term neurological outcomes in West Nile Virus–Infected patients: an observational study. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 92(5), 1006–1012.
- Wilson, E.B.; Burke, M.H. (1942) The epidemic curve. *Proc. Nat. Acad.Sci. Washington* 28, 361–367.
- Wu, X. X.; Tian, H. Y.; Zhou S.; Chen, L. F.; Xu, B. (2014) Impact of global change on transmission of human infectious diseases. *Science China: Earth Sciences* 57, 189–203.
- Zhang, H.; Fu, X. (2009). Spreading of epidemics on scale-free networks with nonlinear infectivity. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications* 70(9), 3273–3278.
- Zhou, T.; Liu, J. G.; Bai, W. J.; Chen, G.; Wang, B. H. (2006) Behaviors of susceptible-infected epidemics on scale-free networks with identical infectivity. *Physical Review E* 74(5), 056109–056115.

# Anexos

## Anexo 1- Escalamiento de $I_{max}$ con el tamaño poblacional en el modelo de Kermack-McKendrick

En el modelo de Kermack-McKendrick (Sección 1.2), la ecuación 1.9 describe la relación entre  $I$  y  $S$ , lo que determina la trayectoria que sigue el sistema en el plano de fase. Esta ecuación tiene la forma:

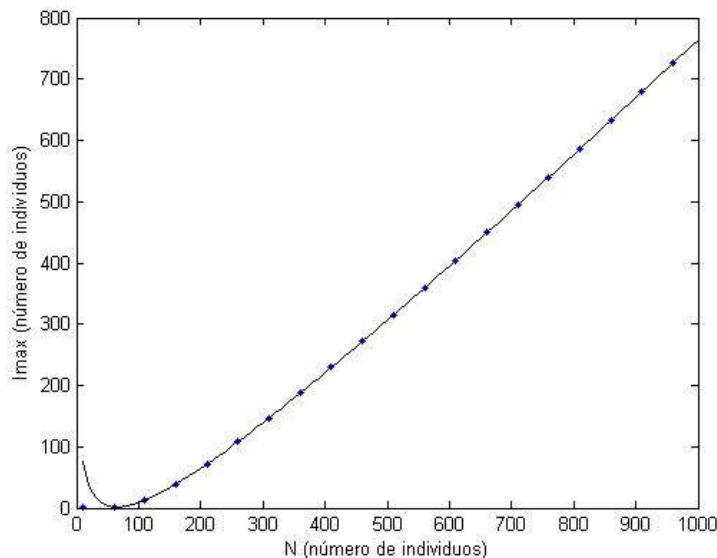
$$I(S) = N - S + \frac{\gamma}{\beta} \ln\left(\frac{S}{S_0}\right) \quad A1.1$$

Por otro lado, se tiene que  $I = I_{max}$  cuando  $S = \gamma/\beta$ , y que además,

$S_0 = N - I_0$ , entonces la ecuación A1.1 toma la forma:

$$I_{max} = N + \frac{\gamma}{\beta} \left( \ln\left(\frac{\gamma/\beta}{N - I_0}\right) - 1 \right) \quad , \quad A1.2$$

expresión que muestra la relación entre el valor máximo de infectados ( $I_{max}$ ) y el tamaño poblacional ( $N$ ).

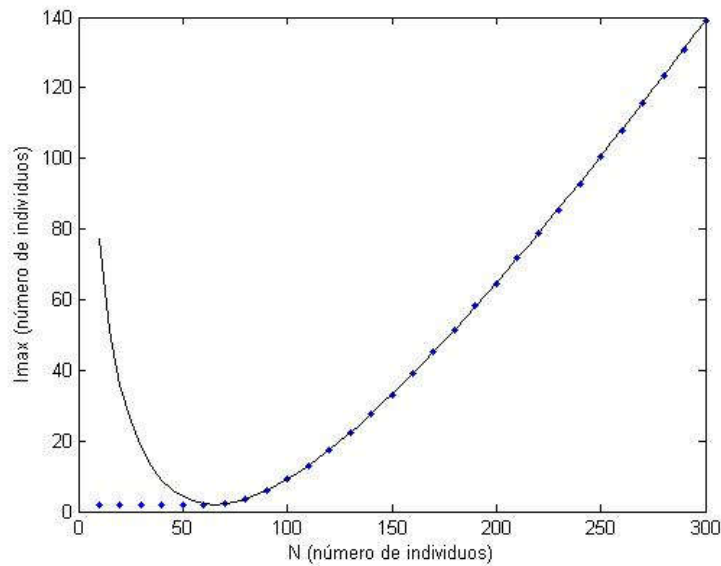


**Figura A1.1** Número máximo de infectados en función del tamaño poblacional. Los puntos azules son los valores de  $I_{max}$  obtenidos de simulaciones, y la curva negra corresponde a la ecuación A1.2. En todos los casos  $I_0 = 2$  y  $\gamma/\beta = 63$ .

Un análisis somero de la expresión A1.2 permite ver que cuando  $N \rightarrow \infty$ ,

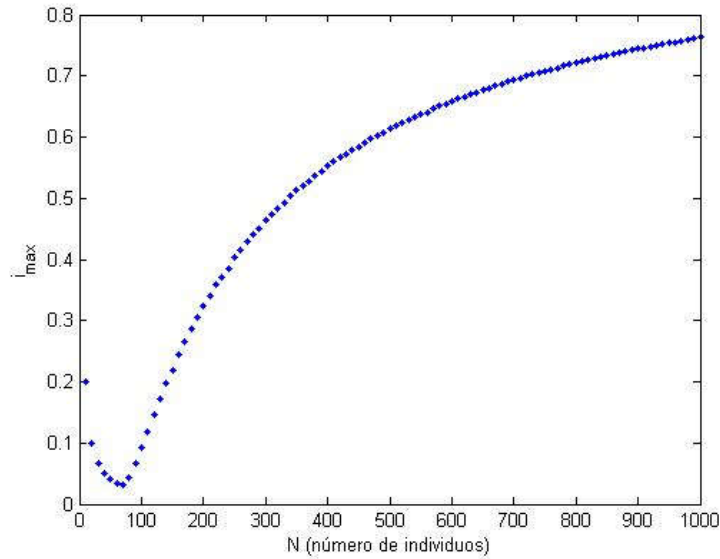
$I_{max} \rightarrow \infty$ . Si se analiza más profundamente, puede verse que ese crecimiento tiene una asíntota oblicua con pendiente 1. De esta forma se tiene que para valores grandes de  $N$ , el cociente  $I_{max}/N$  tiende a 1, es decir un comportamiento aproximadamente lineal, como puede verse en la figura A1.1.

Sin embargo, para valores bajos de  $N$  (cercanos o menores al umbral), el sistema se aleja de la linealidad, e incluso, la ecuación A1.2 no predice adecuadamente el número máximo de infectados. Esto se aprecia con claridad en la figura A1.2, la que es una vista más detallada de la figura A1.1, enfocada en los valores más bajos de  $N$ . Se puede ver que cuando  $N < I_0 + \frac{\gamma}{\beta}$ , la ecuación se aleja de los resultados obtenidos. Esto se debe a que en estas condiciones no hay brote epidémico, y por lo tanto,  $I_{max} = I_0$ .



**Figura A1.2** Número máximo de infectados en función del tamaño poblacional. Los puntos azules son los valores de  $I_{max}$  obtenidos de simulaciones, y la curva negra corresponde a la ecuación A1.2. En todos los casos  $I_0 = 2$  y  $\gamma/\beta = 63$ . Nótese el alejamiento entre los puntos y la curva cuando  $N < I_0 + \frac{\gamma}{\beta}$ .

