

Tesis de Maestría Biología
Subárea Biofísica
PEDECIBA

**Estudio de la propagación de
enfermedades transmisibles por un
vector en modelos de redes
complejas multicapa**

Lic. Luis Claro

Orientador: Andrés Pomi

Tribunal: Ana Inés Borthagaray, Santiago Mirazo, Álvaro Cabana

27 de agosto de 2024

Resumen

La dispersión espacial de enfermedades infecciosas es menos entendida y bastante menos estudiada que su desarrollo únicamente temporal. Esto se debe a que en general, este tipo de abordaje resulta mucho más complicado de tratar y de analizar para obtener conclusiones generales. La utilidad y necesidad de modelos que aborden la complejidad de la propagación espacio-temporal de enfermedades infecciosas, entre otros procesos sociales, es clara.

La dispersión de una enfermedad en el espacio, así como su propagación en el tiempo son temas de considerable importancia práctica.

La utilidad de las redes complejas para estudiar la forma en la que se propagan las enfermedades infecciosas ha sido evidenciada en múltiples trabajos, ya sea por su capacidad para representar patrones complejos de interacción entre individuos o para representar la heterogeneidad en la distribución de los individuos en el espacio que habitan.

Actualmente, ciertas enfermedades transmitidas por vectores atraen atención regional y continental, como lo son el dengue, Chikunguña o la fiebre del Zika.

Los vectores de transmisión son organismos que pueden transmitir la enfermedad infecciosa entre humanos. Muchos vectores son insectos hematófagos que adquieren y transmiten los microorganismos responsables de producir la enfermedad al alimentarse de humanos infectados y sanos.

En este trabajo desarrollamos un modelo de transmisión epidémica mediada por un vector, como un sistema dinámico embebido en una red bicapa, en la que los vértices de la red representan centros poblados ubicados sobre el plano, en los que coexisten poblaciones de humano y vector homogéneamente mezcladas, representando así la heterogeneidad espacial de la distribución humana. En este modelo metapoblacional, los humanos puedan estar en los compartimentos epidemiológicos susceptibles, infecciosos o recuperados, mientras que el vector solamente puede ser susceptible o infeccioso. Esto determina que se trate de un modelo compartimental tipo SIR (susceptibles, infectados y recuperados) para el humano y tipo SI (susceptibles e infectados) para el vector. La interacción infectiva entre el humano y vector es la única forma de contagio considerada.

La representación de los centros poblados como los vértices de una red permite el intercambio de individuos entre poblaciones vecinas, concediendo a la enfermedad infecciosa la capacidad de dispersión espacial. Por otro lado, la estructura bicapa nos facilita modelar de manera diferente la capacidad de dispersión de ambas especies: dado que el vector solamente es capaz de desplazamientos de corta distancia, la estructura de su capa correspondiente es un grafo regular con aristas locales; en tanto, los humanos presentan una estructura de intercambios más compleja, siendo posibles,

además de las aristas locales, aristas de largo alcance y la presencia de centros poblados con jerarquía sobre los demás, de forma que su vecindad abarca una gran fracción de los vértices totales de su capa.

A través de simulaciones computacionales del curso temporal del sistema, realizamos experimentos buscando comprender cómo las características locales y el régimen de movilidad general afectan a la vez, la dinámica local (en cada vértice) y global (en la red completa) de un brote infeccioso.

A partir de los resultados obtenidos para la tesis de grado, realizados sobre redes bicapa en las que la capa del humano presenta una estructura regular con algunas aristas de largo alcance, decidimos poner a prueba el efecto de estas en la dinámica local de los vértices conectados por ellas. Similarmente a los resultados previos, las aristas de largo alcance no generan un cambio medible en la dinámica local de los vértices conectados por estas.

Sobre redes construidas de forma que la capa correspondiente al humano presente una jerarquía de centros poblados según su grado, realizamos una variedad de experimentos agrupados en dos enfoques principales:

- 1- Enfoque local: analizamos cómo la movilidad general en la red y el tamaño poblacional afectan el número máximo de infectados que experimenta cada centro poblado de la red, el momento en que se alcanza y el número final de individuos que atraviesan la enfermedad. Observamos que, en muchos aspectos, la movilidad humana domina la dinámica de la red. Además, la alta movilidad actúa acoplando la evolución de los centros poblados, mientras que cuando la movilidad es muy baja en ambas capas, la dinámica local obtenida es muy similar a la dinámica en aislamiento. Así, resultó entonces que la movilidad desplaza el comportamiento local separándolo de lo esperado en aislamiento, y también, este desplazamiento es diferente para los centros poblados según su tamaño poblacional.
- 2- Enfoque global: estudiamos la manera en que la movilidad afecta el número máximo de infectados, el momento en el que este se alcanza y cuál es el número final de individuos que han atravesado la enfermedad cuando esta cesa. Nuevamente, el efecto de la movilidad de cada especie es asimétrico, puesto que, en muchos aspectos, la movilidad humana domina la dinámica del sistema, sobre la movilidad del vector. Los resultados obtenidos muestran que, a mayor movilidad general, mayor será el número máximo de infectados del sistema, más temprano se llegará a él y más individuos serán alcanzados por el brote epidémico. Además, la diferencia en la dinámica de los vértices que constituyen la red, dota al sistema de comportamiento complejo, cuyo análisis puede explicar algunos de los resultados globales obtenidos.

Los resultados obtenidos, tanto locales como globales, coinciden cualitativamente con aquellos obtenidos para la tesis de grado, de forma que la inclusión de la estructura

jerárquica a la capa del humano solamente genera cambios cuantitativos sutiles en la dinámica general de la red.

El comportamiento diferencial del sistema en los diferentes regímenes de movilidad, y el contraste local entre los distintos centros poblados, devuelven ciertos fenómenos realistas, como el hecho de que dos poblaciones de la red, pueden percibir de forma muy diferente (atenuado o amplificado), el mismo brote epidémico que se dispersa por todo el sistema.

La incidencia asimétrica de la movilidad humana y la movilidad del vector en la dinámica de la red requiere de un análisis más detallado, pero es claro que captura ciertas características conocidas de la capacidad de dispersión del humano frente a otras especies.

Además, el sistema no muestra la presencia de un umbral espacial que determine la imposibilidad de que un brote epidémico alcance a un gran número de los centros poblados de la red. Esto se debe al carácter continuo del modelo, de forma que cualquier cantidad de individuos infectados (incluso menos que uno), puede desencadenar un brote epidémico al llegar a un centro poblado (siempre que este esté en condiciones de desarrollar un brote epidémico localmente).

Un modelo general como el que aquí presentamos, ofrece la oportunidad de ajustarlo a casos particulares de forma de modelar, según la necesidad, sistemas reales de interacción entre humano y vector de transmisión. También, este tipo de modelo brinda una oportunidad de exploración de medidas dirigidas a la mitigación y control de un brote epidémico. Los resultados obtenidos sobre el rol general que cumple el centro poblado más conectado de la red, en la dinámica global, sugiere que las medidas enfocadas en la reducción focalizada de la movilidad humana difícilmente puedan mitigar el desarrollo de un brote epidémico si no son de gran magnitud.

Por otro lado, medidas orientadas a la reducción local de la población de vector, por debajo del umbral epidémico local, podrían resultar de alta incidencia en la dinámica global de la red.

Agradecimientos

Agradezco a la Comisión Académica de Posgrado por su crucial apoyo económico, que hizo posible mi dedicación al trabajo en esta tesis. A Andrés Pomi, mi tutor, por su guía académica, su apoyo moral, y por su absoluta disposición para el trabajo, discusión y revisión en cada una de las etapas de este proyecto. A los miembros del tribunal, Ana Borthagaray, Santiago Mirazo y Álvaro Cabana, que con gran calidad humana aportaron sus valiosas contribuciones. A mis compañeros de la Sección Biofísica y Biología de Sistemas, por su colaboración y compañerismo durante todo el proceso.

Agradezco profundamente a mi familia, por su incondicional sostén y confianza, pilares fundamentales en este camino. Y a Tefa, por su amor y apoyo, que fueron paz y abrigo cuando las fuerzas escaseaban.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1- Epidemiología matemática	1
1.1.1- Desarrollo de modelos para enfermedades transmitidas por vector	3
1.1.2- Emergencia epidemiológica en el contexto actual	4
1.2- Modelos epidemiológicos en redes complejas.....	5
1.3- Objetivos de este trabajo	7
1.4- Hipótesis y predicciones	7
2. Desarrollo del modelo.....	9
2.1- Representación de los procesos biológicos relevantes.....	9
2.2- Representación del espacio.....	11
2.2.1- Red regular para el vector	11
2.2.2- Red para el humano	11
2.2.2.1- Red con conexiones de largo alcance.....	13
2.2.2.2- Red con jerarquía entre los centros poblados.....	13
2.2.3 Estructura bicapa de la red.....	17
2.3- Asignación del tamaño de las poblaciones de humano y vector en cada centro poblado.....	17
2.3.1- Modelo con la red con conexiones de largo alcance para el humano.....	18
2.3.2- Modelo con la red jerárquica para la capa del humano.....	19
2.4- Flujo de individuos entre centros poblados vecinos.....	20
2.5- Umbral epidémico para el modelo sin espacialidad.....	24
3. Resultados.....	28
3.1- Red regular para el humano con conexiones de largo alcance: efecto local de las conexiones de largo alcance	30
3.2- Red jerárquica para la capa del humano	31
3.2.1- Estudio de las características locales del brote epidémico.....	31

3.2.1.1- Intensidad local del brote epidémico: emergencia máxima en cada vértice (I_{max} e i_{max})	31
3.2.1.2 Escala temporal del brote epidémico: momento de máximo número de infectados ($T_{I_{max}}$)	35
3.2.1.3- Estudio del mecanismo de acción de la movilidad sobre I_{max} local.	37
3.2.1.4- Alcance local del brote epidémico: el número final de recuperados.	45
3.2.1.5- Incidencia del centro más poblado en la dinámica local de la red.	47
3.2.2- Estudio de las características globales del brote epidémico.	51
3.2.2.1- Intensidad global del brote epidémico y escala temporal	51
3.2.2.2- Efecto de la dinámica local en el I_{max} global, en el régimen de baja movilidad	57
3.2.2.3- Efecto de la movilidad en el alcance global del brote epidémico.	59
4. Discusión y perspectivas.	62
4.1- Efecto de la introducción de heterogeneidad espacial.	62
4.2- Umbral de dispersión espacial.	63
4.3- Distintas escalas de la movilidad en la dinámica general del sistema.	64
4.4- Perspectivas de manejo y control.	66
5. Anexos.	68
5.1- Generación de redes Small-World a partir de un retículo rectangular uniforme.	68
5.2- Distribución de probabilidad del grado del vértice de mayor grado	69
5.3- Método de Runge-Kutta optimizado	72
5.3.1- Método Runge-Kutta de cuarto orden para un sistema de ecuaciones.	73
5.3.2- Codificación de los parámetros y variables del sistema.	74
5.3.3- Operaciones involucradas.	75
5.3.4- Forma matricial del sistema.	76

5.3.5- Aplicación del método de Runge-Kutta de cuarto orden al sistema	78
5.4- Código para simular el modelo con red jerárquica para el humano (MATLAB)	80
5.4.1- Código mínimo para obtener el curso temporal del sistema. . . .	80
5.4.2- Función para generar la matriz de adyacencia de una red regular (Ady_RRU)	85
5.4.3- Función para codificar vectorialmente dS/dt en cada vértice (dS_dt_vectorial)	86
5.4.4- Función para codificar vectorialmente dI/dt en cada vértice (dI_dt_vectorial)	86
5.4.5- Función para codificar vectorialmente dV_i/dt en cada vértice (dMi_dt_vectorial)	87
5.5- Principales resultados en la red con conexiones de largo alcance para el humano.	88
5.6- Estudio de I_{max} para el modelo SIR-SI (modelo elemental de dos especies sin espacialidad)	93
5.7- Estudio de la condición de homogeneidad de r_∞ local en toda la red. . . .	96
6. Referencias	99

1. Introducción

1.1- Epidemiología matemática

Las enfermedades infecciosas han tenido históricamente un gran efecto negativo sobre las poblaciones humanas. Por esta razón, conocerlas, controlarlas y revertir sus efectos, ha sido el trabajo de numerosos investigadores a lo largo de la historia. A su vez, aunque el contagio de una enfermedad y la recuperación son procesos de escala individual, su replicación en una población, complejiza el fenómeno en varias escalas, hecho que ha 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 hacia atrás en el tiempo, hasta el siglo XVII (Graunt, 1662). Sin embargo, en el siglo XX, el trabajo de Kermack y McKendrick (1927) representó un cambio profundo en la modelización de los procesos epidémicos. Reuniendo algunos de los principios fundamentales, en los que se basa su extendido uso posterior, Kermack y McKendrick propusieron un modelo donde una población cerrada de tamaño N , experimenta el arribo de una enfermedad infecciosa, representada por aquellos individuos de la población que portan el agente infeccioso y son capaces de transmitirlo, denominados infectados. Por otro lado, los individuos sanos capaces de ser contagiados son denominados susceptibles. Los investigadores se valieron de algunos aciertos de trabajos presentados pocos años antes: el proceso de infección requiere la interacción entre individuos infectados y susceptibles; este proceso puede ser modelado a partir de la ley de acción de masas, suponiendo que los individuos están homogéneamente mezclados; y que la infectividad de la enfermedad no necesita cambiar a lo largo de un brote epidémico para que el sistema muestre una fase de decrecimiento en el número de infectados (Hamer, 1906). En este modelo, los autores incorporan el estado inmunizado o recuperado, un nuevo estado posible para los individuos de la población y que no interactúa con los otros dos.

Kermack y 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.

El modelo de Kermack y 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. Entre los aspectos más relevantes que deben considerarse para construir un modelo matemático adecuado, aparece la forma general en la que ocurren los contagios y cómo este proceso depende del número de infectados. En este sentido, se distinguen típicamente dos tipos de

modelos epidemiológicos: los modelos dependientes de la densidad, y los modelos dependientes de la frecuencia. El modelo dependiente de la densidad supone que todos los miembros de una población existente en un área fija entran en contacto entre sí sin importar cuántos individuos estén presentes en la población. Por otro lado, se ha demostrado que, en la mayoría de las infecciones humanas, la cantidad de contagios que puede generar una persona están limitados, debido a que el número de personas con las que cada individuo está en contacto cada día es bastante constante en todo el mundo, independientemente de la densidad de población, lo que da lugar a los modelos dependientes de la frecuencia (Braselton y Bakach, 2015).

El estudio cuantitativo de las enfermedades infecciosas y su modelización sigue siendo relevante hoy día debido a los numerosos ejemplos de enfermedades transmisibles de gran incidencia actual (Paules y Fauci, 2017).

En Sudamérica en particular, un ejemplo actual y en desarrollo es el virus del Oeste del Nilo. Su aparición en el continente americano fue 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. A pesar de que actualmente se observan casos dispersos y esporádicos, y su mortalidad es baja, este virus es capaz de generar cuadros neuroinvasivos graves (Weatherhead et al., 2016). Por otro lado, aún no están disponibles medidas contra el virus del Oeste del Nilo como agentes antivirales o vacunas (Paules y Fauci, 2017). En el siglo XXI, su presencia en Sudamérica ha sido reportada, considerando sus múltiples hospederos posibles, en Argentina, Brasil, Colombia y Venezuela, y aunque su propagación no ha sido acompañada por alta mortalidad en ninguno de sus hospederos, existe preocupación acerca de la dispersión futura a más regiones del continente en el contexto de condiciones climáticas cambiantes (Lorenz et al., 2022).

También se puede considerar la situación del virus Chikunguña, un arbovirus que no era bien tenido en cuenta hasta que en 2013 arribó a las Américas. Entre 2013 y 2014, el virus Chikunguña 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 Chikunguña pueden incluir insuficiencia respiratoria, descompensación cardiovascular, hepatitis, insuficiencia renal aguda y manifestaciones neurológicas. Históricamente, se pensaba que la mortalidad relacionada con el virus Chikunguña 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 enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos, 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 alguno 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.

Particularmente, en 2013 hubo 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 morir (Ligon, 2005).

Uruguay tiene poblaciones establecidas del mosquito *Aedes aegypti* según la Organización Panamericana de la Salud, y en el primer semestre de 2024 experimentó la entrada de un flujo importante de individuos infectados provenientes del exterior del país, generando la aparición de casos autóctonos y dando lugar a un brote epidémico de esta enfermedad según los datos publicados por el Ministerio de Salud Pública.

1.1.1- Desarrollo de modelos para enfermedades transmitidas por vector

El desarrollo de modelos enfocados en la dinámica específica de enfermedades de transmisión indirecta, es decir, mediada por la interacción con otras especies (Anderson y May, 1991), se remonta a principios del siglo XX. Es el caso del modelo para la malaria desarrollado por Ronald Ross (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 es un sistema dinámico constituido por ecuaciones diferenciales que involucran la fracción de humanos infecciosos, y la fracción de mosquitos hembras infecciosos.

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 los humanos infectados 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 de Ross-Macdonald, 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, que lleva a la desaparición de la enfermedad (Anderson y May, 1992).

1.1.2- Emergencia epidemiológica en el contexto actual

El cambio global, entendido como el conjunto de cambios de gran escala que experimenta la biósfera y la sociedad humana, ha modificado la dinámica de numerosas enfermedades infecciosas. El reflejo local de estos cambios, pueden facilitar el arribo y establecimiento de enfermedades infecciosas a áreas geográficas que anteriormente les eran ajenas (Lorenz et al., 2022). A su vez, ciertos fenómenos sociales, como los viajes internacionales, el desplazamiento de las poblaciones humanas desde las zonas rurales a las ciudades, la urbanización, la fragmentación ambiental y los cambios en el manejo del suelo, entre otros, han alterado la probabilidad de brotes epidémicos y la velocidad de transmisión de ciertas enfermedades infecciosas (Wu, 2014). La incertidumbre frente a la forma en la que los sistemas socioecológicos responderán a los cambios en las condiciones generales, requiere el desarrollo de abordajes potentes, capaces de abarcar tal complejidad.

Los cambios locales y regionales pueden alterar también la dinámica y la capacidad de persistencias de enfermedades infecciosas en los casos en que estas dependen tanto de las características de transmisión de la enfermedad infecciosa como de los patrones de mezcla entre huéspedes, a menudo afectados por la heterogeneidad espacial. La heterogeneidad espacial se puede representar utilizando un marco de metapoblación, en el que cualquier individuo tiene más probabilidades de contactar a otros individuos dentro de la misma subpoblación definida espacialmente (parcialidad) que a los de fuera (Hagennars et al., 2004).

Existen modelos que tratan con metapoblaciones constituidas por parches o centros de alta densidad poblacional distribuidos sobre el territorio, como la forma de modelar la heterogeneidad espacial. Entre estos parches existe un intercambio de individuos, por lo que la dinámica de una epidemia está influenciada por los flujos entre parches (Pastor-Satorras et al., 2015; Grenfell y Harwood, 1997).

A cada parche o centro poblado se le asignan atributos, como un tamaño poblacional particular, usualmente constante. La población de cada centro poblado está particionada en diferentes grupos: susceptibles, infectados, removidos, y cualquier otro compartimiento que sea necesario en cada caso.

A los fenómenos de contagio y recuperación ya comentados, se les agrega la migración entre centros vecinos.

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 y Rvachev (1967), y luego fue numerosas veces reutilizado y readaptado en la URSS para analizar la dispersión de la influenza.

1.2- Modelos epidemiológicos en redes complejas

La utilidad de las redes complejas para abordar la dinámica de la propagación y dispersión de ciertas enfermedades infecciosas, fue clara desde el momento mismo en que Watts y Strogatz publicaron su artículo fundacional de 1998 sobre las redes “small-world” (Watts y Strogatz, 1998). En ese trabajo, los investigadores, además de presentar su algoritmo de reconexión para generar redes de mundo pequeño, realizaron sobre ellas, experimentos de propagación de enfermedades infecciosas, denunciando rápidamente el valor de estos abordajes en el área de la epidemiología.

Consideraron una red de individuos susceptibles, en la que las aristas representan las interacciones posibles entre los individuos que constituyen la población. Introdujeron un individuo enfermo en la red, capaz de contagiar a un vecino sano con una cierta probabilidad. 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. A partir de sus resultados, propusieron que las enfermedades infecciosas se propagan más fácil y rápidamente en redes “small-world” que en grafos regulares.

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) analizaron 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).

Un resultado extremadamente interesante fue el que encontraron Pastor-Satorras y Vespignani (2001). Ellos desarrollaron un modelo estocástico a tiempo discreto sobre redes de tipo “scale-free”, como las propuestas por Barabasi y Albert en su trabajo de 1999. A partir de 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 era una novedad y podía 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. Aunque matemáticamente convincente, pronto se reconoció que el argumento de la inexistencia de un umbral epidémico no era realista en las redes del mundo real (May y Lloyd, 2001; Pastor-Satorras y Vespignani, 2002).

A propósito de los resultados de Pastor-Satorras y Vespignani, Zhang y Fu (2009) trabajaron sobre la infectividad logrando devolverle al sistema, en ciertas circunstancias, 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.

La evolución de la investigación en redes complejas como objeto de estudio y herramienta, llevó al desarrollo de las redes multicapa. Las redes multicapa están formadas por dos o más capas, donde cada una de ellas presenta estructura de red, de forma que cada una de estas puede representar distintos tipos de interacciones, diferentes grupos de individuos, diferentes momentos en el tiempo u otras situaciones (Kivelä, 2014, Buono et al., 2014).

La dependencia entre capas determina que los procesos intrínsecos a una capa, afecten directa o indirectamente a los procesos en otra capa. Esta vinculación entre capas afecta también la dinámica de los procesos. Por ejemplo, el estudio de ciertos procesos de extinción en metacomunidades de polinizadores y consumidores de hojas, vinculados por obtener alimento de las mismas plantas, muestra que el enfoque multicapa predice una pérdida de diversidad más lenta que la observada con un enfoque monocapa (Pilosof et al., 2015; Pocock et al., 2012).

En una red multicapa, cada capa corresponde a un cierto aspecto de interés que define los vínculos en su interior, los vértices de la red son representados en cada capa y un conjunto particular de aristas por capa, unen a los vértices dependiendo del criterio que define la capa, estableciendo una topología independiente entre capas. Además, deben existir aristas que unan los vértices entre capas, estableciendo así el vínculo entre las redes que constituyen cada capa (Pilosof et al., 2017b).

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 (Pilosof et al., 2017b).

Redes multicapa donde cada capa está definida por la identidad de sus integrantes son utilizadas por ejemplo por Pilosof et al. (2017a), 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 enfermedad infecciosa. 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 la magnitud 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.

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., 2017b).

1.3- Objetivos de este trabajo

Tenemos como objetivo general desarrollar un modelo metapoblacional con distribución en el territorio, para el estudio de la propagación espacial de una enfermedad humana transmitida por vector, constituido por una red bicapa de vértices, donde una de las capas representa las poblaciones de vector y los intercambios entre ellas, mientras que la otra, representa las poblaciones humanas y sus intercambios de individuos.

Además, pretendemos que este modelo, adecuadamente parametrizado, sea una plataforma de experimentación versátil, que pueda ser utilizada para analizar y responder preguntas en el estudio de la propagación de enfermedades reales transmisibles por vector.

Es nuestro objetivo específico evaluar de qué forma la movilidad general de los individuos de ambas especies y la estructura de intercambios entre poblaciones afecta a la dinámica de un brote epidémico, tanto a escala global como a escala local. También, queremos establecer el vínculo entre las observaciones realizadas a escala local, y aquellas realizadas a escala global.

1.4- Hipótesis y predicciones

Acerca de la movilidad de los organismos, consideramos que esta incide en su capacidad de encontrar a otros individuos. Por ello, creemos que cuanto mayor sea la movilidad, se observará una mayor contagiosidad de la enfermedad, por lo que esperaríamos que la enfermedad alcanzara rápidamente a un gran número de individuos.

Por otro lado, creemos que cuanto mayor sea la movilidad de los organismos, las poblaciones distantes en el espacio experimentarán un brote epidémico con poco desfase y con escalas temporales similares, siendo posible que evolucionen de forma casi concertada.

En las siguientes secciones, presentamos las características específicas del modelo implementado (Sección 2), mostramos los resultados de múltiples experimentos realizados para evaluar los efectos locales y globales del desarrollo de un brote epidémico (Sección 3), y discutimos los resultados obtenidos y las perspectivas de desarrollo del trabajo (Sección 4). Añadimos varios anexos con información complementaria sobre los procedimientos implementados y los resultados obtenidos en la Sección 5.

2. Desarrollo del modelo

2.1- Representación de los procesos biológicos relevantes

En este modelo compartimental, consideramos la coexistencia de humanos con una segunda especie animal, que oficia de vector de transmisión de la enfermedad infecciosa. Las poblaciones coexistentes de ambas especies se distribuyen en regiones discretas del espacio donde ocurren los procesos biológicos relevantes, y entre las cuales es posible el intercambio de individuos de ambas especies, lo que constituye un flujo bidireccional de individuos.

La interacción infectiva entre el humano y vector es necesaria para la dispersión de la enfermedad infecciosa, puesto que no son considerados posibles los contagios entre individuos de la misma especie. De esta forma, la interacción entre humanos sanos y vectores infecciosos genera nuevos humanos infecciosos, mientras que la interacción entre humanos infecciosos y vectores sanos genera contagios en la población de estos últimos. Las tasas correspondientes a tales procesos de contagio son caracterizadas por parámetros diferentes β y γ , respectivamente. Otras interacciones son consideradas epidemiológicamente neutras.

Por otro lado, los humanos infecciosos son capaces de recuperarse, de forma que el modelo incluirá también el proceso de recuperación de tales individuos, adquiriendo la condición de recuperados (individuos sanos que habiendo atravesado la enfermedad no pueden ser contagiados nuevamente). La tasa de recuperación es caracterizada por el parámetro ρ . En cambio, los individuos infecciosos de la especie vector son considerados incapaces de recuperarse (en muchos casos, estas enfermedades no afectan a la especie vector, de forma que ser infecciosos no modifica su salud general).

Así, los humanos puedan estar en los compartimentos susceptibles, infecciosos o recuperados, mientras que el vector solamente puede ser susceptible o infeccioso, esto determina que se trate de un modelo compartimental tipo SIR (susceptibles, infectados¹ y recuperados) para el humano y tipo SI (susceptibles e infectados) para el vector (Brauer, 2017).

En muchos casos, los procesos poblacionales en humanos ocurren en una escala de tiempo mayor a la que implica el desarrollo de un brote epidémico, de forma que procesos como nacimientos y muertes pueden ser omitidos, como es el caso de este modelo, sin pérdida de realismo.

Un esquema de los compartimentos y los procesos considerados en humanos se presenta en la figura 2.1a.

¹ En este texto, infeccioso e infectado son usados como sinónimos por comodidad, aunque estrictamente, el término infectado refiere al individuo que adquiere una enfermedad transmisible, con o sin capacidad de transmitirla, mientras que infeccioso es el individuo que es capaz de transmitir la enfermedad.

En cambio, el ciclo de vida de los vectores de transmisión suele tener una duración comparable a la de un potencial brote epidémico, por lo que en este modelo consideramos los nacimientos y muertes en estas poblaciones. La modelización de estos procesos se establece bajo suposición de estado estacionario del tamaño de la población de vector, de forma que la tasa de nacimiento y muerte serán iguales en todo momento, caracterizadas por el parámetro μ . Individuos sanos e infecciosos de la población de vector mueren con la misma tasa intrínseca. Ambos compartimentos también dejan descendencia de forma proporcional a su número, pero los individuos nuevos se integran al compartimento de los susceptibles, puesto que, aunque está documentada, la transmisión vertical de las enfermedades que inspiran este modelo es sumamente infrecuente y su importancia epidemiológica está todavía en discusión (Gutiérrez-Bugallo, 2017). Puede verse un esquema de los procesos considerados en la población del vector en la figura 2.1b.

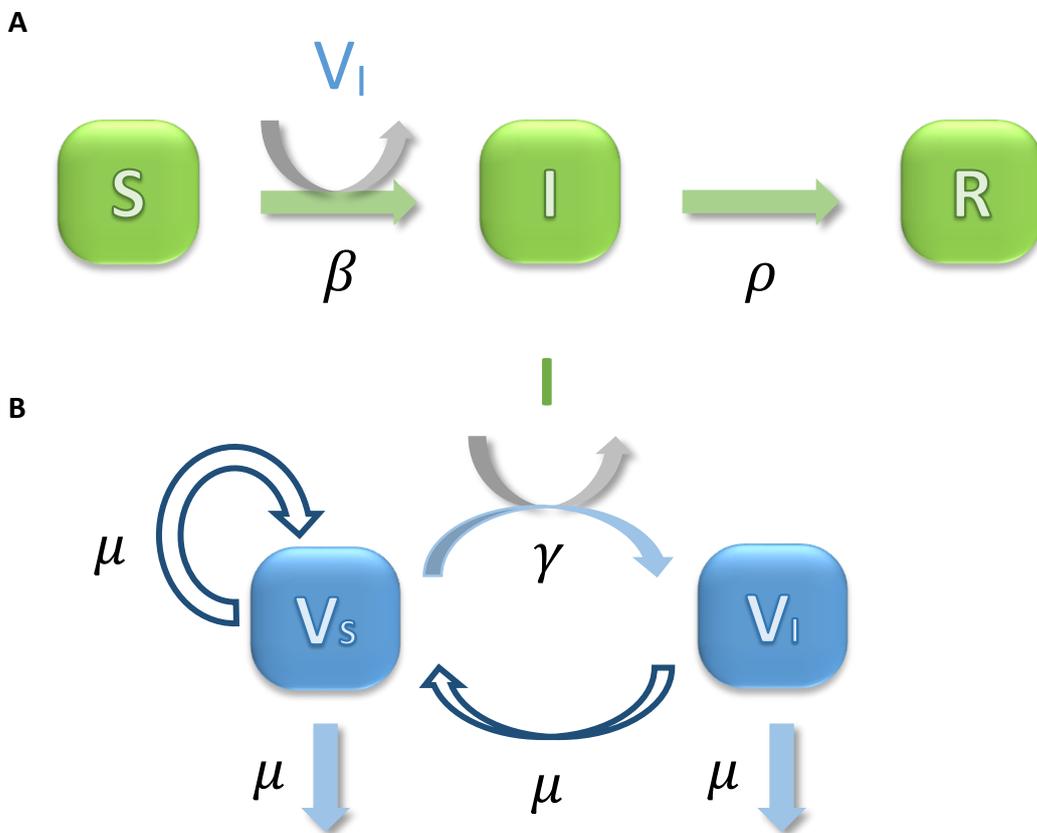


Figura 2.1- Esquema de transiciones e interacciones para cada especie, consideradas para el modelo. **A)** Esquema compartimental para el humano, se representa la infección mediada por el vector infectado, y la recuperación. **B)** Esquema compartimental para el vector, se representa la infección mediada por el humano infectado, y los procesos de muerte (flechas llenas) y nacimiento (flechas vacías).