En la figura A1.3 se muestra la relación entre la fracción máxima de infectados ( $i_{max} = I_{max}/N$ ) en función del tamaño poblacional. Se puede observar que para valores grandes de  $N$ ,  $i_{max}$  tiende a 1, como es esperable debido a la relación lineal ya descrita en esta región, mientras que para valores pequeños de  $N$ , la función  $i_{max}(N)$  tiene una forma un tanto más complicada, alcanzando un mínimo relativo. Esto podría tener cierta relevancia, ya que indicaría que las poblaciones pequeñas en general están protegidas intrínsecamente contra brotes epidémicos que involucren a una gran porción de las mismas, incluso se evidencia la existencia de un tamaño óptimo, donde el tamaño relativo del brote se minimiza. También se aprecia que para tamaños poblacionales menores al umbral,  $i_{max}$  es mayor al mínimo arriba comentado, pero en este caso es discutible lo realista de dicha situación.



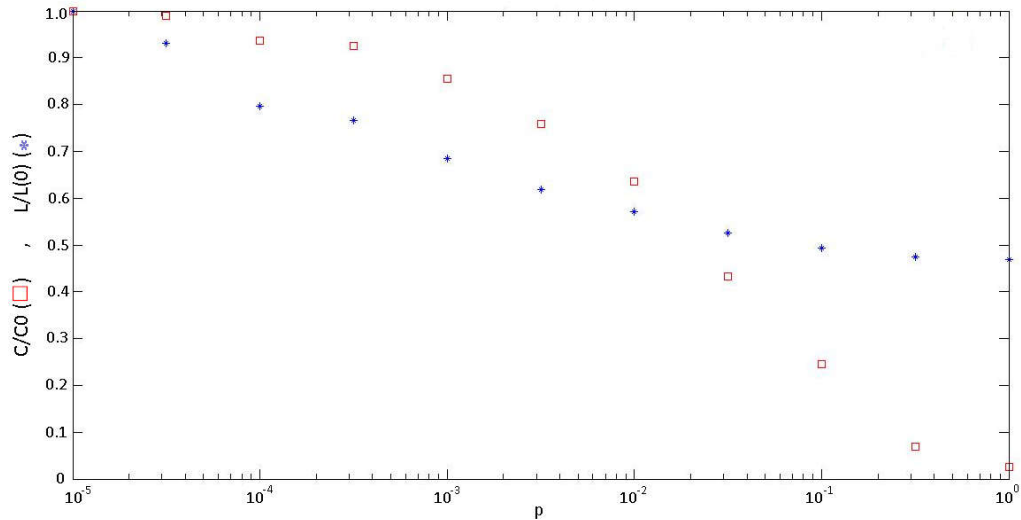
**Figura A1.3** Fracción máxima de infectados ( $i_{max}$ ) en función del tamaño poblacional ( $N$ ). En todos los casos  $I_0 = 2$  y  $\gamma/\beta = 63$ . Nótese que  $i_{max}$  tiende a un valor constante para valores cada vez mayores de  $N$ .

## Anexo 2- Generación de redes Small-World a partir de un retículo rectangular uniforme

En la Sección 4.1 se describe un procedimiento para generar conexiones de largo alcance en un grafo con conectividad local. A partir de un grafo rectangular con conectividad uniforme como el de la figura 4.1a se generan reconexiones aleatorias aplicando el algoritmo descrito en Watts & Strogatz (1998).

Dado que la búsqueda original era generar una red de tipo small-world, sin perder la información espacial de la estructura de partida, se requiere que el grafo obtenido cumpla con las condiciones de alto coeficiente de clustering ( $C$ ) y bajo largo de camino característico ( $L$ ).

En la figura A2.1 se muestra cómo cambian  $C$  y  $L$  para distintos valores de probabilidad de  $p$ . En este gráfico se puede ver que el comportamiento de las variables frente al recableado es cualitativamente similar al que tienen cuando se aplica este procedimiento sobre el grafo regular anular utilizado por Watts y Strogatz en su artículo (Figura 3.2). Esto es, una rápida caída de  $L$ , y una caída inicialmente muy lenta de  $C$ .



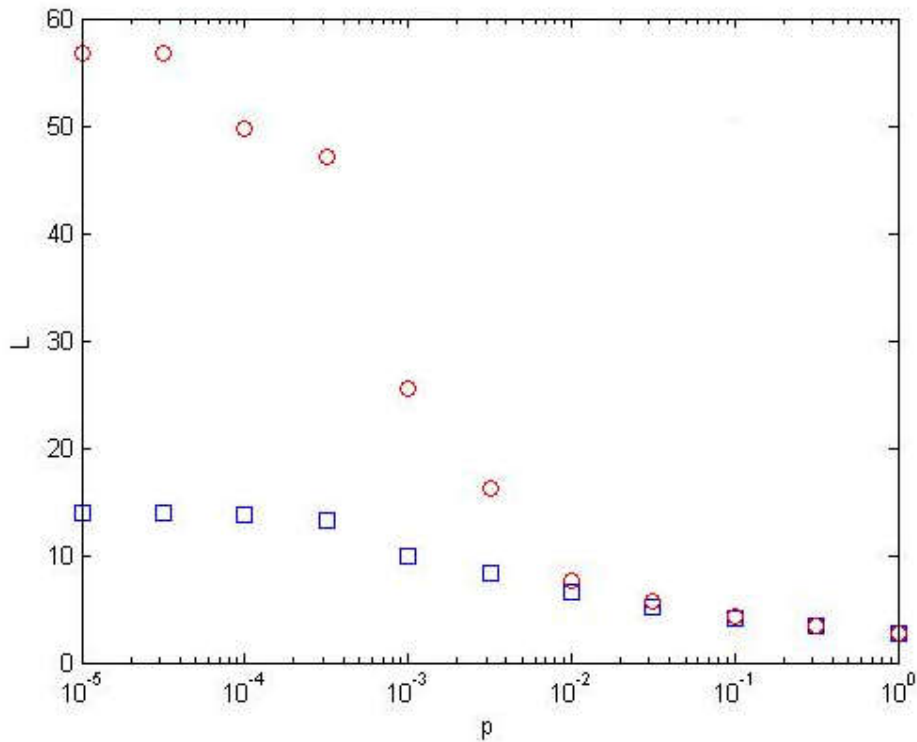
**Figura A2.1** Coeficiente de clustering ( $C$ ) y Largo de camino característico ( $L$ ) en función de la probabilidad de reconexión ( $p$ ) aplicando el procedimiento de recableado de Watts-Strogatz. ( $\square$ ) Coeficiente de clustering normalizado ( $C/C(0)$ ), (\*) Largo de camino característico normalizado ( $L/L(0)$ ). Estos experimentos se realizaron sobre redes rectangulares de 30 filas y 30 columnas (900 vértices).

Sin embargo, hay diferencias cualitativas, fundamentalmente en la forma en la que varía  $L$ . Aunque esta variable decrece a medida que  $p$  se aproxima a 1, para valores muy cercanos a 1,  $L/L(0)$  alcanza un valor cercano a 0.5, mucho mayor que el observado en los experimentos de Watts-Strogatz (Figura 3.2). Esto sugiere que el procedimiento de recableado no genera cambios dramáticos en este tipo de grafo, como si lo hace sobre los grafos anulares de Watts-Strogatz.

Debido a que la figura A2.1 presenta los valores normalizados, se pierde información de los cambios absolutos que el procedimiento de recableado genera.

En la figura A2.2 se presentan los valores sin normalizar de  $L$  para un grafo rectangular uniforme, y de un grafo regular anular (como comparación), en función de la probabilidad de reconexión.