Como ya se adelantó, las poblaciones de humano y vector de transmisión coexisten en numerosos centros poblados discretos. Estos centros poblados constituyen una red bicapa (una capa para cada especie). La vecindad de cada centro poblado (vértices de la red) no es necesariamente igual en cada capa, debido a que la estructura de la red es diferente para cada especie (esto se desarrolla en la siguiente subsección). Debido a que es objetivo de este trabajo evaluar el efecto del desplazamiento de individuos en la

dispersión de una enfermedad infecciosa, establecimos un intercambio de individuos de una especie entre cada par de vértices vecinos en la capa correspondiente. Así, el intercambio entre los vértices i y j se establece a partir de un flujo de individuos que parten del vértice i y llegan al vértice j , y de un flujo en sentido contrario a este, pero de igual magnitud. Considerando ambos flujos, se tiene que el flujo neto de individuos entre vértices es nulo, de manera que el desplazamiento de individuos no cambia el tamaño poblacional de ningún vértice, cumpliéndose así la condición de estado estacionario para cada uno de ellos.

2.2- Representación del espacio

Dado que se trata de dos especies animales que, por su desigual capacidad de dispersión, perciben el espacio de forma distinta, este es representado por una red bicapa de vértices distribuidos en el plano, en la que cada capa corresponde a una de las especies involucradas. Tal construcción de la red permite modelar de forma distinta la vecindad entre los centros poblados (vértices de la red) para cada especie.

Tomamos vértices ordenados sobre el plano de forma regular en un rectángulo formado por n filas y m columnas de vértices, de forma que en total hay $w = n \times m$ vértices en la red. En general, trabajamos con $n = m$.

2.2.1- Red regular para el vector

La capa utilizada para modelar la dispersión del vector se construye asumiendo 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 se establece en el modelo que el vector solamente puede moverse de un vértice a otro que esté suficientemente cerca, determinando así que las conexiones sean solamente locales: cada vértice se conecta con una arista a algunos de los vecinos que están a menor distancia euclídea. Aquellos vértices ubicados en las esquinas del rectángulo de vértices, tienen aristas con los tres vértices más cercanos. Los vértices ubicados en un lado del rectángulo tienen aristas con los cinco vértices más cercanos. Finalmente, los vértices que no están en el perímetro del rectángulo, tienen aristas con los 8 vértices más cercanos. Esto puede verse con más claridad en la figura 2.2a.

Esta forma de conexión entre los vértices de la capa correspondiente al vector da lugar a la topología general de la capa. Tal estructura de conexión y arreglo de los vértices se conoce como el 'grafo del Rey', puesto que representa los movimientos posibles de la pieza Rey en el ajedrez.

Este arreglo poco realista, es introducido como una aproximación general, sobre la cual hacer desarrollos más apropiados posteriormente.

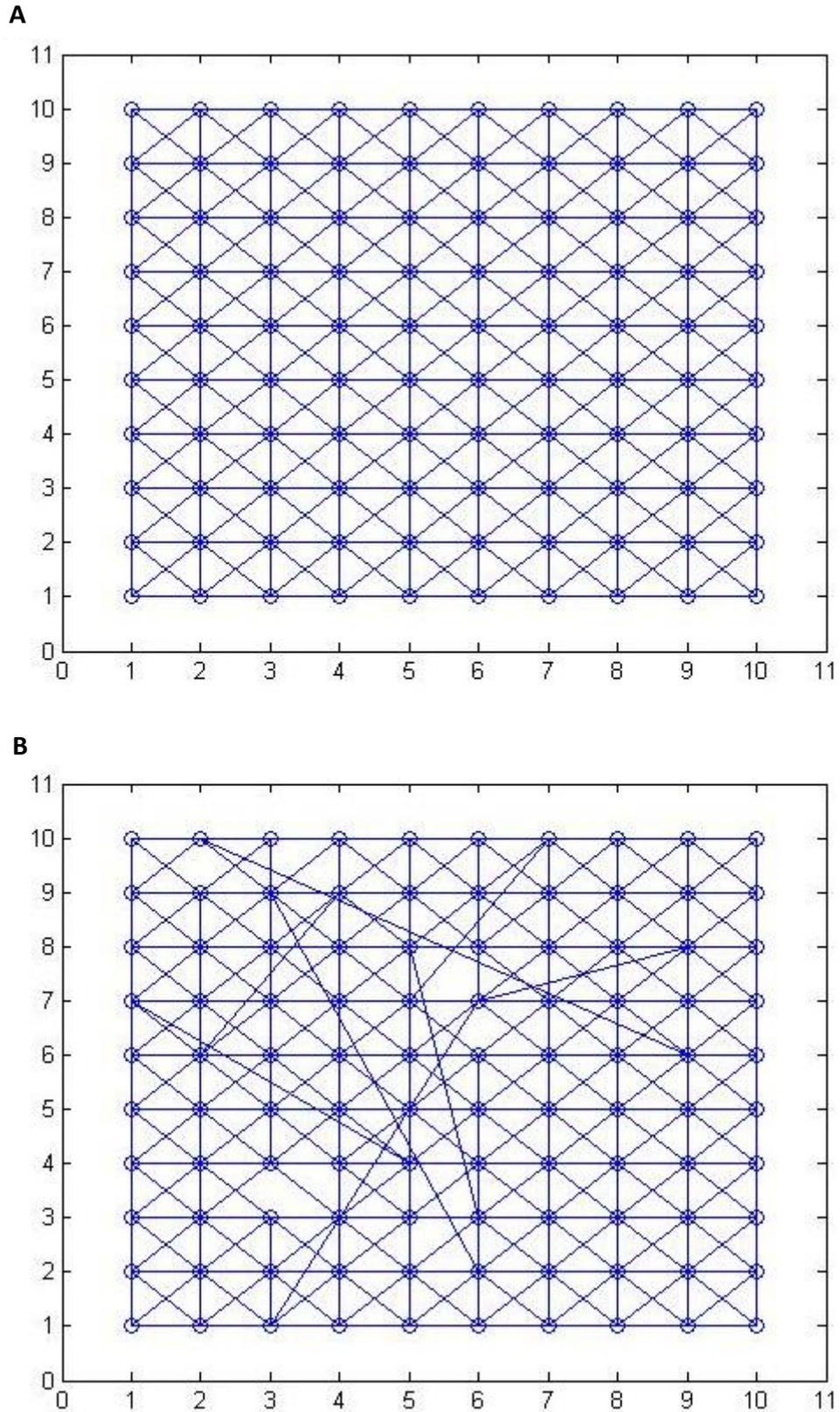


Figura 2.2- Estructura de las capas que forman la red del modelo. (O) Vértices, (–) aristas. **A)** Red regular con conexiones locales para el vector de transmisión, **B)** Red con reconexiones para el humano (algoritmo de reconexiones de Watts-Strogatz, 1998). Nótese que en general los vértices mantienen una gran conectividad local. En este caso $p = 0,01$, $w = 100$ vértices.

2.2.2- Red para el humano

La capa correspondiente al humano incluye algunas características propias, que se introducen para modelar la complejidad de la movilidad humana. Así, surgen dos escenarios distintos en los que realizamos experimentos y análisis independientes:

- 1- Conexiones de largo alcance en la capa del humano
- 2- Jerarquía entre vértices para la capa del humano

2.2.2.1- Red con conexiones de largo alcance

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 considerarse como la suma de desplazamientos más cortos. Por tanto, son necesarias aristas nuevas en la 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 generan reconexiones implementando el algoritmo que Watts y Strogatz utilizaron para conseguir redes small-world en su trabajo de 1998, con una probabilidad de recableado $p = 0,01$. La elección de este valor de p se explica en la subsección 5.1. Un ejemplo de la topología lograda por este procedimiento se muestra en la figura 2.2b.

2.2.2.2- Red con jerarquía entre los centros poblados

Otras características de la movilidad humana entre centros poblados no son bien recogidas por la estructura regular con conexiones de largo alcance, puesto que cada vértice mantiene un grado muy similar al promedio, mientras que, en las redes reales de centros poblados, algunos de ellos concentran una porción significativa del flujo total de la red.

Para representar la presencia de centros con tales características, utilizamos un grafo jerárquico, construido según el algoritmo de Ravasz y Barabasi (2003). La utilización de un grafo jerárquico nos permite la existencia de unos pocos vértices de grado muy superior al promedio, de forma que estos están muy conectados, y por tanto directamente comunicados, con un gran número de vértices en la capa del humano.

El algoritmo de Ravasz-Barabasi para la generación de grafos jerárquicos es determinista e iterativo. Se inicia con un grafo de n vértices totalmente conectados. Usualmente n es pequeño. Uno de los vértices del grafo es definido arbitrariamente como el vértice central del mismo, siendo los demás, vértices exteriores. El vértice central está conectado a todos los vértices exteriores. El siguiente paso implica la generación de $n - 1$ grafos iguales al antes descrito. Este paso finaliza conectando los vértices exteriores de los grupos nuevos al vértice central del grupo original. Al finalizar el paso, el vértice central del grafo original mantiene su condición de vértice central en el nuevo grafo, y su grado pasó de $k = n - 1$ a $k = n(n - 1)$. Por otro lado, aquellos vértices exteriores que

recibieron aristas nuevas, son definidos como los vértices exteriores en el nuevo grafo. El resultado del primer paso es un grafo con n^2 vértices. El procedimiento se repite nuevamente, generando $n - 1$ grafos iguales al obtenido en el paso anterior, y generando aristas nuevas entre los vértices exteriores de los nuevos grafos con el vértice central del grafo obtenido en el paso anterior. El resultado de esto es un grafo de n^3 vértices, y un vértice central con grado $k = (n - 1)(n^2 - n + 1)$. Puede verse fácilmente que el j -ésimo paso resulta en un grafo con n^j vértices. Una representación de los pasos en la construcción del grafo jerárquico puede verse en la figura 2.3.

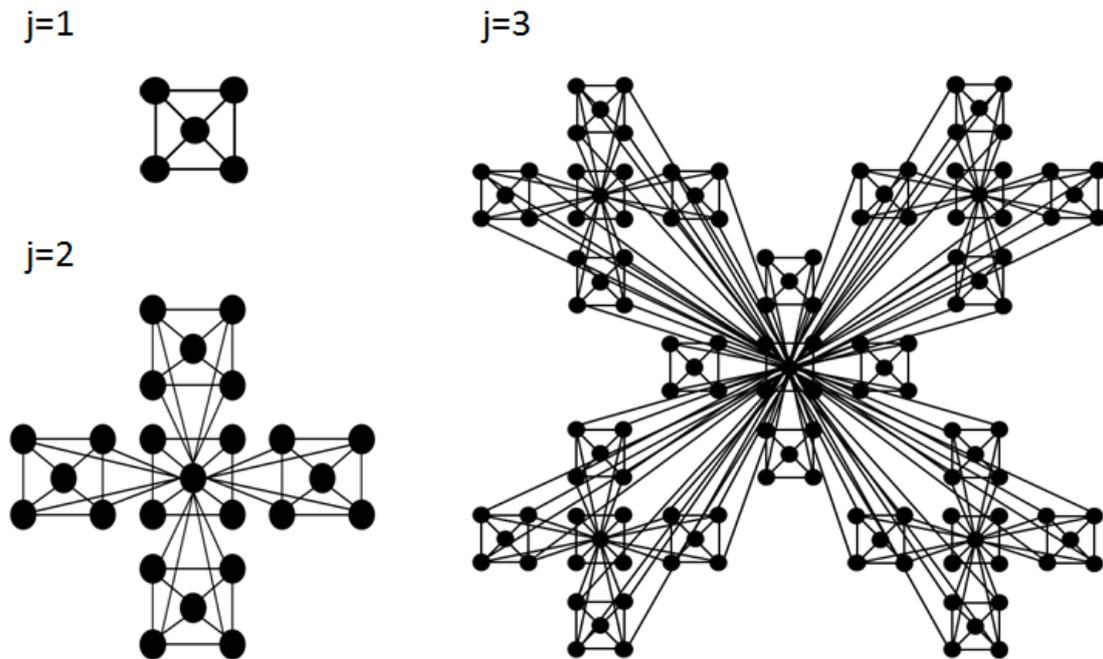


Figura 2.3- Resultado de cada paso en el algoritmo de Ravasz-Barabasi (2003) para la construcción de un grafo jerárquico. En este caso, $n = 5$ vértices (tamaño del grafo inicial), y se muestran $j = 3$ pasos del algoritmo.

El grafo jerárquico construido hasta aquí, carece de cualquier información sobre la posición de sus vértices en el plano. Para dotarlo de estructura local y espacialidad, realizamos dos pasos:

- 1- Obtenemos la unión entre el grafo jerárquico generado y un grafo de conexiones locales (grafo del rey).
- 2- Dado que el algoritmo de generación de un grafo jerárquico es determinista y el grafo de conexiones locales es regular localmente, procedemos al re Etiquetado aleatorio de los vértices del grafo jerárquico, de forma que se puedan obtener realizaciones sobre grafos con similares propiedades, pero distintos en su estructura específica.

Para este trabajo construimos el grafo jerárquico con $n = 5$ y se implementan 3 iteraciones del algoritmo, de forma que el grafo jerárquico obtenido tiene $5^3 = 125$ vértices. Por otro lado, el grafo de cada capa tiene forma rectangular de lados iguales. Así, se une el grafo jerárquico a un grafo regular de 12 columnas y 12 filas, por lo cual se tienen 144 vértices. Se tiene entonces, que 19 vértices del grafo final no reciben aristas

provenientes del grafo jerárquico durante la unión de grafos. Igualmente, el procedimiento de unión de grafos permite asegurar la existencia de vértices de alta conectividad. Un ejemplo de los grafos obtenidos con este procedimiento se muestra en la figura 2.4.