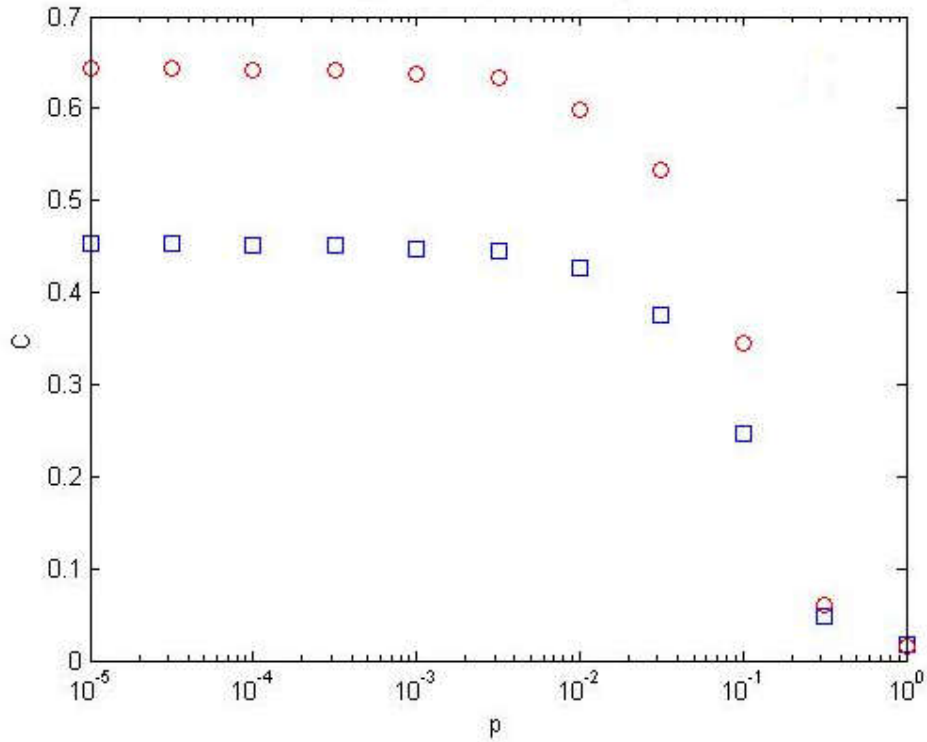


**Figura A2.2** Largo de camino característico ( $L$ ) en función de la probabilidad de recableado ( $p$ ) a partir de: (○) Grafo regular anular de Watts-Strogatz, (□) grafo rectangular uniforme. Se utilizaron grafos rectangulares de 900 vértices, y grafos anulares de 1000 vértices y 10 aristas por vértice.

En esta figura puede verse que a medida que  $p$  se acerca a 1, el largo de camino característico decrece en ambos casos, pero este decrecimiento es muy poco notable en los grafos rectangulares debido a que, aún uniformes, ya presentan un muy bajo  $L$ . También puede verse que para valores de  $p$  entre 0,01 y 1, los resultados obtenidos no se diferencian entre ambos tipos de grafos.

Además, hay diferencias entre estos tipos de grafos cuando se compara la forma en la que cambia  $C$  en función de  $p$ . Esto se muestra en la figura A2.3. Sin embargo, estas diferencias son menos drásticas que en el caso de  $L$ .

Por otro lado, puede observarse que para  $p = 0,01$ , el coeficiente de clustering es todavía muy similar al valor  $C(0)$ .



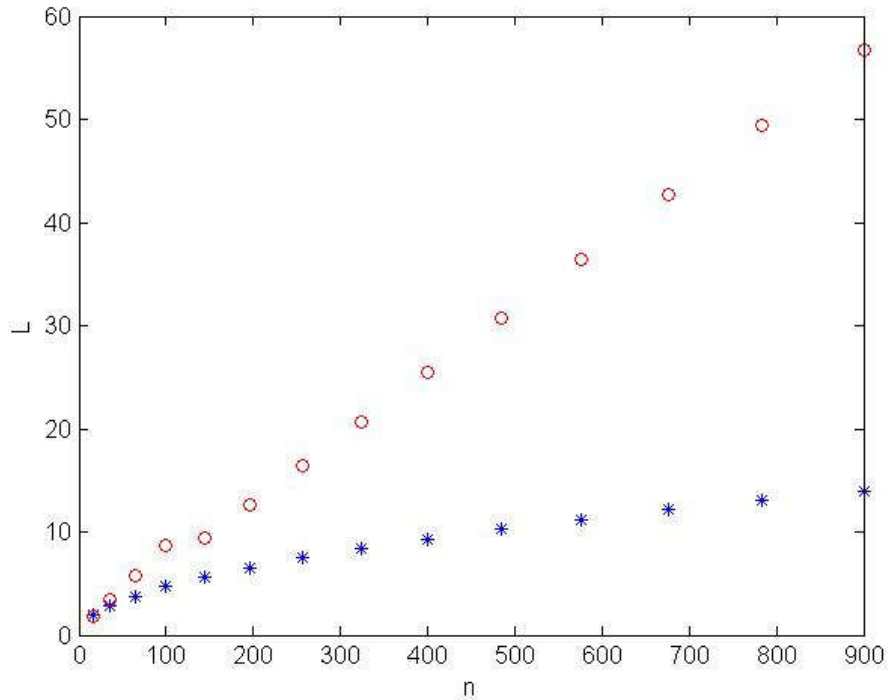
**Figura A2.2** Coeficiente de clustering ( $C$ ) en función de la probabilidad de recableado ( $p$ ) a partir de: (○) Grafo regular anular de Watts-Strogatz, (□) grafo rectangular uniforme. Se utilizaron grafos rectangulares de 900 vértices, y grafos anulares de 1000 vértices y 10 aristas por vértice.

Nótese que cuando  $p=0,01$ , para un grafo rectangular uniforme se tiene un  $L$  muy parecido al que se tendría si se reconectara un grafo anular, mientras que se mantiene un valor de  $C$  muy similar a  $C(0)$ . Por esta razón se emplea ese valor de  $p$  para construir la red de la capa correspondiente al humano en el Capítulo 4.

La razón por la cual el largo de camino característico es más bajo en redes rectangulares uniformes que en redes anulares uniformes con igual número de vértices y misma cantidad de vecinos promedio, puede deberse a la forma en la que ambos se arreglan. Mientras un anillo puede ser recorrido de forma unidimensional, un rectángulo puede ser recorrido en dos dimensiones. De hecho, este aspecto puede tener efecto en la forma en la que escala el largo de camino característico con el tamaño de la red. Mientras que en el grafo regular anular  $L$  crece proporcionalmente con el tamaño de la red, de la forma  $L \sim n/2k$ , donde  $n$  es el número de vértices y  $k$  es el número de vecinos por vértice (Watts & Strogatz, 1998), esta variable crece de forma proporcional a la raíz cuadrada del tamaño de la red para grafos rectangulares uniformes ( $L \sim \sqrt{n}$ ). Esto quiere decir que, para grafos rectangulares donde el número de

columnas es igual al número de filas (un grafo cuadrangular),  $L$  crece proporcional al número de columnas.