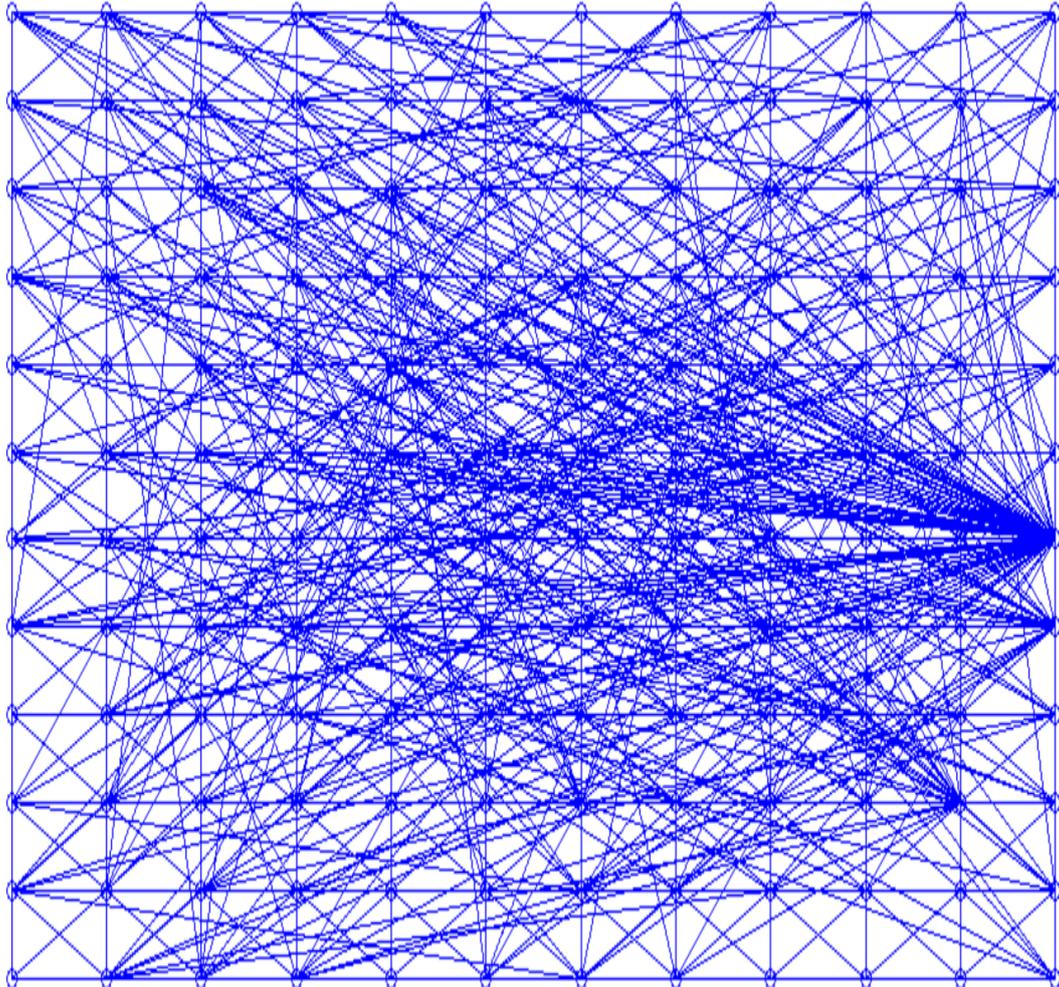


Figura 2.4- Realización del grafo con jerarquía entre los vértices donde se muestra la espacialidad de los vértices (la posición de los vértices en el diagrama es la posición relativa de estos en el plano). Se distingue el vértice principal asignado a la derecha del grafo.

Debido al reetiquetado y la unión de grafos, es posible que algunos vértices tengan un grado diferente en cada realización. Esto se explica debido a que un vértice de grado k en el grafo jerárquico, luego del reetiquetado aleatorio, será asignado con diferente probabilidad a un vértice con 3, 5 u 8 aristas del grafo regular, de forma que su grado después de la unión de grafos puede ser $k + 3$, $k + 5$ y $k + 8$. De igual forma, es posible, por el reetiquetado aleatorio, que dos vértices sean vecinos en ambos grafos, de manera que el resultado de la unión implica que el grado de estos vértices sea menor al esperado si las vecindades de cada vértice tuviesen intersección nula entre grafos. Por ejemplo, el vértice principal del grafo jerárquico (el de mayor grado), tiene $k = 84$ aristas, y luego de la unión con el grafo regular puede tener una vecindad de entre 84 y 92 vértices. Un

análisis de la distribución de probabilidad de grado del vértice principal se muestra en la subsección 5.2.

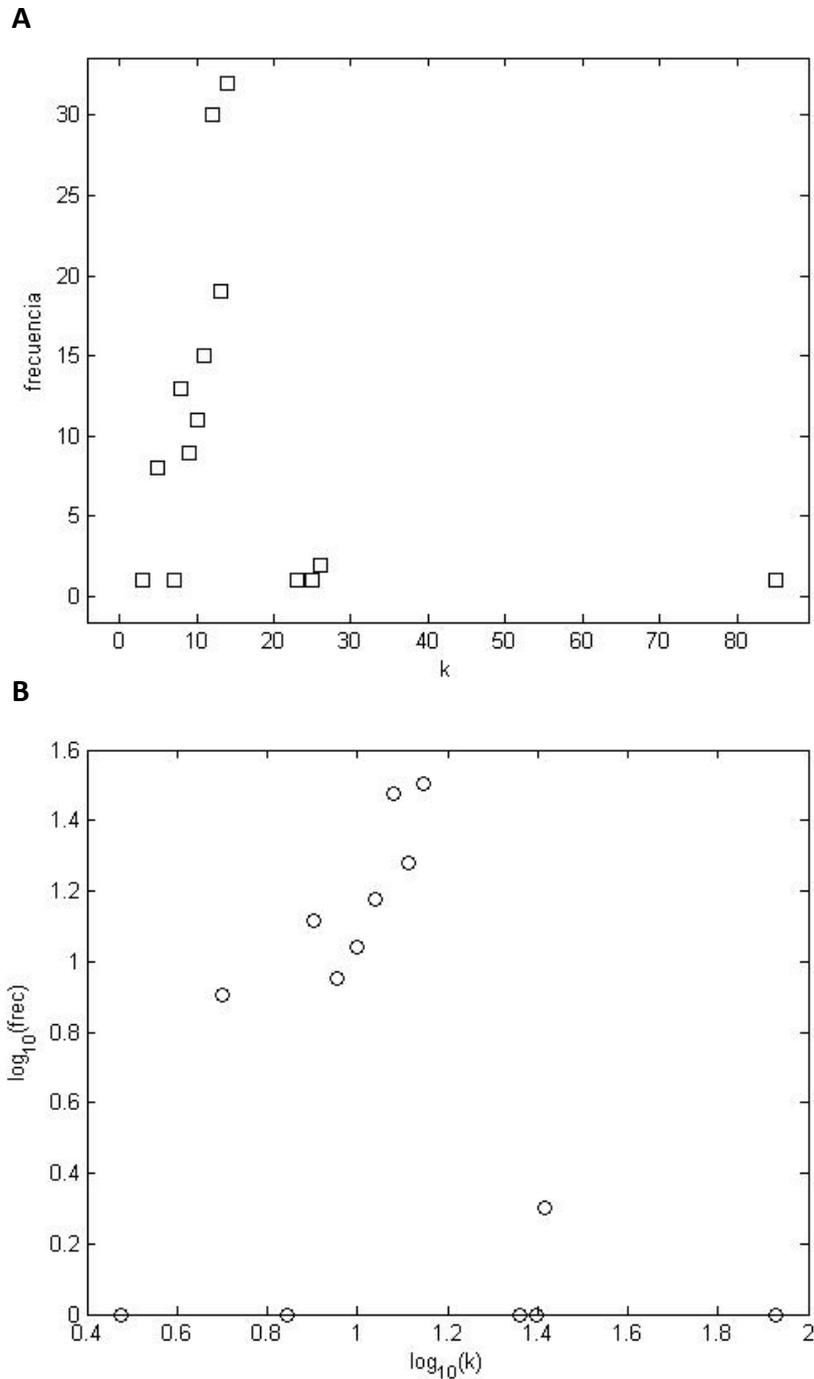


Figura 2.5- Distribución de grado para una realización del grafo con jerarquía entre vértices (capa correspondiente al humano), obtenido tras reetiquetado y unión, según el procedimiento indicado en el apartado 2.2.2.2. El número final de vértices es 144. **A)** Grafico directo de frecuencia en función del grado. **B)** Gráfico log-log de la frecuencia en función del grado de los vértices del grafo.

El grafo resultante del reetiquetado y la unión será diferente en cada realización, manteniendo propiedades generales. En todos los casos, el grafo obtenido presenta una

distribución en el grado de los vértices, mostrando unos pocos vértices de alto grado. La distribución obtenida difiere de la distribución de grados que sigue una ley de potencia, característica de los grafos jerárquicos de Ravasz y Barabasi, pero aún mantiene las características que nos interesan, como la presencia de vértices con mucho mayor grado que el promedio. La distribución de grados de un ejemplo de grafo obtenido con este procedimiento se muestra en la figura 2.5.

2.2.3 Estructura bicapa de la red

Una vez definida la estructura de conexiones de cada capa, como se indicó en las secciones 2.2.1 y 2.2.2, la bicapa se constituye permitiendo interactuar a cada población humana y de vector que habitan el mismo lugar. Un esquema de esta estructura se tiene en la figura 2.6, en la que la capa azul, correspondiente al vector, está constituida por las poblaciones de este (vértices) y los intercambios entre ellas (aristas intracapa). Análogamente, la capa verde representa a las poblaciones humanas y sus intercambios. Dado que, en nuestro modelo, cada población humana cohabita un centro poblado con una población de vector, son necesarias w aristas intercapa (aristas grises en la figura 2.6), que conecten cada población humana con aquella población de vector con la que cohabita, indicando las interacciones infectivas entre especies, como fueron descritas en la subsección 2.1.

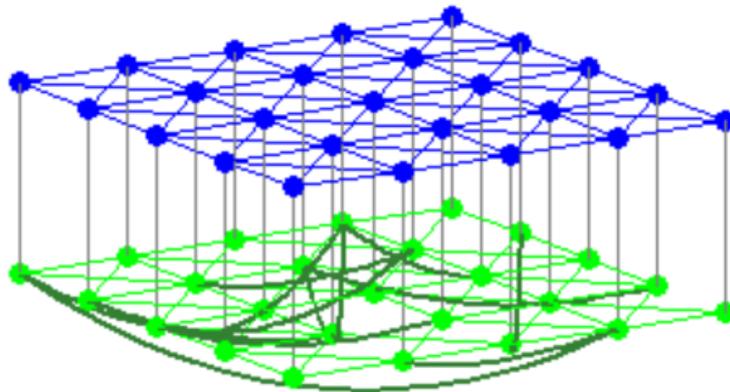


Figura 2.6- Esquema de la estructura de la red bicapa. En la capa superior (azul), se representan las poblaciones de vector y sus intercambios, mientras que en la capa inferior (verde), se representan las poblaciones humanas y sus intercambios. Las aristas intercapa (grises), representan la interacción infectiva entre las poblaciones de ambas especies.

2.3- Asignación del tamaño de las poblaciones de humano y vector en cada centro poblado

Los atributos que reciben los vértices de la red una vez esta se conforma, e.g. grado, no son suficientes para el estudio y la simulación del sistema dinámico que se presenta en este trabajo, de forma que es necesario dotar a los vértices de un tamaño poblacional específico en cada uno y para cada especie.

Denominamos N_i al número de humanos en el i -ésimo vértice de la red. De forma análoga, V_i es el número de individuos de la especie transmisora de la enfermedad. A escala local se cumple en todo momento que:

$$N_i = S_i + I_i + R_i \quad 2.1$$

$$V_i = V_{S_i} + V_{I_i} \quad 2.2$$

Y a escala global se cumple:

$$N_T = \sum_i N_i \quad 2.3$$

$$V_T = \sum_i V_i \quad 2.4$$

Donde N_T y V_T son el número de individuos totales de cada especie en la red (humanos y vector de transmisión, respectivamente).

2.3.1- Modelo con la red con conexiones de largo alcance para el humano

En la red obtenida a partir de reconexiones aleatorias en la capa del humano, los vértices son muy parecidos en sus atributos, esto es, ninguno se aleja demasiado del promedio, por lo que decidimos establecer aleatoriamente las poblaciones en los vértices de la red, sin ninguna distinción entre los mismos. Para ello, utilizamos una ley de Zipf para atribuir la población de humanos en cada vértice, que establece una relación de tipo potencia entre el número de individuos (N) y la probabilidad de que un centro poblado dado presente tal tamaño poblacional ($P(N)$):

$$P(N) = aN^{-b} \quad 2.5$$

Aquí a y b son números positivos. Aunque el signo negativo en el exponente implica que las ciudades muy pobladas son menos frecuentes que las menos pobladas, este tipo de distribución admite la existencia de ciudades con un gran número de pobladores.

Aunque la ley de Zipf para el número de habitantes de las ciudades no es universal, ha sido validada estadísticamente en numerosos casos. Las diferencias entre unos y otros casos parecen estar relacionadas fundamentalmente con el balance entra las fuerzas que

estructuran las poblaciones en los diferentes países, tales como gasto público y acceso a derechos civiles (Soo, 2005).

Esta distribución de tamaños poblacionales es de implementación sencilla e introduce heterogeneidad realista al modelo.

Después de establecer un intervalo para el número de individuos en los centros poblados (entre 10.000 y 150.000 humanos), establecimos $b = 2,5^2$, y a de forma que, en promedio, los centros poblados tengan 50.000 habitantes ($a = 1.526.272$).

Por otro lado, para el vector, establecimos un tamaño poblacional en cada vértice dependiente del tamaño de la población humana. En numerosos casos, la presencia del humano no resulta neutra para el vector, pudiendo generar los espacios para su reproducción o sirviéndole como fuente de alimento. Un ejemplo son las enfermedades transmitidas por el mosquito *Aedes aegypti*, dado que las posibilidades de reproducción de este insecto dependen de la actividad humana. En otros casos, el vector podría ser repelido de los centros urbanos por lo diferente que estos son de su hábitat natural. Por esta razón modelamos el tamaño poblacional del vector de la forma:

$$V_j = qN_j^r \quad 2.6$$

donde q escala la relación entre el número de individuos de ambas especies, y el exponente 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 $r = 1$.

El parámetro q establece el número de individuos de la población de vector cuando $N_j = 1$. Establecimos q para que en promedio la población de vector fuese de 100.000 individuos en cada vértice.

Antes de comenzar las simulaciones las poblaciones de humano y vector en todos los vértices están constituidas solo por individuos susceptibles. Para iniciar un brote epidémico cambiamos 1.000 humanos susceptibles por humanos infectados en un vértice escogido aleatoriamente.

2.3.2- Modelo con la red jerárquica para la capa del humano

En el caso de las redes construidas a partir de un grafo jerárquico para el humano, existe gran variabilidad en el grado de los vértices de la capa del humano. En correlación con este hecho, distribuimos el número de humanos en cada centro poblado en proporción directa con su grado, según la ecuación 2.7:

² Este parámetro ha sido reportado empíricamente como cercano a 1 en general (Soo, 2005), pero algunas observaciones relevan valores más altos en algunos casos (Newman, 2005).

$$N = \epsilon k$$

2.7

donde ϵ es una constante de proporcionalidad entre el grado de un vértice y el número de humanos.

Así obtuvimos una distribución de tamaños poblacionales heterogénea, con abundancia de centros poblados de tamaño pequeño, y unos pocos centros de gran tamaño poblacional. Establecimos el valor de ϵ para que los centros poblados tengan en promedio 50.000 humanos.

Por otro lado, al igual que en el modelo de las redes con reconexiones para el humano, establecimos que el número de individuos del vector en cada vértice fuera directamente proporcional al número de humanos presentes en ese centro poblado (ecuación 2.6), con 100.000 individuos en promedio.

2.4- Flujo de individuos entre centros poblados vecinos

La propagación de la enfermedad en la red ocurrirá gracias al intercambio de individuos de ambas especies entre centros poblados vecinos.

Tanto en las redes construidas con reconexiones para la capa del humano, como en aquellas construidas a partir de un grafo jerárquico, el modelo de intercambio de individuos entre centros poblados vecinos es el mismo, basado en el modelo de propagación geográfica de Longini (1988).

Dados dos centros poblados, el intercambio de individuos de una de las especies, cualquiera sea, ocurre si comparten una arista en la capa correspondiente. Cuando dos centros poblados (j y k) comparten una arista entre sí, asumimos un flujo de individuos φ_{jk} (en unidades de individuos por día) que será constante en el tiempo y tendrá el mismo valor tanto en un sentido como en el otro ($\varphi_{jk} = \varphi_{kj}$). De esta forma, el número de individuos de ambas especies en los centros poblados permanece estacionario. Cuando dos centros poblados no comparten una arista, el flujo de individuos entre ellos será nulo ($\varphi_{jk} = 0$). Los flujos de individuos de ambas especies, entre dos centros poblados son independientes, por lo que puede haber intercambio de individuos de una especie y no de la otra.

Además, por practicidad operacional y analítica, asumimos que la enfermedad no afecta la movilidad de los individuos, por lo que tanto humanos susceptibles, infectados y recuperados, tendrán la misma movilidad. Esta asunción puede ser problemática cuando se quiera modelar enfermedades infecciosas que generan cuadros en los que los infectados restringen su movilidad. De forma similar a lo modelado para el humano, tanto el vector susceptible como el infeccioso presentarán la misma capacidad de dispersión, sin pérdida de realismo.

Para modelar el flujo de individuos entre dos vértices vecinos utilizamos una ley de tipo gravitacional. Los modelos gravitacionales de movilidad son una forma útil y sencilla de representar el desplazamiento de individuos y reciben ese nombre por la similitud de su formulación con la ley de gravitación universal de Newton (Rodrigue, 2020).

En su formulación más general, el flujo de individuos será una función del producto de algún atributo relevante de las localidades involucradas, penalizando el esfuerzo requerido para el desplazamiento necesario entre ellas.

En general:

$$\varphi_{jk} = \frac{\alpha X_j^\delta X_k^\varepsilon}{d_{jk}^\sigma} \quad 2.8$$

donde α es un parámetro de dispersión/movilidad correspondiente a la especie, X_i es la magnitud del atributo considerado en la i -ésima localidad y d es la magnitud asociada al esfuerzo del desplazamiento. Además, aparecen los exponentes δ , ε y σ que caracterizan la relación no lineal entre estas variables y el flujo (Rodrigue, 2020).

Para nuestro modelo tomamos X_i como el tamaño poblacional del i -ésimo centro poblado, d_{jk} a la distancia euclídea entre los centros poblados j y k , $\delta = \varepsilon = 1$ y $\sigma = 2$. 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:

$$\varphi_{jk}^h = \frac{\alpha_h N_j N_k}{d_{jk}^2} \quad 2.9$$

$$\varphi_{jk}^v = \frac{\alpha_v V_j V_k}{d_{jk}^2} \quad 2.10$$

Los índices h y v indican la especie correspondiente (humano y vector de transmisión respectivamente), y son superíndices o subíndices según cada caso.

Los parámetros α_h y α_v controlan la intensidad del flujo promedio de su correspondiente capa, y su manipulación nos va a permitir cambiar el régimen general de movilidad de cada especie. De esta forma, cuando queramos tener alto o bajo intercambio de individuos entre los vértices en una capa (movilidad), los flujos serán establecidos con un alto o bajo valor numérico del α correspondiente.

El flujo de individuos que van del vértice j al vértice k está compuesto por miembros de todos los compartimentos epidemiológicos (S, I, R), con la misma fracción con que están presentes en la población del vértice de partida (j) en el tiempo t .

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

$$\begin{aligned}
\frac{dS_j}{dt} &= -\beta S_j V_{i_j} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h S_k / N_k - S_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\
\frac{dI_j}{dt} &= \beta S_j V_{i_j} - \rho I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h I_k / N_k - I_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\
\frac{dR_j}{dt} &= \rho I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h R_k / N_k - R_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\
\frac{dV_{S_j}}{dt} &= \mu V_j - \mu V_{S_j} - \gamma V_{S_j} I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v V_{S_k} / V_k - V_{S_j} / V_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v \\
\frac{dV_{i_j}}{dt} &= \gamma V_{S_j} I_j - \mu V_{i_j} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v V_{i_k} / V_k - V_{i_j} / V_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v
\end{aligned} \tag{2.11}$$

A partir de las ecuaciones de conservación 2.1 y 2.2, este sistema de cinco ecuaciones diferenciales se puede simplificar a uno de tres ecuaciones diferenciales y dos ecuaciones de conservación:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_j}{dt} &= -\beta S_j V_{i_j} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h S_k / N_k - S_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\
\frac{dI_j}{dt} &= \beta S_j V_{i_j} - \rho I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h I_k / N_k - I_j / N_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \\
R_j &= N_j - S_j - I_j \\
\frac{dV_{i_j}}{dt} &= \gamma (V_j - V_{i_j}) I_j - \mu V_{i_j} + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v V_{i_k} / V_k - V_{i_j} / V_j \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^v \\
V_{S_j} &= V_j - V_{i_j}
\end{aligned} \tag{2.12}$$

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 está compuesto por $3w$ ecuaciones diferenciales.

Un resumen de las variables y los parámetros involucrados en el modelo se presentan en la tabla 2.1.

Tabla 2.1- Resumen de variables del modelo y parámetros del modelo.

Variables	Definición
S	Número de humanos susceptibles
I	Número de humanos infectados
R	Número de humanos recuperados
V_S	Número de individuos susceptibles en la población de vector
V_I	Número de individuos infectados en la población de vector
Parámetros	
N_j	Tamaño poblacional del humano en el j -ésimo vértice ($N_i = S_i + I_i + R_i$)
V_j	Tamaño poblacional del vector en el j -ésimo vértice ($V_j = V_{Sj} + V_{Ij}$)
β	Tasa intrínseca de contagio de vector a humano
γ	Tasa intrínseca de contagio de humano a vector
ρ	Tasa intrínseca de recuperación del humano
μ	Tasa de reemplazo (natalidad y mortalidad) del vector
φ_{jk}^h	Flujo de humanos entre el j -ésimo y el k -ésimo vértice
φ_{jk}^v	Flujo de individuos del vector entre el j -ésimo y el k -ésimo vértice
α_H	Movilidad del humano
α_V	Movilidad del vector
d_{jk}	Distancia euclídea entre el j -ésimo y el k -ésimo vértice

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. El carácter iterativo de método Runge-Kutta requiere la realización de numerosos cálculos elementales para resolver el curso temporal de cada una de las variables de nuestro modelo, de forma que el cómputo necesario puede requerir mucho tiempo. Para lograr

reducir el tiempo de cómputo implementamos un algoritmo que se describe detalladamente en la subsección 5.3.

Realizamos las simulaciones en Matlab 2013b, y una versión simplificada del código utilizado se muestra en la subsección 5.4.

2.5- Umbral epidémico para el modelo sin espacialidad

Si consideramos la dinámica de las poblaciones individuales en condiciones de no movilidad, es decir, sin intercambio de individuos, es posible establecer un umbral epidemiológico en función de los parámetros del sistema y el tamaño poblacional de cada especie.

El modelo sin espacialidad tiene la forma:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta S V_i \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta S V_i - \rho I \\
 \frac{dV_i}{dt} &= \gamma(V - V_i)I - \mu V_i \\
 R &= N - S - I \\
 V_s &= V - V_i
 \end{aligned}
 \tag{2.13}$$

Para definir la condición de umbral epidemiológico, vamos a servirnos de la magnitud \mathcal{R}_0 , definida como el número infecciones secundarias que genera un único infectado en una población constituida únicamente por susceptibles, en el tiempo total que este permanece enfermo (Anderson y May, 1992). En nuestro caso, un humano infectado generará individuos infectados en la población de vector, para que luego estos infecten a otros humanos.

Un humano infectado permanece infectado en promedio, un tiempo igual a $1/\rho$, y en una población de vector totalmente susceptibles ($V_s = V$), infectará $\frac{\gamma V}{\rho}$ individuos de la especie vector.

Cada individuo infectado de la población de vector tiene una esperanza de vida promedio igual a $1/\mu$, por lo que durante su tiempo de vida podrá infectar a $\frac{\beta N}{\mu}$ humanos, de una población plenamente susceptible ($S = N$).

Así, el número esperado de infecciones secundarias es

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\gamma NV}{\mu\rho}, \quad 2.14$$

y la condición de umbral epidemiológico para la versión sin espacialidad de nuestro modelo es

$$\frac{\beta\gamma NV}{\mu\rho} > 1. \quad 2.15$$

La diferencia en el comportamiento del sistema, en función del \mathcal{R}_0 puede verse en el curso temporal del número de infectados (según el modelo sin espacialidad) en la figura 2.7.

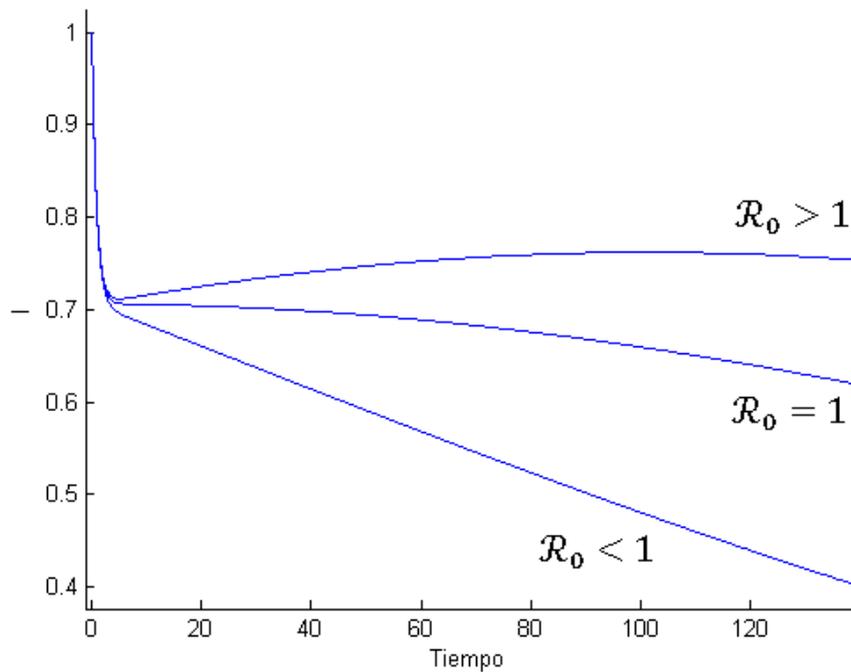


Figura 2.7- $I(t)$ en el modelo sin espacialidad, para tres valores distintos de \mathcal{R}_0 . En todas las realizaciones, $I(0) = 1$, $\beta = 7,5 \times 10^{-6}$, $\rho = 1/3$, $\gamma = 9 \times 10^{-4}$, $\mu = 8 \times 10^{-1}$, $V = 10.000$, mientras que N vale 3900 ($\mathcal{R}_0 < 1$), 3954,8 ($\mathcal{R}_0 = 1$), y 3980 ($\mathcal{R}_0 > 1$).

En la figura 2.7 pueden verse algunos aspectos interesantes del umbral epidemiológico de nuestro modelo:

- 1- Por la forma habitual en la que realizamos las simulaciones, iniciando con un pequeño número de humanos infectados en una población humana totalmente susceptible, al igual que la población de vector, el número de infectados siempre inicia con pendiente negativa.
- 2- Cuando $\mathcal{R}_0 \leq 1$, el brote epidémico no ocurre y el número de infectados decrece monótonamente y el sistema se dirige al estado estacionario con ausencia de infectados.

- 3- Cuando $\mathcal{R}_0 > 1$, el número de infectados experimenta un mínimo local y una posterior fase de crecimiento que lo lleva a un máximo local. Para valores de \mathcal{R}_0 un poco mayores a 1, este máximo local de I será menor a su valor inicial, por lo que no será el máximo absoluto de $I(t)$, lo que denominamos I_{max} .

La forma particular en la que el sistema cambia su comportamiento en función del valor de \mathcal{R}_0 , puede verse en la figura 2.8. Allí se muestra la máxima fracción de infectados respecto al total de individuos de la población ($i_{max} = I_{max}/N$), en función de \mathcal{R}_0 . Puede verse que a medida que \mathcal{R}_0 crece, i_{max} se mantiene muy bajo, correspondiente al valor inicial de infectados, hasta que \mathcal{R}_0 alcanza un valor algo mayor a 1, a partir del cual i_{max} crece con \mathcal{R}_0 , correspondiente al máximo que se tiene al final de la fase de crecimiento del número de infectados.

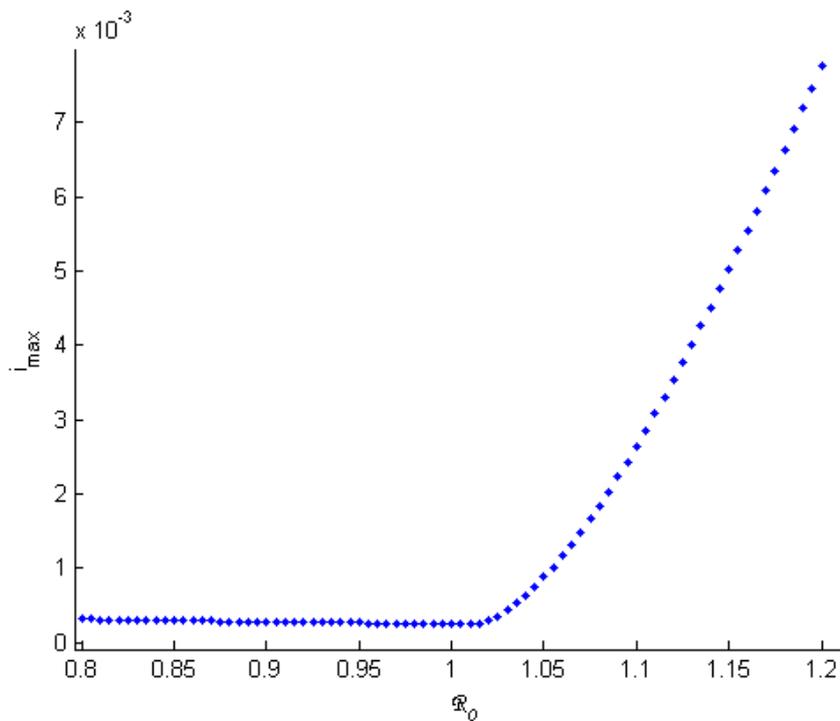


Figura 2.8- Máxima fracción de infectados (i_{max}), en función de \mathcal{R}_0 . En cada realización, $\beta = 7,5 \times 10^{-6}$, $\rho = 1/3$, $\gamma = 9 \times 10^{-4}$, $\mu = 8 \times 10^{-1}$, $V = 10.000$, mientras que N toma valores en el intervalo entre 3.160 y 4.740.

Otra magnitud que muestra el cambio cualitativo en el comportamiento del sistema es la fracción de individuos que atraviesa la enfermedad una vez el brote epidémico se detiene, o sea, cuando el tiempo tiende a infinito³ ($r_{\infty} = R_{\infty}/N$).

En la figura 2.9 se muestra r_{∞} en función de \mathcal{R}_0 . Allí se puede ver una transición más suave que la que ocurre en la figura 2.8 para i_{max} , pero el cambio en la tendencia se observa muy cerca de $\mathcal{R}_0 = 1$.

³ Aproximamos r_{∞} para tiempo suficientemente grande en el que $I(t) \approx 0$.