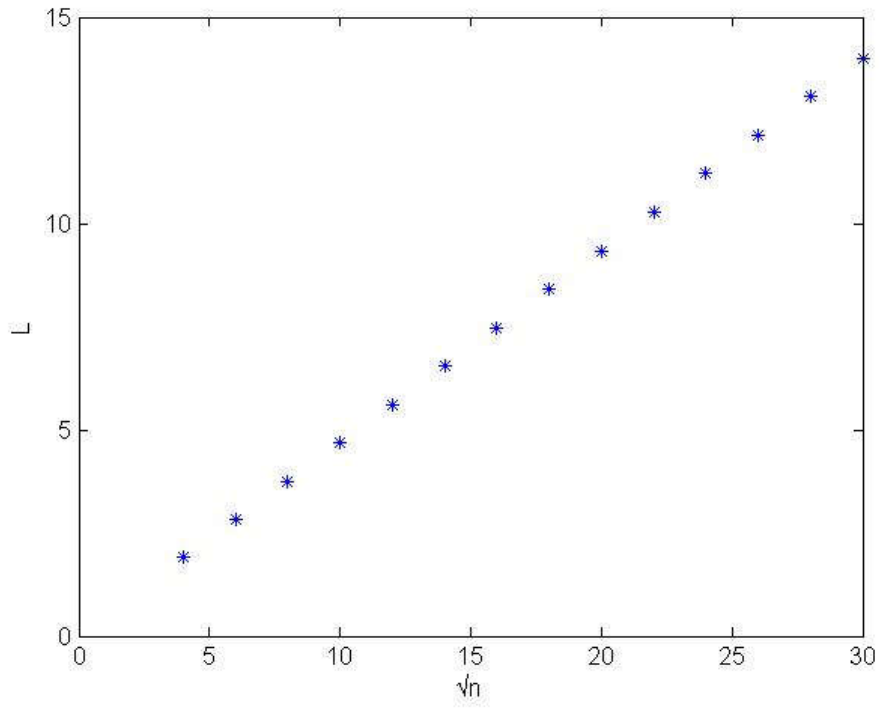
La figura A2.4 muestra la forma en la que escala  $L$  para grafos anulares uniformes y grafos rectangulares uniformes, donde se aprecia claramente lo dicho anteriormente.



**Figura A2.4** Largo de camino característico ( $L$ ) en función del número de vértices del grafo ( $n$ ) para: (○) Grafos regulares anulares, (\*) grafos regulares rectangulares. En cada caso se mantuvo el mismo número de aristas promedio entre ambos tipos de grafos.

Como complemento, en la figura A2.5 se muestra una rectificación para la relación entre el largo de camino medio y el tamaño de los grafos regulares rectangulares. El gráfico obtenido respalda la relación  $L \sim \sqrt{n}$  antes sugerida.

Como consecuencia, para grafos grandes o muy grandes (como nuestros ejemplos), el largo de camino característico será mucho menor para grafos rectangulares uniformes que para grafos anulares uniformes.



**Figura A2.5** Largo de camino característico ( $L$ ) en función de la raíz cuadrada del número de vértices de la red ( $n$ ) para grafos regulares rectangulares.

## Anexo 3- Código utilizado para las simulaciones

Código generado en Matlab 2013b para simular el modelo detallado en el Capítulo 4

### A) Simulador general del modelo

```
clear all
close all
clc

% Simulador de Propagación de la epidemia
n=10;% número de columnas
m=n;% número de filas
v=n*m;% número de vértices
AM=Ady_RRU(n,m);% Matriz de adyacencia para el vector biológico
AH=Recablear(AM,10^-2);% Matriz de adyacencia para los humanos

t0=0;
tf=350;% unidades de tiempo

%----- Estas líneas (13-17) muestran los grafos generados
para vector y humano -----

% plot_RRU(AM,n,m) % Plot del grafo de los vectores
% hold off
%
% plot_RRU(AH,n,m) %Plot del grafo de los humanos
% hold off

%-----
%-----

% Modelo a tiempo "continuo"
% Características: - El vector nace y muere con tasa mu (Hay
conservación de la población de vector)
%
%               - El humano se recupera pero no muere
%               - Las población de humanos no recibe entradas ni
salidas
%
%               por migración, nacimientos o muertes.

%-----Sistema:-----

%dMij/dt=gamma*Ms*Ij-mu*Mij+sum(alfa*mij)-mij*sum(alfa)
%dSj/dt=sum(alfa*s)-beta*Mij*Sj-sj*sum(alfa)
%dIj/dt=sum(alfa*i)+beta*Mij*Sj-ij*sum(alfa)-ro*Ij
%dRj/dt=sum(alfa*r)+ro*Ij-rj*sum(alfa)

% Parámetros

gamma=0.0009;%lo mejor es 0.0009 tasa de contagio humano-vector(0,09
ya genera muchos mosquitos infectados nuevos, 0.009 es demasiado, se
rompe
mu=0.8;%tasa de recambio de mosquitos (Anularlo no hace mucho)
```

```

beta=0.0000075;%tasa de contagio vector-humano (Anular beta hace que
desaparezcan los números negativos en las poblaciones humanas, pero
siguen habiendo números negativos en las poblaciones de vector
ro=2/3;%tasa de recuperación 2/3 anda bárbaro
%M=10000;%población total de mosquitos
N=50000;%población promedio de personas
alfah=10^-6;%1*10^-6;%-6 constante de flujo de individuos humanos que
se mueven por día
alfav=10^-6;%0.2*10^-5;%-5 número de individuos del vector que se
mueven por día, lo tomamos fijo entre los vértices por ahora

% Propagación de la enfermedad
% Método de Runge-Kutta
h=0.02;% paso
T=t0:h:tf;% vector de tiempos
Mt=zeros(v,2,length(T));% Matriz de la población del vector, la primer
columna es la población susceptible y la segunda es la población
infectada
Ht=zeros(v,3,length(T));% Matriz de la población de personas, 1er, 2da
y 3er columna: susceptibles, infectados y recuperados respectivamente

% Estado inicial

nmax=150000;
nmin=10000;
hh=100;
Nn=nmin:hh:nmax;
beta2=2.5;
alfa=(1-beta2)/(nmax^(1-beta2)-nmin^(1-beta2));%10/3.1131;
p=zeros(1,length(Nn)-1);

for i=1:length(p)
    p(1,i)=(alfa/(1-beta2))*(Nn(1,i+1)^(1-beta2)-Nn(1,i)^(1-beta2));
end
a=zeros(1,length(p));
a(1,1)=p(1,1);
for i=2:length(p)
    a(1,i)=p(1,i)+a(1,i-1);
end
%N=10000;
%n=9000;
rr=rand(1,v);
Poblacion=zeros(1,v);
for i=1:v
    contador=1;
    while rr(1,i)>a(1,contador) &&contador~=length(a)
        contador=contador+1;
    end
    Poblacion(1,i)=Nn(1,contador);
end
% zeta=floor(min(Poblacion)):5000:ceil(max(Poblacion));
% h1=hist(Poblacion,zeta);
% logh=log(h1);
% logN=log(zeta);
% figure()
% plot(logN,logh,'.')
% figure()
% plot(zeta,h1)
Pob=Poblacion*N*v/sum(Poblacion);

```

```

% hist(Pob,10)

%Matrices de poblaciones totales

NN=round(Pob');%vector de las poblaciones totales de humanos en cada
vértice
iota=1;%Que tome valores -1, 0 o 1
kappa=0.2*10^0;%PARA iota=1 Parámetro de relación entre la población
de humanos y vector biológico, calculado como kappa=<M>/<N>
NM=kappa*(Pob'.^iota);%Vector de las poblaciones totales de vector
biológico en cada vértice
MM=[NM zeros(v,1)];% Matriz inicial del vector sin sembrar enfermos
Mt(:, :, 1)=MM;
MN=[NN zeros(v,2)];% Matriz inicial de humanos sin sembrar enfermos
Ht(:, :, 1)=MN;

%((Sembrar enfermos!!!))

% Una forma de sembrar enfermos
r=randi(v); %nodo donde se siembra
s=1000; % cantidad de enfermos sembrados
Ht(r, :, 1)=[NN(r,1)-s s 0];

% Matriz de los flujos de vector y humano (Esto va a cambiar a medida
que
% se vaya incorporando complejidad al sistema)
Coor=[[1:v]' kron(ones(n,1), [1:m]') kron([1:n]', ones(m,1))];
%tal vez un if
FlujosH=zeros(v);
FlujosV=zeros(v);
for i=1:v
for j=1:v
if AH(i,j)==1
FlujosH(i,j)=alfah*NN(i,1)*NN(j,1)/((Coor(i,2)-
Coor(j,2))^2+(Coor(i,3)-Coor(j,3))^2);
end
if AM(i,j)==1
FlujosV(i,j)=alfav*NM(i,1)*NM(j,1)/((Coor(i,2)-
Coor(j,2))^2+(Coor(i,3)-Coor(j,3))^2);
end
end
end

FV=FlujosV;%alfav*AM;%matriz de flujos para el vector
FH=FlujosH;%alfah*AH;%matriz de flujos para el humano
K1=zeros(v,3);
K2=K1;
K3=K1;
K4=K1;

% Líneas para repetir corridas que salen mal
% h=0.01;% paso
% T=t0:h:tf;% vector de tiempos
% Mt=zeros(v,2,length(T));% Matriz de la población del vector, la
primer columna es la población susceptible y la segunda es la
población infectada