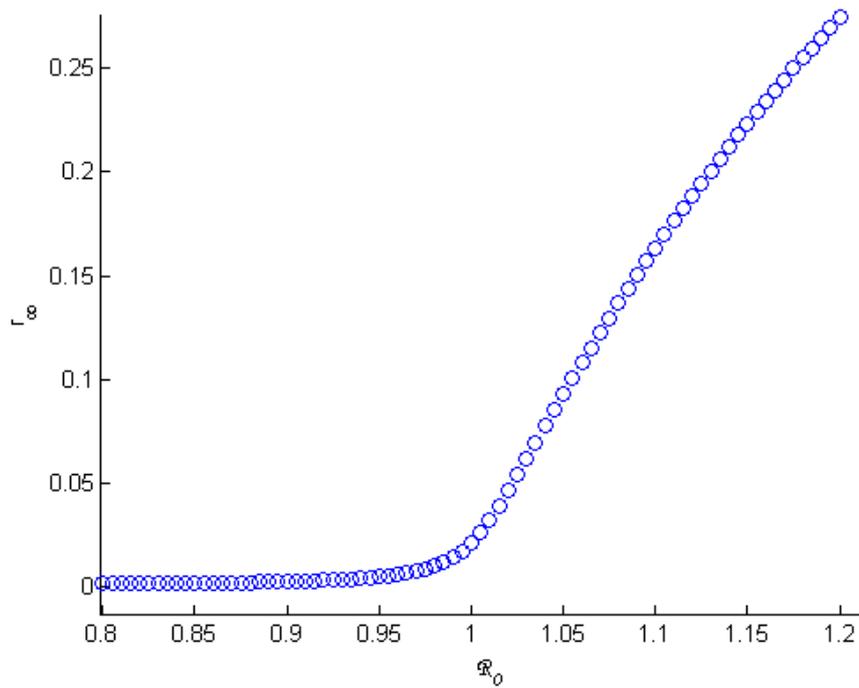


Figura 2.9- r_{∞} en función de \mathcal{R}_0 . En cada caso, $\beta = 7,5 \times 10^{-6}$, $\rho = 8/3$, $\gamma = 9 \times 10^{-4}$, $\mu = 8 \times 10^{-1}$, $V = 10.000$, y N toma valores en el intervalo entre 3.160 y 4.740 para variar \mathcal{R}_0 .

En nuestros experimentos, trabajamos siempre en situación que todos los centros poblados estén en condiciones de desarrollar un brote epidémico, o sea, con $\mathcal{R}_0 > 1$ en todos los vértices.

3. Resultados

El conjunto de los experimentos de simulación que realizamos puede clasificarse en dos categorías principales, diferenciadas por su enfoque y objetivos. Una de estas categorías abarca experimentos centrados en la observación y el análisis de la **dinámica local de la red**. Aquí, el interés radica en examinar las variables relevantes para cada nodo de forma independiente. Este enfoque permite identificar patrones y comportamientos específicos que pueden pasar desapercibidos al analizar la red en su conjunto, proporcionando una visión más detallada de cómo la epidemia se desarrolla y propaga a nivel local.

En contraste, la segunda categoría de experimentos se enfoca en el estudio de la **dinámica global de la red**. En estos experimentos, la atención se dirige hacia la evolución simultánea de los distintos compartimentos epidemiológicos que componen el modelo, distribuidos a lo largo de los nodos de la red. Se busca comprender el comportamiento colectivo de la epidemia, considerando variables agregadas tales como el número total de individuos susceptibles, infectados y recuperados, tanto en la población humana como en la del vector.

Estas dos escalas de observación y su interrelación dirigen el tipo de experimentos que realizamos y por lo tanto, los resultados que presentamos a lo largo de esta sección.

La intensidad de un brote epidémico puede medirse tomando el número máximo de individuos infectados (I_{max}). Dado que los sistemas de salud disponen de recursos finitos para cuidado y tratamiento de los individuos enfermos, esta variable determinará el esfuerzo máximo que deberá realizarse para gestionar el problema sanitario que implica el brote epidémico. Esta magnitud puede ser medida localmente (para cada vértice), o globalmente (para la red completa). Se trata de una medida relativamente sencilla de obtener en la práctica en brotes epidémicos reales, puesto que puede estimarse con mayor o menor precisión a partir de otras variables, como el número de diagnósticos diarios, el número de internados, etc.

Igualmente, es útil para nosotros trabajar con la versión normalizada de I_{max} , esto es, la máxima fracción de los individuos que están infectados a la vez ($i_{max} = I_{max}/N$). Esta variable nos permite estudiar la dependencia de I_{max} con el tamaño poblacional, y también, tener una idea de la intensidad relativa del brote epidémico en cada centro poblado.

Además, la escala temporal del brote epidémico, en términos coloquiales, lo temprano o tardío del desarrollo de un brote en un centro poblado, puede estimarse considerando el momento en el que se alcanza el número máximo de infectados ($T_{I_{max}}$).

Este momento depende de la llegada de individuos infectados (de cualquier especie), y de la dinámica propia del brote en el centro poblado. En otros términos, esta variable depende de la ubicación del centro poblado en la red, relativa al lugar donde ocurre el inicio del brote epidémico, y de la dinámica intrínseca del brote dentro del centro poblado dependiente de los parámetros de contagio y recuperación. Por estar tan relacionada con I_{max} , la estimación de $T_{I_{max}}$ es también posible en el caso de brotes epidémicos reales.

Aun cuando un brote epidémico podría ser muy intenso en una población, alcanzando rápidamente un gran número de infectados, este puede extinguirse rápidamente, involucrando una fracción relativamente pequeña de la población total. En cambio, un brote epidémico con características diferentes, podría evolucionar lentamente y, sin llegar a un número alto de infectados en el mismo momento, alcanzar a un gran número de individuos de la población.

Por la estructura de nuestro modelo, todos los humanos que adquieren la enfermedad, eventualmente abandonan el compartimento de los infectados y pasan al compartimento de los recuperados (en el caso del vector, todos los infectados son sustituidos por susceptibles). Cuando el brote epidémico llega a su fin y no hay contagios nuevos, el total de los individuos que fueron alcanzados por la enfermedad se encuentra en el compartimento de los removidos. De esta forma, el número final de humanos removidos es una medida del alcance del brote epidémico.

Definimos R_{∞} al número de recuperados cuando el número de humanos infectados se reduce a cero ($I \sim 0$), una vez el brote epidémico cesa. También es posible considerar cuánto representa R_{∞} en el total de individuos disponibles en la población, así definimos r_{∞} como la fracción de recuperados cuando número de humanos infectados se reduce a cero ($r_{\infty} = R_{\infty}/N$).

Un resumen de las variables con las que seguimos y caracterizamos la evolución de un brote epidémico puede verse en la tabla 3.1.

Tabla 3.1- Resumen de las variables de interés para caracterizar la dinámica del proceso.

Variable	Definición
I_{max}	Número máximo de humanos infectados
i_{max}	Fracción máxima de humanos infectados ($i_{max} = I_{max}/N$)
$T_{I_{max}}$	Momento en el que se alcanza I_{max}
R_{∞}	Número de recuperados una vez que se extingue el brote epidémico
r_{∞}	Fracción de recuperados una vez que se extingue el brote epidémico ($r_{\infty} = R_{\infty}/N$)

3.1- Red regular para el humano con conexiones de largo alcance: efecto local de las conexiones de largo alcance

El antecedente directo de este trabajo es mi tesis de grado, titulada Dinámica espacial en epidemias: Enfoque desde las redes complejas. En ella estudiamos la dinámica de la propagación de una enfermedad infecciosa transmitida por vector, en el contexto de una red bicapa. En esta red bicapa, modelamos la capa correspondiente al humano como una red regular de centros poblados a la que se le incorporaron conexiones de largo alcance, como se describe en la subsección 2.2.2.1. Si el lector lo desea, puede interiorizarse en los principales resultados obtenidos en mi tesis de grado en la subsección 5.5.

Los resultados obtenidos para la red con conexiones de largo alcance indicaron que estas no afectan la dinámica global (subsección 5.5), por esta razón, para el trabajo de maestría decidimos enfocarnos en sus efectos sobre la dinámica local. Si las conexiones de largo alcance no generan efectos sobre la dinámica general de la red completa, es posible que generen efectos sobre la dinámica individual de los vértices entre los cuales existen estas conexiones de largo alcance. Para evidenciar el efecto local de las conexiones de largo alcance, realizamos réplicas de la propagación de un brote epidémico en una red con reconexiones para el humano. En cada réplica, consideramos la fracción máxima de infectados que alcanza cada centro poblado (i_{max}), y tomamos aquellos que alcanzan los mayores valores (5 y 10 % de los vértices con mayor i_{max} , de entre 100 centros poblados). Buscamos la intersección entre dos sucesos: pertenecer al conjunto de los vértices de mayor i_{max} , y presentar conexiones de largo alcance. Obtuvimos la fracción de vértices de mayor i_{max} que además presentan conexiones de largo alcance y la promediamos entre réplicas.

Tabla 3.2- Porcentaje de coincidencia entre los vértices de mayor $i_{max} = \frac{I_{max}}{N}$, con los vértices más poblados y aquellos que presentan conexiones de largo alcance (reconexiones). Cien réplicas. $\alpha_h = 10^{-9}$, $\alpha_v = 10^{-9}$, $N = 5.000.000$, $V = 1.000.000$, $\mu = 0,8$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 9,0 \times 10^{-4}$, $\beta = 7,5 \times 10^{-6}$.

Porcentaje de los vértices con mayor i_{max}	Coincidencia con los vértices más poblados (promedio \pm desvío estándar)	Coincidencia con los vértices con reconexiones (promedio \pm desvío estándar)
5 %	95,80 \pm 0,75 %	15,80 \pm 2,77 %
10 %	92,40 \pm 0,45 %	14,90 \pm 1,06 %

Por otro lado, buscando evidenciar el efecto de otros atributos de los centros poblados sobre i_{max} , en las mismas simulaciones buscamos la fracción de veces que los vértices de mayor i_{max} coinciden con los vértices de mayor tamaño poblacional. Los resultados obtenidos para 100 réplicas se muestran en la tabla 3.2. Puede verse que el tamaño poblacional es mucho más determinante sobre la fracción máxima de infectados, que la presencia de conexiones de largo alcance. De hecho, la coincidencia de los centros poblados con mayores i_{max} y los vértices con conexiones de largo alcance no es muy distinta de lo que esperaríamos si ambos sucesos son independientes ($p \sim 0,1368$, para redes grandes⁴).

3.2- Red jerárquica para la capa del humano

A partir de los análisis realizados en las redes con reconexiones como referencia, realizamos simulaciones sobre las redes con estructura jerárquica. Inicialmente, buscamos evidenciar las características locales del brote epidémico en distintas situaciones de movilidad general para ambas especies. Para la caracterización del brote nos valemos de las variables I_{max} , i_{max} y $T_{I_{max}}$, al igual que para las redes con conexiones de largo alcance. Posteriormente, enfocamos el análisis en las características de la evolución global de la red, valiéndonos de I_{max} y $T_{I_{max}}$ global para toda la red.

3.2.1- Estudio de las características locales del brote epidémico

3.2.1.1- Intensidad local del brote epidémico: emergencia máxima en cada vértice (I_{max} e i_{max})

Es central para nuestro análisis, considerar las características locales de la evolución del brote epidémico, frente a las principales variables que estructuran nuestras redes: el tamaño de los vértices y la intensidad del intercambio entre estos en cada capa.

El intercambio entre centros poblados está dado por la movilidad de los individuos y es establecido cuando se fijan valores específicos de α_h y α_v para las simulaciones. Es posible establecer alta movilidad (α_h entre 10^{-4} y 10^{-5}) y baja movilidad (α_h entre 10^{-8} y

⁴Llamamos A al suceso “presentar una reconexión”, y B al suceso “ser parte de la fracción f de centros poblados con mayor i_{max} ”, la probabilidad $P(A|B) = P(A \cap B)/P(B)$. En condiciones de independencia entre los sucesos A y B , se tiene $P(A \cap B) = P(A)P(B)$, lo que conduce a $P(A|B) = P(A)$. Una red regular de 10 columnas y 10 filas de vértices original, tiene 684 aristas, que se reconectan con probabilidad 0,01 (según el algoritmo de generación de conexiones de largo alcance), por lo que se esperan 6,84 aristas reconectadas. Si la red es grande, la probabilidad de que un mismo vértice tenga más de una reconexión es despreciable. Contando dos vértices por cada arista reconectada, esperamos entonces $2 \cdot 6,84 = 13,68$ vértices involucrados en reconexiones, por lo que $P(A) \sim 0,1368$, lo que equivale al 13,68 %.

10^{-14}) para cada especie, de forma que las combinaciones establecen cuatro regímenes de movilidad: *régimen de alta movilidad* (movilidad alta en ambas capas), *régimen de baja movilidad* (movilidad baja en ambas capas), *régimen mixto (I)* (movilidad alta para el humano y baja para el vector), y *régimen mixto (II)* (movilidad baja para el humano y alta para el vector).

Realizamos experimentos de propagación de un brote epidémico en los distintos regímenes de movilidad. Para cada régimen, realizamos 10 réplicas de brotes epidémicos en redes con estructura jerárquica, pero con diferencias propias del reetiquetado aleatorio, según el algoritmo de generación del grafo jerárquico (subsección 2.2.2.2). En la Figura 3.1 se muestran los valores de I_{max} de los centros poblados en 10 réplicas, en función de su tamaño poblacional, para los cuatro regímenes.

De forma general, los resultados obtenidos muestran que, a mayor tamaño poblacional, mayor es el número de infectados máximo en cada centro poblado, en cualquier régimen de movilidad. Aunque este comportamiento cualitativo del sistema es independiente de la movilidad general en la red, existen diferencias cuantitativas entre los diferentes regímenes de movilidad, que involucran el intervalo de valores alcanzado por I_{max} en cada caso y la forma en la que esta variable escala con el número de individuos en cada vértice. Mientras que, para el régimen de alta movilidad, el I_{max} de los centros poblados aproximadamente varía entre 0 y 45.000 individuos, para el régimen de baja movilidad puede verse que I_{max} toma valores en un intervalo más amplio, entre 0 y 130.000 individuos, aproximadamente, de forma que el centro más poblado, y también más conectado, experimenta una emergencia mucho mayor en el régimen de baja movilidad.

Por otro lado, los resultados de los regímenes mixtos muestran diferencias entre ellos y similitudes con lo obtenido para los regímenes de alta y baja movilidad. Mientras el régimen mixto (I) muestra resultados equivalentes al régimen de alta movilidad, tanto por la escala de los valores de I_{max} obtenidos como por su relación con el número de individuos, el régimen mixto (II) se presenta equivalente al régimen de baja movilidad en los mismos aspectos. El régimen de alta movilidad y el régimen mixto (I) tienen el mismo $\alpha_h = 10^{-4}$, y difieren en α_v . De manera similar, el régimen de alta movilidad y el régimen mixto (II) tienen el mismo $\alpha_h = 10^{-8}$, y diferente α_v . Así, la intensidad local del brote epidémico muestra estar gobernada por la movilidad en la capa del humano, mientras que es prácticamente independiente de la movilidad en la capa del vector. Un cuadro comparativo entre los diferentes regímenes se presenta en la figura 3.3.