```

```

% Ht=zeros(v,3,length(T));% Matriz de la población de personas, 1er,
2da y 3er columna: susceptibles, infectados y recuperados
respectivamente
% NN=round(NN);%Pob';
% MN=[NN zeros(v,2)];% Matriz inicial de humanos sin sembrar enfermos
% Mt(:, :, 1)=MM;
% Ht(:, :, 1)=MN;
% Ht(r, :, 1)=[NN(r,1)-s s 0];
% K1=zeros(v, 3);
% K2=K1;
% K3=K1;
% K4=K1;

for t=2:length(T)

    K1(:, 1)=dMi_dt_vectorial(NM,Mt(:, 2, t-1), Ht(:, 2, t-
1), mu, gamma, FV) *h;
    K1(:, 2)=dS_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1), Mt(:, 2, t-1), beta, FH) *h;
    K1(:, 3)=dI_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1), Ht(:, 2, t-1), Mt(:, 2, t-
1), beta, ro, FH) *h;

    K2(:, 1)=dMi_dt_vectorial(NM, Mt(:, 2, t-1)+K1(:, 1)*0.5, Ht(:, 2, t-
1)+K1(:, 3)*0.5, mu, gamma, FV) *h;
    K2(:, 2)=dS_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1)+K1(:, 2)*0.5, Mt(:, 2, t-
1)+K1(:, 1)*0.5, beta, FH) *h;
    K2(:, 3)=dI_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1)+K1(:, 2)*0.5, Ht(:, 2, t-
1)+K1(:, 3)*0.5, Mt(:, 2, t-1)+K1(:, 1)*0.5, beta, ro, FH) *h;

    K3(:, 1)=dMi_dt_vectorial(NM, Mt(:, 2, t-1)+K2(:, 1)*0.5, Ht(:, 2, t-
1)+K2(:, 3)*0.5, mu, gamma, FV) *h;
    K3(:, 2)=dS_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1)+K2(:, 2)*0.5, Mt(:, 2, t-
1)+K2(:, 1)*0.5, beta, FH) *h;
    K3(:, 3)=dI_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1)+K2(:, 2)*0.5, Ht(:, 2, t-
1)+K2(:, 3)*0.5, Mt(:, 2, t-1)+K2(:, 1)*0.5, beta, ro, FH) *h;

    K4(:, 1)=dMi_dt_vectorial(NM, Mt(:, 2, t-1)+K3(:, 1), Ht(:, 2, t-
1)+K3(:, 3), mu, gamma, FV) *h;
    K4(:, 2)=dS_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1)+K3(:, 2), Mt(:, 2, t-
1)+K3(:, 1), beta, FH) *h;
    K4(:, 3)=dI_dt_vectorial(NN, Ht(:, 1, t-1)+K3(:, 2), Ht(:, 2, t-
1)+K3(:, 3), Mt(:, 2, t-1)+K3(:, 1), beta, ro, FH) *h;

    Mt(:, 2, t)=Mt(:, 2, t-
1)+(1/6)*(K1(:, 1)+K2(:, 1)/2+K3(:, 1)/2+K4(:, 1));
    Ht(:, 1, t)=Ht(:, 1, t-
1)+(1/6)*(K1(:, 2)+K2(:, 2)/2+K3(:, 2)/2+K4(:, 2));
    Ht(:, 2, t)=Ht(:, 2, t-
1)+(1/6)*(K1(:, 3)+K2(:, 3)/2+K3(:, 3)/2+K4(:, 3));
    Mt(:, 1, t)=NM-Mt(:, 2, t);
    %Ht(:, 3, t)=NN-Ht(:, 1, t)-Ht(:, 2, t);
    Ht(:, 3, t)=NN-(Ht(:, 1, t)+Ht(:, 2, t));

%Corre el asesino de negativos
for l=1:v
for k=1:3
if Ht(l, k, t)<0 && Ht(l, k, t)>-0.01
Ht(l, k, t)=0;
% disp('Negativos')
end
end
end

```



```

for mm=1:2
if Mt(1,mm,t)<0 && Mt(1,mm,t)>-0.01
Mt(1,mm,t)=0;
% disp('Negativos')
end
end
end
end

%Mt y Ht son los tensores que contienen toda la información que genera
%método Runge-Kutta explícito, pero son demasiados datos para
graficarlos
%todos, por eso hago un muestreo sistemático y extraigo uno de cada
100
%datos para graficar. Bajo esa premisa se generan hu (población humana
total en función del tiempo),
%mo (población de vector total en función del tiempo),
%HistoriaH (historia de los humanos en cada vértice en función del
tiempo) e HistoriaV
%(Historia del vector en cada vértice en función del tiempo).
vt=sum(Mt,1);
ht=sum(Ht,1);
tiempo=t0:tf;
HistoriaH=zeros(v,3,length(tiempo));
HistoriaV=zeros(v,2,length(tiempo));
z=(length(T)-1)/(length(tiempo)-1);
hu=zeros(length(tiempo),3);
mo=zeros(length(tiempo),2);

for i=1:length(tiempo)
hu(i,:)=ht(1,:,z*(i-1)+1);
mo(i,:)=vt(1,:,z*(i-1)+1);
HistoriaH(:,:,i)=Ht(:,:,z*(i-1)+1);
HistoriaV(:,:,i)=Mt(:,:,z*(i-1)+1);
end

% hu=zeros(length(T),3);
% mo=zeros(length(T),2);
% hu(:,1)=ht(1,1,:);
% hu(:,2)=ht(1,2,:);
% hu(:,3)=ht(1,3,:);
% mo(:,1)=vt(1,1,:);
% mo(:,2)=vt(1,2,:);

% Gráfico directo de susceptibles, infectados y recuperados en función
del
% tiempo

figure(1)
plot(tiempo,hu(:,1),'ob',tiempo,hu(:,2),'or',tiempo,hu(:,3),'ok')
legend('Suceptibles','Infectados','Recuperados')
title('S(t), I(t) y R(t)')
xlabel('Tiempo')
ylabel('Número de Individuos')
hold on
% Logaritmo de los tamaños poblacionales en función de tiempo
figure(2)
semilogy(tiempo,hu(:,1),'ob',tiempo,hu(:,2),'or',tiempo,hu(:,3),'ok')
legend('Suceptibles','Infectados','Recuperados')
title('Semilog de S(t), I(t) y R(t)')

```

```

xlabel('Tiempo')
ylabel('Logaritmo del número de individuos')
hold on
% Grafico directo de las poblaciones de vector susceptible e infectado
en
% función del tiempo
figure(3)
plot(tiempo,mo(:,1),'ob',tiempo,mo(:,2),'*r')
legend('Vector susceptible','Vector infectado')
title('Vector susceptible y vector infectado en función del tiempo')
xlabel('Tiempo')
ylabel('Número de individuos')
hold on
% Grafico semilogarítmico de las poblaciones de vector susceptible e
infectado en
% función del tiempo
figure(4)
semilogy(tiempo,mo(:,1),'ob',tiempo,mo(:,2),'*r')
legend('Vector susceptible','Vector infectado')
title('Semilog de Ms(t) y Mi(t)')
xlabel('Tiempo')
ylabel('Logaritmo del número de individuos')
hold on

```

## B) Simulador de experimentos

```

clear all
close all
clc

%Relación entre la media y la mediana del tiempo para Imax en función
de los
%parámetros alfah y alfav

%Tamaño de la red
n=6;% número de columnas
m=n;% número de filas
v=n*m;% número de vértices
AM=Ady_RRU(n,m);% Matriz de adyacencia para el vector biológico
AH=Recablear(AM,10^-2);% Matriz de adyacencia para los humanos

%Tiempo de corrida
t0=0;
tf=100; % unidades de tiempo

%Parámetros del modelo
gamma=0.0009;%lo mejor es 0.0009 tasa de contagio humano-vector(0,09
ya genera muchos mosquitos infectados nuevos, 0.009 es demasiado, se
rompe
mu=0.8;%tasa de recambio de mosquitos (Anularlo no hace mucho)
beta=0.0000075;%tasa de contagio vector-humano (Anular beta hace que
desaparezcan los números negativos en las poblaciones humanas, pero
siguen habiendo números negativos en las poblaciones de vector
ro=2/3;%tasa de recuperación 2/3 anda bárbaro
%M=10000;%población total de mosquitos
N=50000;%población promedio de personas
iota=1;%Que tome valores -1, 0 o 1
kappa=0.2*10^0;%PARA iota=1 Parámetro de relación entre la población
de humanos y vector biológico, calculado como kappa=<M>/<N>

```

```

s=1000; % cantidad de enfermos sembrados
Coor=[[1:v]' kron(ones(n,1), [1:m]')]
kron([1:n]',ones(m,1))];%Coordenadas de los vértices

%Variables de estudio
% vector_alfah=0:0.1*10^-6:2*10^-6;%-6 constante de flujo de
individuos humanos que se mueven por día
% vector_alfav=0:0.1*10^-5:2*10^-5;%-5 número de individuos del vector
que se mueven por día, lo tomamos fijo entre los vértices por ahora
exponentes=[-14:-4];%Setear -4 como mínimo es importante, para valores
menores de -4 el sistema funciona MAL
vector_alfah=(10*ones(length(exponentes),1)).^(exponentes');%-6
constante de flujo de individuos humanos que se mueven por día
vector_alfav=(10*ones(length(exponentes),1)).^(exponentes');%-5 número
de individuos del vector que se mueven por día, lo tomamos fijo entre
los vértices po
replicas=1;%Número de réplicas
resultados1=zeros(length(vector_alfah),length(vector_alfav),replicas);
resultados2=resultados1;

%----- Estas líneas (13-17) muestran los grafos generados
para vector y humano -----

% plot_RRU(AM,n,m) % Plot del grafo de los vectores
% hold off
%
% plot_RRU(AH,n,m) %Plot del grafo de los humanos
% hold off

%-----
-----

% Modelo a tiempo "continuo"
% Características: - El vector nace y muere con tasa mu (Hay
conservación de la población de vector)
%
% - El humano se recupera pero no muere
%
% - Las población de humanos no recibe entradas ni
salidas
%
% por migración, nacimientos o muertes.

%-----Sistema:-----

%dMij/dt=gamma*Ms*Ij-mu*Mij+sum(alfa*mij)-mij*sum(alfa)
%dSj/dt=sum(alfa*s)-beta*Mij*Sj-sj*sum(alfa)
%dIj/dt=sum(alfa*i)+beta*Mij*Sj-ij*sum(alfa)-ro*Ij
%dRj/dt=sum(alfa*r)+ro*Ij-rj*sum(alfa)

% % Parámetros
%
% gamma=0.0009;%lo mejor es 0.0009 tasa de contagio humano-vector(0,09
ya genera muchos mosquitos infectados nuevos, 0.009 es demasiado, se
rompe
% mu=0*0.8;%tasa de recambio de mosquitos (Anularlo no hace mucho)
% beta=0.0000075;%tasa de contagio vector-humano (Anular beta hace que
desaparezcan los números negativos en las poblaciones humanas, pero
siguen habiendo números negativos en las poblaciones de vector
% ro=2/3;%tasa de recuperación 2/3 anda bárbaro
% %M=10000;%población total de mosquitos
% N=50000;%población promedio de personas

```

```

for x=1:length(vector_alfah)
for y=1:length(vector_alfav)
for z=1:replicas

alfah=vector_alfah(x);%-6 constante de flujo de individuos humanos que
se mueven por día
alfav=vector_alfav(y);%-5 número de individuos del vector que se
mueven por día, lo tomamos fijo entre los vértices por ahora

AM=Ady_RRU(n,m);% Matriz de adyacencia para el vector biológico
AH=Recablear(AM,10^-2);% Matriz de adyacencia para los humanos
% Propagación de la enfermedad
% Método de Runge-Kutta
h=0.01;% paso
T=t0:h:tf;% vector de tiempos
Mt=zeros(v,2,length(T));% Matriz de la población del vector, la primer
columna es la población susceptible y la segunda es la población
infectada
Ht=zeros(v,3,length(T));% Matriz de la población de personas, 1er, 2da
y 3er columna: susceptibles, infectados y recuperados respectivamente

% Estado inicial

nmax=100000;
nmin=10000;
hh=100;
Nn=nmin:hh:nmax;
beta2=2.5;
alfa=(1-beta2)/(nmax^(1-beta2)-nmin^(1-beta2));%10/3.1131;
p=zeros(1,length(Nn)-1);

for i=1:length(p)
    p(1,i)=(alfa/(1-beta2))*(Nn(1,i+1)^(1-beta2)-Nn(1,i)^(1-beta2));
end
a=zeros(1,length(p));
a(1,1)=p(1,1);
for i=2:length(p)
a(1,i)=p(1,i)+a(1,i-1);
end
%N=10000;
%n=9000;
rr=rand(1,v);
Poblacion=zeros(1,v);
for i=1:v
contador=1;
while rr(1,i)>a(1,contador) &&contador~=length(a)
contador=contador+1;
end
Poblacion(1,i)=Nn(1,contador);
end

% h1=hist(Poblacion,Nn);
% logh=log(h1);
% logN=log(Nn);
% figure()
% plot(logN,logh,'.')

Pob=Poblacion*N*v/sum(Poblacion);

```

```

% hist(Pob,10)

%Matrices de poblaciones totales

NN=round(Pob');%vector de las poblaciones totales de humanos en cada
vértice
% iota=1;%Que tome valores -1, 0 o 1
% kappa=0.2*10^0;%PARA iota=1 Parámetro de relación entre la población
de humanos y vector biológico, calculado como kappa=<M>/<N>
NM=kappa*(Pob'.^iota);%Vector de las poblaciones totales de vector
biológico en cada vértice
MM=[NM zeros(v,1)];% Matriz inicial del vector sin sembrar enfermos
Mt(:, :, 1)=MM;
MN=[NN zeros(v,2)];% Matriz inicial de humanos sin sembrar enfermos
Ht(:, :, 1)=MN;

%((Sembrar enfermos!!!))

% Una forma de sembrar enfermos
r=randi(v); %nodo donde se siembra
% s=1000; % cantidad de enfermos sembrados
Ht(r, :, 1)=[NN(r,1)-s s 0];

% Matriz de los flujos de vector y humano (Esto va a cambiar a medida
que
% se vaya incorporando complejidad al sistema)
%Coord=[1:v]' kron(ones(n,1), [1:m]') kron([1:n]', ones(m,1));
%tal vez un if
FlujosH=zeros(v);
FlujosV=zeros(v);
for i=1:v
for j=1:v
if AH(i,j)==1
FlujosH(i,j)=alfah*NN(i,1)*NN(j,1)/((Coor(i,2)-
Coor(j,2))^2+(Coor(i,3)-Coor(j,3))^2);
end
if AM(i,j)==1
FlujosV(i,j)=alfav*NM(i,1)*NM(j,1)/((Coor(i,2)-
Coor(j,2))^2+(Coor(i,3)-Coor(j,3))^2);
end
end
end

FV=FlujosV;%alfav*AM;%matriz de flujos para el vector
FH=FlujosH;%alfah*AH;%matriz de flujos para el humano
K1=zeros(v,3);
K2=K1;
K3=K1;
K4=K1;

% Lineas para repetir corridas que salen mal
% h=0.01;% paso
% T=t0:h:tf;% vector de tiempos
% Mt=zeros(v,2,length(T));% Matriz de la pobalción del vector, la
primer columna es la población suceptible y la segunda es la población
infectada
% Ht=zeros(v,3,length(T));% Matriz de la pobalción de personas, 1er,
2da y 3er columna: suceptibles, infectados y recuperados
respectivamente