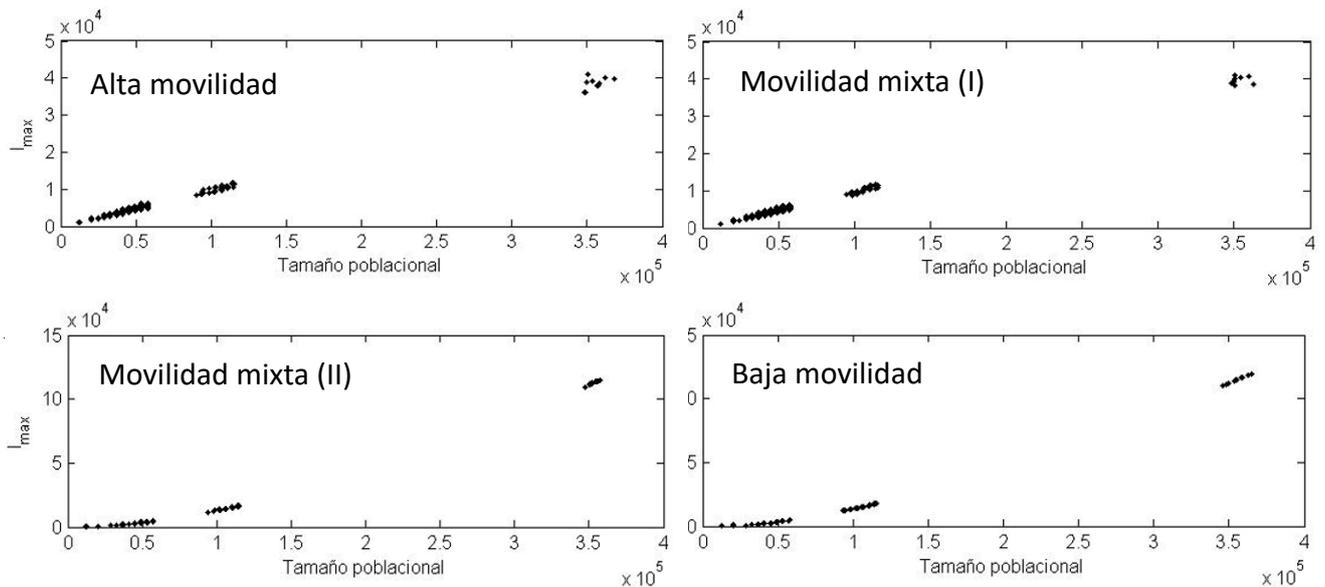


Figura 3.1- Intensidad local de un brote epidémico en los cuatro regímenes de movilidad. Se muestra I_{max} de cada vértice de la red en función de su tamaño poblacional, en alta movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-4}$), movilidad mixta (I) ($\alpha_h = 10^{-4}$, $\alpha_v = 10^{-8}$), movilidad mixta (II) ($\alpha_h = 10^{-8}$, $\alpha_v = 10^{-4}$) y baja movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-8}$). En todos los casos diez réplicas, en cada réplica $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\beta = 0,0000075$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

Por otro lado, si se observa lo que pasa con i_{max} (figura 3.2), en el régimen de alta movilidad y en el régimen de movilidad mixta (I), puede verse que la fracción máxima de la población total que llega a estar infectada es sutilmente mayor para los vértices más grandes, pero puede verse que este valor es muy parecido para todos los vértices en general, tomando valores entre 0,07 y 0,12 (cercano al 0,10 en general), de forma que puede observarse que I_{max} sigue un comportamiento aproximadamente lineal con el número de individuos en el centro poblado.

En cambio, para los regímenes de baja movilidad, y movilidad mixta (II), se muestra que los vértices de mayor tamaño experimentan un brote epidémico de forma tal que llegan a tener una fracción importante de sus individuos infectados a la vez (mayor a 0,30). Esto contrasta con los vértices de menor tamaño poblacional, que, en el momento de mayor cantidad de infectados, pueden estar por debajo del 5% de infectados. Estos resultados sugieren que, en el régimen de baja movilidad, I_{max} no crece de forma lineal con el número de individuos en cada centro poblado.

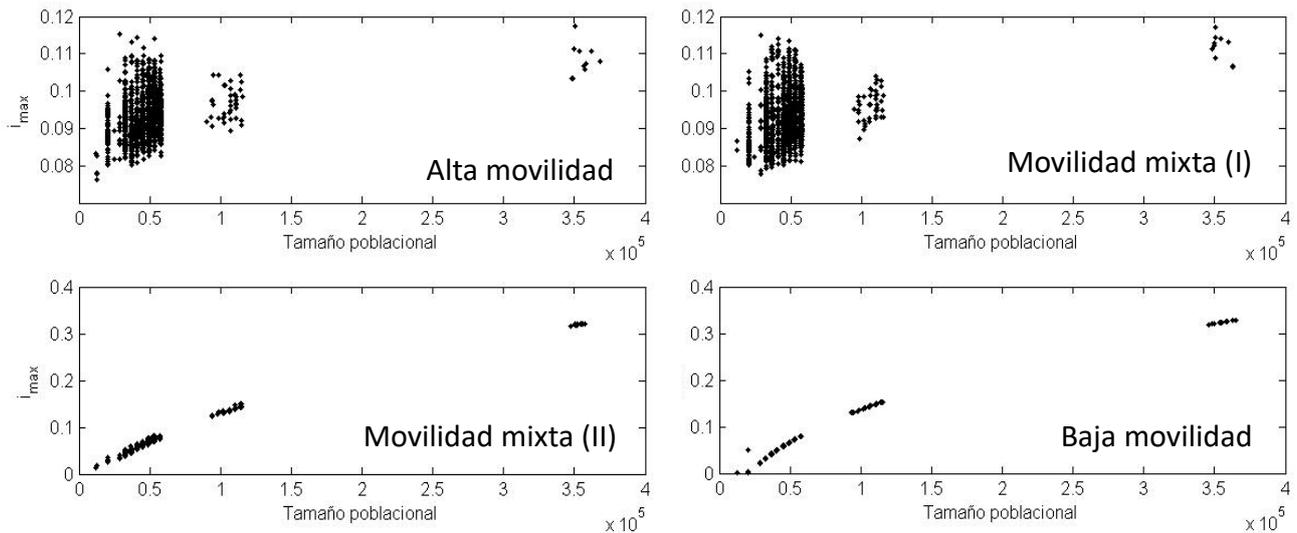


Figura 3.2- Fracción máxima local de infectados en los cuatro regímenes de movilidad. Se muestra i_{max} de cada vértice de la red en función de su tamaño poblacional, en alta movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-4}$), movilidad mixta (I) ($\alpha_h = 10^{-4}$, $\alpha_v = 10^{-8}$), movilidad mixta (II) ($\alpha_h = 10^{-8}$, $\alpha_v = 10^{-4}$) y baja movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-8}$). En todos los casos diez réplicas, en cada réplica $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\beta = 0,0000075$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$, al igual que en la figura 3.1.

El mayor o menor contraste en el comportamiento de I_{max} en cada régimen de movilidad, posiblemente se deba a las diferencias en la constitución de ambas capas, considerando la estructura jerárquica subyacente a la capa del humano, donde unos pocos vértices presentan un grado mucho más alto que el promedio, mientras que la estructura regular de la capa del vector no permite la existencia de vértices altamente conectados. Otra característica relevante que diferencia ambas capas radica en que la capa del humano presenta más aristas que la capa del vector.

		Vector	
		Rápido	Lento
Humano	Rápido	<u>Régimen de alta movilidad:</u> I_{max} varía en un intervalo de extensión moderada Relación lineal entre I_{max} y N	<u>Régimen de movilidad mixta (I):</u> I_{max} varía en un intervalo de extensión moderada Relación lineal entre I_{max} y N
	Lento	<u>Régimen de movilidad mixta (II):</u> I_{max} varía en un intervalo amplio Relación NO lineal entre I_{max} y N	<u>Régimen de baja movilidad:</u> I_{max} varía en un intervalo amplio Relación NO lineal entre I_{max} y N

Figura 3.3- Cuadro comparativo cualitativo para I_{max} local, para los diferentes regímenes de movilidad. Nótese la dependencia de I_{max} con la movilidad del humano y su independencia con la movilidad del vector.

3.2.1.2 Escala temporal del brote epidémico: momento de máximo número de infectados ($T_{I_{max}}$)

A la vez que caracterizamos la emergencia máxima que experimentan los vértices de la red en los distintos regímenes de movilidad a través de I_{max} , también obtuvimos $T_{I_{max}}$ para evaluar la temporalidad de la evolución del sistema. En paralelo a los resultados obtenidos de I_{max} , obtuvimos $T_{I_{max}}$ de los vértices en las mismas diez redes equivalentes a modo de réplicas, para los cuatro regímenes distintos antes descritos. Los resultados de estas simulaciones pueden verse en la figura 3.4. La tendencia general implica que $T_{I_{max}}$ decrece con el tamaño poblacional, es decir que $T_{I_{max}}$ se alcanza más temprano cuanto más poblado es el centro poblado.

En el caso del régimen de alta movilidad, todos los centros poblados alcanzan el número máximo de infectados poco tiempo después de iniciado el brote, con muy baja dispersión en $T_{I_{max}}$ de los centros poblados, de forma que toda la red evoluciona con cierta sincronía, seguramente debido al alto acoplamiento. La tendencia decreciente de $T_{I_{max}}$ con el tamaño poblacional de los centros poblados, hace que el vértice más conectado sea uno de los primeros vértices en alcanzar su máximo número de infectados. Obtuvimos resultados muy similares a estos en el caso del régimen de movilidad mixta (I), que al igual que el régimen de alta movilidad, presenta gran movilidad de humanos.

Cuando el régimen es de baja movilidad, el centro más poblado alcanza I_{max} rápidamente, mientras que los centros poblados de menor número de individuos, muestran una gran variabilidad en $T_{I_{max}}$, de forma que en general, los centros poblados que componen la red evolucionan de forma altamente asincrónica, producto del bajo acoplamiento.

En el régimen de movilidad mixta (II), se tiene una situación intermedia entre los regímenes de alta y baja movilidad, con una amplitud del rango de valores de $T_{I_{max}}$, mayor a la que se tiene en alta movilidad, pero menor a la que se tiene en baja movilidad.

Las diferencias en $T_{I_{max}}$ entre los regímenes de alta y baja movilidad, se agregan a las que habíamos señalado para la intensidad de la emergencia en la subsección 3.2.1.1, distinguiendo fácilmente la dinámica de cada régimen. Por otro lado, el régimen mixto (I) se comporta indistinguible de un régimen de alta movilidad, presumiblemente dominado por la alta movilidad humana. Por último, la dinámica para el régimen mixto (II) aparece como una situación intermedia entre los regímenes de alta y baja movilidad. En la tabla 3.3 presentamos sintética y comparativamente los resultados más relevantes de la caracterización temporal en cada uno de los regímenes de movilidad analizados.

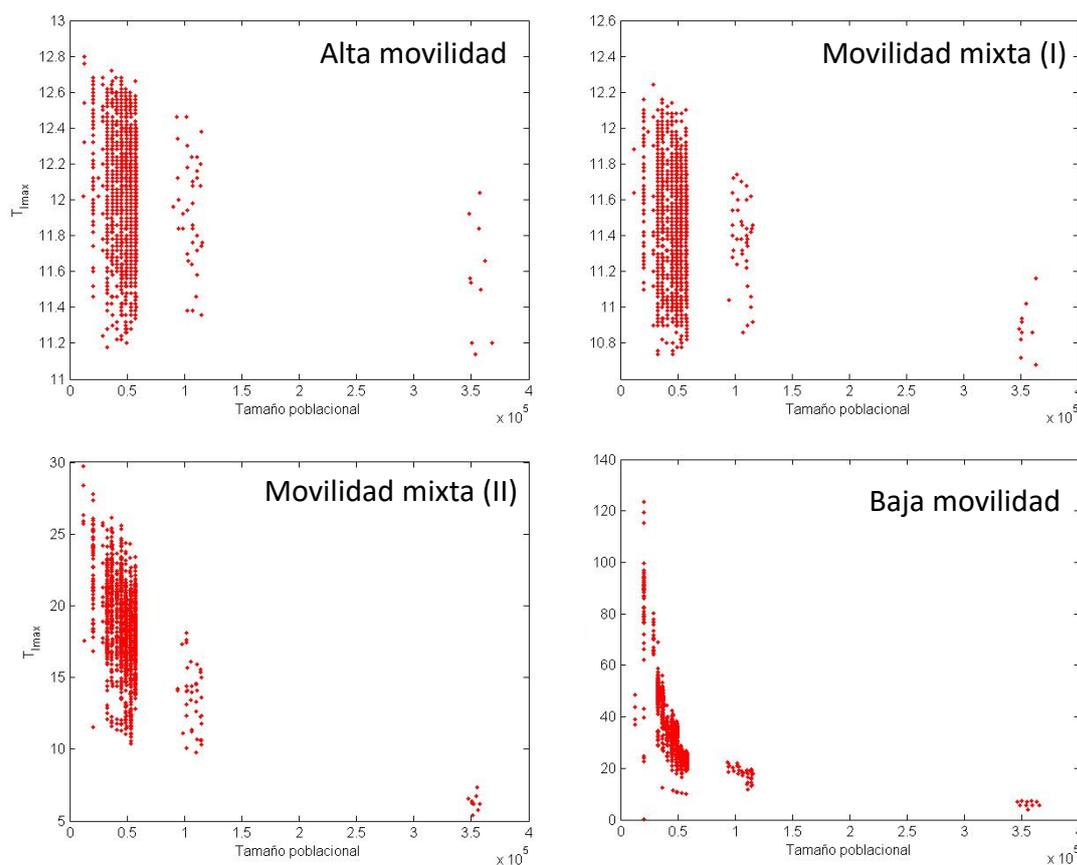


Figura 3.4- T_{max} en función del tamaño poblacional para el conjunto de vértices de diez réplicas de redes equivalentes, en los cuatro regímenes: alta movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-4}$), movilidad mixta (I) ($\alpha_h = 10^{-4}$, $\alpha_v = 10^{-8}$), movilidad mixta (II) ($\alpha_h = 10^{-8}$, $\alpha_v = 10^{-4}$) y baja movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-8}$). En cada réplica $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\beta = 0,0000075$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$, al igual que en la figura 3.1.

Tabla 3.3- Límites de la distribución de T_{max} obtenidos para los regímenes de movilidad alta, mixta (I), mixta (II) y baja que se muestran en la figura 3.4.

Régimen de movilidad	Intervalo de la distribución de T_{max}	Extensión del intervalo de T_{max}
Alta	11,1 – 12,8	1,7
Mixta (I)	10,7 – 12,2	1,5
Mixta (II)	5,4 – 29,7	24,3
Baja	0 ⁽⁵⁾ - 123,6	123,6

⁵ Se tiene $T_{max} = 0$ cuando el brote epidémico no se desarrolla en el centro poblado.

3.2.1.3- Estudio del mecanismo de acción de la movilidad sobre I_{max} local

Cuando se compara los resultados mostrados en las figuras 3.1 y 3.2, puede verse que I_{max} del vértice más poblado en el régimen de alta movilidad, es menor al que se tiene en el régimen de baja movilidad. En términos relativos, la variable I_{max} sugiere que el hub de la red experimenta el brote epidémico como si se tratase de una enfermedad menos contagiosa. Esto podría deberse al alto flujo de salida de individuos que parte del hub, y que lleva con él un gran número de individuos infectados, de forma que el hub actúa como una fuente de individuos infectados. Si la intensa salida de individuos infectados explica que I_{max} del hub sea menor para el régimen de alta movilidad, también sería esperable que los vértices de menor tamaño en este régimen reciban los individuos que salen del hub y experimenten un brote más intenso.

Para analizar esta hipótesis comparamos los resultados obtenidos para los regímenes de alta y baja movilidad, con una situación en la que anulamos la movilidad en la red completa, estableciendo $\alpha_h = \alpha_v = 0$. Denominamos esta como situación sin propagación. La situación sin propagación nos permite evaluar individualmente la dinámica del brote epidemiológico en la diversidad de centros poblados que constituyen la red, de forma totalmente aislada e independiente de sus vecinos. Dado que la epidemia no se puede propagar más allá del centro poblado de ingreso en la situación de no propagación, sembramos individuos infectados en todos los centros poblados, de forma que cada uno desarrolle un brote epidémico individual, sin interacción con otros centros poblados.