```

```

% NN=round(NN);%Pob';
% MN=[NN zeros(v,2)];% Matriz inicial de humanos sin sembrar enfermos
% Mt(:, :, 1)=MM;
% Ht(:, :, 1)=MN;
% Ht(r, :, 1)=[NN(r,1)-s s 0];
% K1=zeros(v,3);
% K2=K1;
% K3=K1;
% K4=K1;
for t=2:length(T)
vectormi=Mt(:, 2, t-1)./NM;
vector_s=Ht(:, 1, t-1)./NN;
vector_i=Ht(:, 2, t-1)./NN;
for j=1:v
    K1(j,1)=dMij_dt(NM(j,1),Mt(j,2,t-1),Ht(j,2,t-1),mu,gamma,FV(j,:),vectormi)*h;
    K1(j,2)=dSj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1),Mt(j,2,t-1),beta,FH(j,:),vector_s)*h;
    K1(j,3)=dIj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1),Ht(j,2,t-1),Mt(j,2,t-1),beta,ro,FH(j,:),vector_i)*h;
end
for j=1:v
    K2(j,1)=dMij_dt(NM(j,1),Mt(j,2,t-1)+K1(j,1)/2,Ht(j,2,t-1)+K1(j,3)/2,mu,gamma,FV(j,:),vectormi+0.5*K1(:,1)./NM)*h;
    K2(j,2)=dSj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1)+K1(j,2)/2,Mt(j,2,t-1)+K1(j,1)/2,beta,FH(j,:),vector_s+0.5*K1(:,2)./NN)*h;
    K2(j,3)=dIj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1)+K1(j,2)/2,Ht(j,2,t-1)+K1(j,3)/2,Mt(j,2,t-1)+K1(j,1)/2,beta,ro,FH(j,:),vector_i+0.5*K1(:,3)./NN)*h;
end
for j=1:v
    K3(j,1)=dMij_dt(NM(j,1),Mt(j,2,t-1)+K2(j,1)/2,Ht(j,2,t-1)+K2(j,3)/2,mu,gamma,FV(j,:),vectormi+0.5*K2(:,1)./NM)*h;
    K3(j,2)=dSj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1)+K2(j,2)/2,Mt(j,2,t-1)+K2(j,1)/2,beta,FH(j,:),vector_s+0.5*K2(:,2)./NN)*h;
    K3(j,3)=dIj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1)+K2(j,2)/2,Ht(j,2,t-1)+K2(j,3)/2,Mt(j,2,t-1)+K2(j,1)/2,beta,ro,FH(j,:),vector_i+0.5*K2(:,3)./NN)*h;
end
for j=1:v
    K4(j,1)=dMij_dt(NM(j,1),Mt(j,2,t-1)+K3(j,1),Ht(j,2,t-1)+K3(j,3),mu,gamma,FV(j,:),vectormi+K3(:,1)./NM)*h;
    K4(j,2)=dSj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1)+K3(j,2),Mt(j,2,t-1)+K3(j,1),beta,FH(j,:),vector_s+K3(:,2)./NN)*h;
    K4(j,3)=dIj_dt(NN(j,1),Ht(j,1,t-1)+K3(j,2),Ht(j,2,t-1)+K3(j,3),Mt(j,2,t-1)+K3(j,1),beta,ro,FH(j,:),vector_i+K3(:,3)./NN)*h;
end

Mt(:, 2, t)=Mt(:, 2, t1)+1/6*(K1(:, 1)+K2(:, 1)/2+K3(:, 1)/2+K4(:, 1));
Ht(:, 1, t)=Ht(:, 1, t-1)+1/6*(K1(:, 2)+K2(:, 2)/2+K3(:, 2)/2+K4(:, 2));
Ht(:, 2, t)=Ht(:, 2, t-1)+1/6*(K1(:, 3)+K2(:, 3)/2+K3(:, 3)/2+K4(:, 3));
Mt(:, 1, t)=NM-Mt(:, 2, t);
%Ht(:, 3, t)=NN-Ht(:, 1, t)-Ht(:, 2, t);
Ht(:, 3, t)=NN-(Ht(:, 1, t)+Ht(:, 2, t));

%Corre el asesino de negativos
for l=1:v
for k=1:3
if Ht(l, k, t)<0 && Ht(l, k, t)>-0.01
Ht(l, k, t)=0;

```

```

%                               disp('Negativos')
end
end
for mm=1:2
if Mt(1,mm,t)<0 && Mt(1,mm,t)>-0.01
Mt(1,mm,t)=0;
%                               disp('Negativos')
end
end
end
end

%Mt y Ht son los tensores que contienen toda la información que genera
%método Runge-Kutta explícito, pero son demasiados datos para
graficarlos
%todos, por eso hago un muestreo sistemático y extraigo uno de cada
100
%datos para graficar. Bajo esa premisa se generan hu (población humana
total en función del tiempo),
%mo (población de vector total en función del tiempo),
%HistoriaH (historia de los humanos en cada vértice en función del
tiempo) e HistoriaV
%(Historia del vector en cada vértice en función del tiempo).
% vt=sum(Mt,1);
% ht=sum(Ht,1);
% tiempo=t0:tf;
% HistoriaH=zeros(v,3,length(tiempo));
% HistoriaV=zeros(v,2,length(tiempo));
% zz=(length(T)-1)/(length(tiempo)-1);
% hu=zeros(length(tiempo),3);
% mo=zeros(length(tiempo),2);
%
% for i=1:length(tiempo)
%     hu(i,:)=ht(1, :, zz*(i-1)+1);
%     mo(i,:)=vt(1, :, zz*(i-1)+1);
%     HistoriaH(:, :, i)=Ht(:, :, zz*(i-1)+1);
%     HistoriaV(:, :, i)=Mt(:, :, zz*(i-1)+1);
% end

%Líneas para medir el tiempo medio y la mediana del tiempo que tarda
cada
vértice en alcanzar Imax.
MaximoI=zeros(v,1);%va a ser el vector de los valores de Imax
MomentoImax=zeros(v,1);% va a ser el vector de los momentos en los que
cada vértice alcanza su Imax
for i=1:v
    [MaximoI(i,1),MomentoImax(i,1)]=max(Ht(i,2,:));
end
MomentoImax=MomentoImax*h;
TImax=sort(MomentoImax);%Momento de Imax ordenado
Tmedio=mean(MomentoImax);
q=ceil(v/2);
if v-q==q
medianaT=(TImax(q,1)+TImax(q+1,1))/2;
else medianaT=TImax(q,1);
end
resultados1(x,y,z)=Tmedio;
resultados2(x,y,z)=medianaT;

end

```

```

end
end
[X,Y] = meshgrid(vector_alfah);
% figure(1)
% mesh(X,Y,resultados1)
% figure(2)
% mesh(X,Y,resultados2)

```

### C) Función Ady\_RRU

```

function [ A ] = Ady_RRU( n , m )
%Ady_RRU genera la matriz de adyacencia de una red rectangular
uniforme
%(RRU).
% Ady_RRU genera la matriz de adyacencia "A" de una red rectangular
uniforme
% de altura "n" y ancho "m". n y m son naturales y A es una matriz
nm*nm. La
% red tendrá n*m vértices.

v=n*m;%número de vértices del grafo
B=zeros(v);
%Vértices hacia adelante
for i=1:v
for j=1:v
if j==i+1 && j~=floor(i/m)*m+1
B(i,j)=1;
end
end
end
%Vértices hacia arriba
for i=1:v-m
for j=i:i+m
if j==i+m
B(i,j)=1;
end
end
end
%Vértices en diagonal
for i=1:v-m
for j=1:v
if j==i+m+1 && j~=floor(i/m+1)*m+1 || j==i+m-1 && j~=ceil(i/m)*m
B(i,j)=1;
end
end
end

A=B+B';

end

```



## D) Función Recablear

```
function [ B ] = Recablear( A , p )
%Recablear reproduce el algoritmo de recableado de redes regulares de
Watts & Strogatz (1998)
% A y B son matrices reales cuadradas de iguales dimensiones, p es
unaprobabilidad.
% A partir de una matriz de adyacencia "A", cada conexión (o arista)
es recableada
% con probabilidad "p". "Recablear" implica que dicha arista
recableada
% conecta al vértice de origen con un vértice nuevo, y deja de
conectar al vértice anterior. El vértice nuevo no puede ser ni el mismo
vértice de
% origen, ni uno con el que este ya tenía una conexión ni el mismo
% del que se había desconectado. El algoritmo de recableado permite
% generar redes de tipo Small-World a partir de una red anular
regular con n vértices y 2k aristas por vértice, que enlazan a cada uno
de estos
% con sus k vecinos anteriores y sus k vecinos posteriores. Para
valores
% de "p" bajos se genera una red de tipo Small-World, para valores
de "p"
% muy cercanos a 1 se genera un grafo aleatorio.
D=A;
cc=[];
for ii=1:size(A,1)
counter=1;
for jj=1:size(A,1)
if A(ii,jj)==0 && ii~=jj;
cc(ii,counter)=jj;
counter=counter+1;
end
end
end
CC=cc;
D_edo=size(cc);
for i=1:size(A,1)
for j=1:size(A,1)
if A(i,j)==1 && rand<p
D(i,j)=0;
D(j,i)=0;
r=randi(D_edo(1,2));
while CC(i,r)==0
r=randi(D_edo(1,2));
end
D(i,cc(i,r))=1;
D(cc(i,r),i)=1;
CC(i,r)=0;
contador=1;
while CC(cc(i,r),contador)~=i
contador=contador+1;
end
CC(cc(i,r),contador)=0;
end
end
end
end
B=D;
end
```

## E) Función dMi\_dt\_vectorial

```
function [ F ] = dMi_dt_vectorial( vectorMT, vectorMi, vectorI, mu,
gamma, MatrizFlujoV )
% dMij_dt_vectorial Calcula el vector tasa de cambio de la población de
vector biológico infectado en
% función del tiempo para el conjunto de vértices en una red de centros
urbanos.

% Se calcula la tasa de cambio de la población infectada de vector
en todos los vértices de una red a
% partir de las variables vectoriales "población total de
vector" (vectorMT), "población infectada de vector" (vectorMi),
"población
% infectada de humanos" (vectorI), los parámetros "tasa de recambio
poblacional de vector"
% (mu), "tasa de contagio humano->vector" (gamma), y la variable
% matricial "flujos de vector biológico con los vecinos"
(MatrizFlujoV).

%  $dM_{ij}/dt = \gamma * M_{sj} * I_j - \mu * M_{ij} + \sum(\alpha * m_{ij}) - m_{ij} * \sum(\alpha)$  (Ecuación
para
% un único vértice.

F = gamma * (vectorMT - vectorMi) .* vectorI -
mu * vectorMi + MatrizFlujoV * (vectorMi ./ vectorMT) -
(vectorMi ./ vectorMT) .* (MatrizFlujoV * ones(size(MatrizFlujoV,1),1));
end
```

## F) Función dI\_dt\_vectorial

```
function [ F ] = dI_dt_vectorial( vectorN, vectorS, vectorI, vectorMi,
beta, ro, MatrizFlujoH )
% dIj_dt_vectorial Calcula el vector tasa de cambio de la población de
humanos infectados en
% función del tiempo para el conjunto de vértices en una red de centros
urbanos.

% Se calcula el vector tasa de cambio de la población de humanos
infectados en una red a
% partir de las variables vectoriales "vector población total de
humanos" (vectorN),
% "vector población susceptible de humanos" (vectorS), "vector
población infectada de humanos" (vectorI),
% "vector población infectada de vector" (vectorMi), los parámetros
"tasa de contagio vector->humano" (beta),
% la "tasa de recuperación de los infectados" (ro) y las variables
% vectoriales "flujos con los vecinos" (vectorflujoh, como fila) y
"fracciones de
% población infectada" (vector_i, como columna).

%  $dI_j/dt = \beta * M_{ij} * S_j - \rho * I_j + \sum(\alpha * i) - i_j * \sum(\alpha)$ 

F = beta * vectorMi .* vectorS - ro * vectorI + MatrizFlujoH * (vectorI ./ vectorN) -
(vectorI ./ vectorN) .* (MatrizFlujoH * ones(size(MatrizFlujoH,1),1));

end
```

## G) Función dS\_dt\_vectorial

```
function [ F ] = dS_dt_vectorial( vectorN, vectorS, vectorMi, beta,
MatrizFlujoH )
% dSj_dt_vectorial Calcula el vector tasa de cambio de la población de
humanos susceptibles en
% función del tiempo para el conjunto de vértices en una red de centros
urbanos.

% Se calcula el vector de las tasas de cambio de la población de
humanos susceptibles en todos los vértices a
% partir de las variables vectoriales "vector población total de
humanos" (vectorN), "vector población susceptible de humanos"
(vectorS), "vector población infectada de humanos" (vectorMi),
% el parámetro "tasa de contagio vector->humano" (beta), y la
variable
% matricial "flujos de humanos entre centros vecinos"
(MatrizFlujoH).

%  $dS_j/dt = -\beta \cdot M_{ij} \cdot S_j + \sum(\alpha \cdot s) - s_j \cdot \sum(\alpha)$  (Ecuación para la un
único
% vértice).

F = -beta*vectorMi.*vectorS + MatrizFlujoH*(vectorS./vectorN) -
(vectorS./vectorN).*(MatrizFlujoH*ones(size(MatrizFlujoH,1),1));
end
```

## H) Función plot\_RRU

```
function [ RED ] = plot_RRU( A , n , m )
% plot_red genera una representación gráfica de una red rectangular
uniforme (RRU)
% plot_red es una función que genera una representación gráfica de
una RRU con matriz de adyacencia A, n columnas y m filas de vértices.
% para graficar el grafo hay que darle coordenadas
v = n*m;
V = [[1:v]' kron(ones(n,1), [1:m]') kron([1:n]', ones(m,1))];
% C =;
% F =;
RED = figure();
plot(V(:,2), V(:,3), 'bo')
axis([0 m+1 0 n+1])
hold on
Y = [];
G = triu(A);
for i = 1:size(G,1)
for j = 1:size(G,1)
if G(i,j) == 1
Y = [V(i,2:3);
V(j,2:3)];
plot(Y(:,1), Y(:,2), '-b')
hold on
end
end
end
end
```