En la figura 3.5 se muestran los resultados de simulaciones generadas en regímenes de alta y baja movilidad, en comparación con experimentos realizados sin propagación, que incluyen como referencia:

- a) La evolución de un brote epidémico con los mismos valores de parámetros poblacionales y epidemiológicos que en los experimentos con propagación.
- b) La evolución de un brote epidémico con los mismos valores de parámetros poblacionales y epidemiológicos que en los experimentos con propagación, a excepción del parámetro de contagiosidad (β), que es tomado mayor al valor utilizado en las simulaciones con propagación.
- c) La evolución de un brote epidémico con los mismos valores de parámetros poblacionales y epidemiológicos que en los experimentos con propagación, a excepción del parámetro de contagiosidad, que es tomado menor al valor utilizado en las simulaciones con propagación.

Utilizamos como referencia los resultados de simulaciones sin propagación, con mayor y menor contagiosidad, para evidenciar cómo la movilidad de los individuos modifica la contagiosidad aparente del brote epidémico.

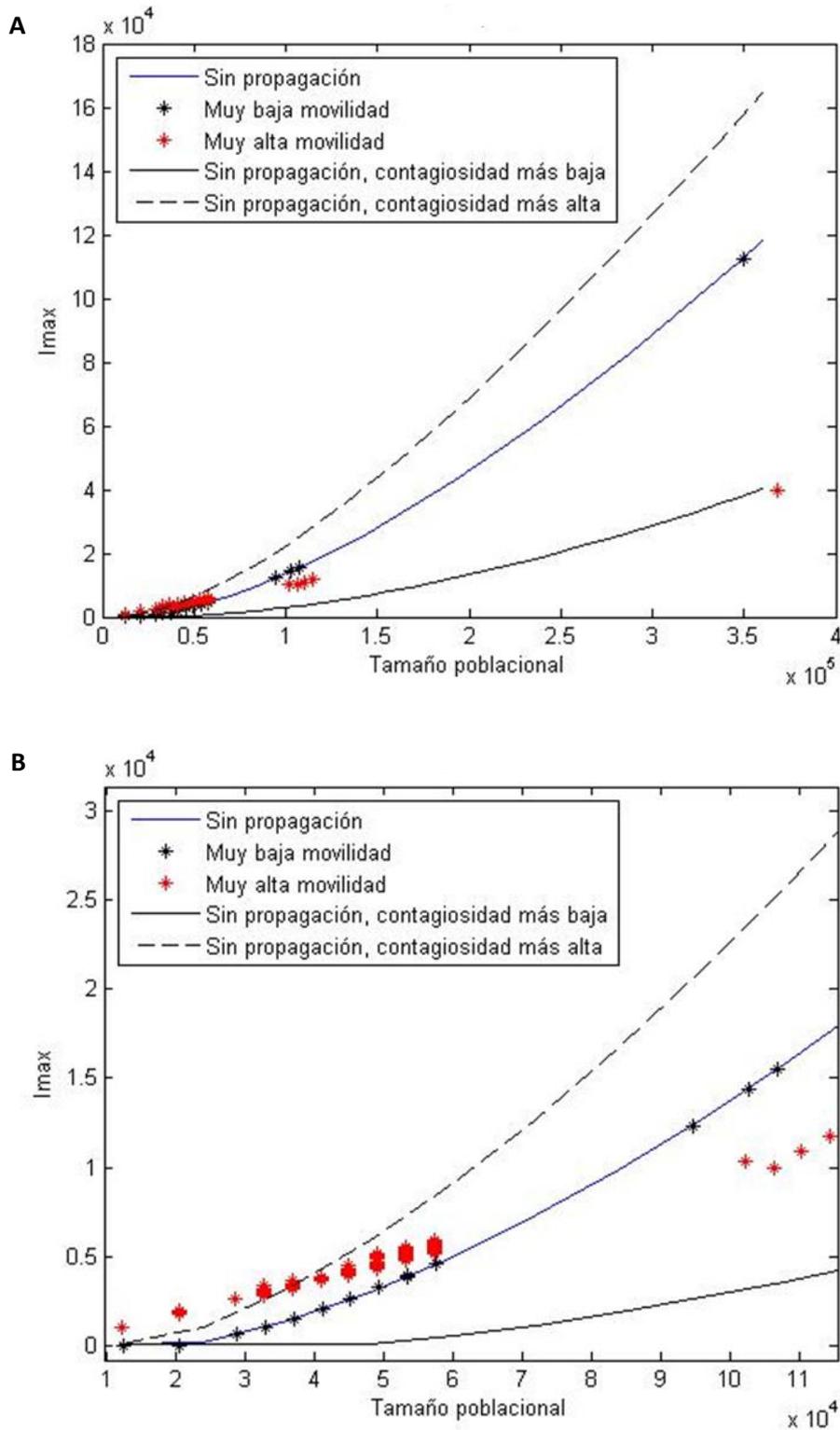


Figura 3.5- A) I_{max} en función del Tamaño poblacional. Se muestran simulaciones en distintos regímenes y curvas de referencia: (*) régimen de baja movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-14}$), con contagiosidad $\beta_0 = 7,5 \times 10^{-6}$, (*) régimen de alta movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-4}$), con contagiosidad β_0 , (—) modelo sin propagación con contagiosidad β_0 , (—) modelo sin propagación y con contagiosidad $\beta_1 = \beta_0/5 = 1,5 \times 10^{-6}$, (- -) modelo sin propagación y con contagiosidad $\beta_2 = 2\beta_0 = 1,5 \times 10^{-5}$. **B)** Ampliación de A) cerca del origen. En todas las simulaciones $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

De los resultados presentados en la figura 3.5, destacamos los siguientes:

- a) Los resultados obtenidos en régimen de baja movilidad son indistinguibles de aquellos que se obtienen en experimentos sin propagación.
- b) En el régimen de alta movilidad, tanto el hub como los vértices de tamaño poblacional medio se alejan del comportamiento sin propagación como si se tratase de un brote con una contagiosidad menor (Figura 3.5 A). Esto está en concordancia con nuestra hipótesis de que los centros más poblados pierden más individuos infectados de los que reciben, de forma que el brote alcanza un I_{max} menor al que experimentaría en aislamiento.
- c) También en el régimen de alta movilidad, los vértices de menor tamaño poblacional en las redes con propagación, se alejan del comportamiento sin propagación como si experimentaran un brote epidemiológico de mayor contagiosidad (Figura 3.5 B). Esto también está de acuerdo con la hipótesis planteada, de que los vértices menos conectados reciben más individuos infectados que los que aportan, alcanzando un I_{max} mayor al que presentarían en aislamiento.

Como se describe en secciones anteriores, la variable I_{max} en los regímenes mixtos muestra una fuerte dependencia de la movilidad humana, y una débil dependencia con la movilidad del vector. Por esta razón, para el régimen mixto (I), I_{max} se comporta como en el régimen de alta movilidad, mientras que en el régimen mixto (II), su comportamiento es semejante al que tiene el sistema en régimen de baja movilidad. Estas relaciones pueden verse claramente en la figura 3.6 (A y B), en la que se presenta I_{max} en función del tamaño poblacional de los vértices de una red, en los cuatro regímenes de movilidad.

Consideramos ahora el efecto de la movilidad sobre I_{max} . Tomando los resultados de los experimentos sin propagación de la figura 3.5 como referencia, los resultados obtenidos para los regímenes de movilidad se presentan desplazados respecto a la referencia (experimentos sin propagación). Así, el efecto de la movilidad se manifiesta en la diferencia entre I_{max} obtenido en el régimen de no propagación y el I_{max} obtenido en condiciones de movilidad no nula.

Utilizaremos la situación de no propagación como referencia para medir el efecto de la movilidad. En la práctica, para cada vértice, aproximaremos I_{max} en movilidad nula a partir de los resultados obtenidos en movilidad baja, debido a su comportamiento equivalente (Figura 3.5). Tomando el régimen de baja movilidad como referencia, evaluaremos el comportamiento de los otros tres regímenes por comparación.

Definimos entonces la variable Δ , como la diferencia entre I_{max} sin propagación e I_{max} con propagación, según la ecuación:

$$\Delta_{\text{movilidad}} = I_{\text{max}(\text{movilidad nula})} - I_{\text{max}(\text{movilidad})} \quad 3.1$$

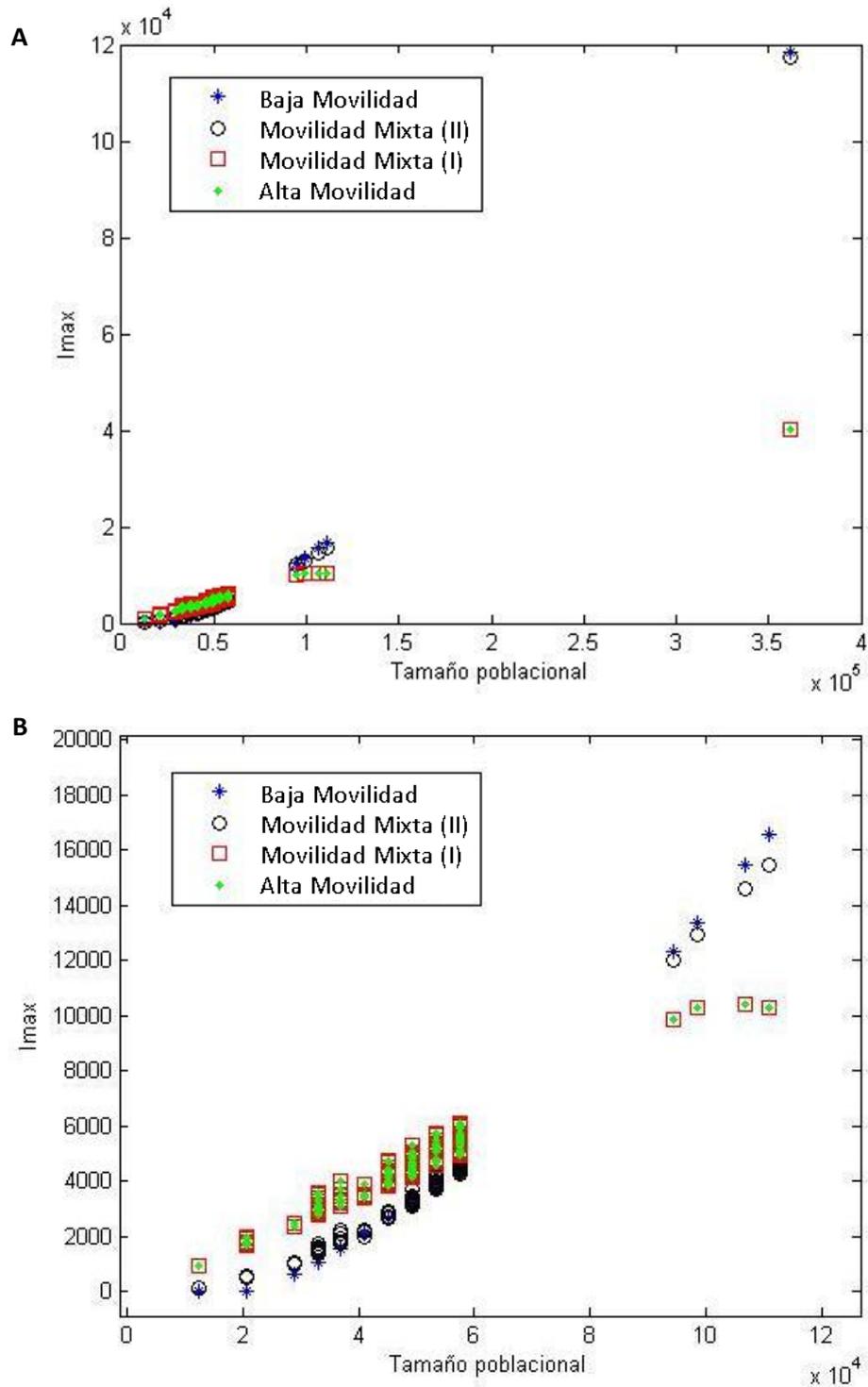


Figura 3.6- I_{max} en función del tamaño poblacional de los vértices de una red en los cuatro regímenes de movilidad descritos. **A)** Intervalo completo de tamaños poblacionales. **B)** Ampliación para los vértices de menor tamaño poblacional. En todas las realizaciones $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$, al igual que en la figura 3.5.

A partir de esto, tendremos valores de la variable Δ para cada vértice de la red, en cualquiera de los regímenes analizados anteriormente. En la figura 3.7 se muestra Δ en función del tamaño poblacional obtenido para las mismas simulaciones que en la figura

3.6. Puede verse allí, que Δ para los regímenes de baja movilidad y movilidad mixta (II) es muy cercano a cero, para todos los tamaños poblacionales. Esto es así porque tales regímenes no se apartan prácticamente del comportamiento sin propagación.

Por otro lado, para los regímenes de alta movilidad y movilidad mixta (I), puede verse que los vértices de menor tamaño poblacional presentan valores negativos de Δ , puesto que alcanzan valores de I_{max} mayores a los obtenidos sin propagación, mientras que los vértices más poblados muestran valores de Δ positivos, producto de alcanzar valores más bajos de I_{max} que los que alcanzarían sin propagación. En particular, entre los vértices más poblados, a mayor tamaño poblacional, mayor es Δ , o sea, mayor es el efecto de la movilidad.

En busca del mecanismo detrás del efecto de la movilidad I_{max} en los vértices de la red, respecto a lo que les ocurre en aislamiento, exploramos las posibles variables que explicarían los resultados obtenidos para Δ .

Primero consideraremos el flujo de individuos a través de cada centro poblado. Dado que, en cualquier régimen de movilidad, ya sea los analizados en las subsecciones anteriores, o cualquier otro definido a partir de una combinación específica de parámetros α_H y α_V , por la forma en la que el modelo está construido, el número de individuos de ambas especies en cada centro poblado, es constante en el tiempo. Esto implica que, si el número de infectados, de cualquier especie, está creciendo en un centro poblado, esto no se debe a que este esté creciendo en número de individuos. Así, los flujos de entrada y salida de cada vértice, suman cero en todos los casos, haciendo indiscriminables a los vértices en este aspecto.

Por otro lado, el modelo establece que el número de individuos que “visitan” cada centro poblado por unidad de tiempo varía en un amplio intervalo, proporcional al tamaño poblacional del centro poblado, de forma que el número de individuos que llegan al hub de la red difiere ampliamente del número de individuos que lo hacen a un centro menos poblado, en un mismo intervalo de tiempo. Definimos *flujo de entrada* al n -ésimo vértice de la red (J_n^i), como la suma de todos los flujos que introducen individuos humanos en el vértice a partir de sus vecinos. De forma análoga, podríamos definir al *flujo de salida* como la suma de todos los flujos que quitan individuos de un vértice. Ambos flujos son iguales en magnitud, pero afectan al tamaño poblacional del vértice de forma contraria.

Dado que el flujo de entrada a un vértice es la suma de todos los flujos que provienen de sus vecinos, que, además, estos son directamente proporcionales al tamaño poblacional del vértice según la ley gravitacional impuesta, y que, a la vez, su tamaño poblacional es proporcional a su grado, según se impone para la construcción del modelo, es esperable que el flujo de entrada a los vértices crezca con el grado de estos. Un ejemplo de la relación entre el flujo de entrada y el grado de los vértices de la red se presenta en la figura 3.8, en la que puede verse una relación creciente entre el grado de los centros poblados y su flujo de entrada. Aunque esta relación es la tendencia general, en algunos casos se tienen centros poblados que, con mayor grado que otros, presentan un menor flujo de entrada. Esto se debe al proceso de unión del grafo jerárquico y el grafo regular para la generación del grafo para el humano, del que pueden resultar como

vecinos, centros poblados que están relativamente lejos entre sí. Además, el proceso de unión entre grafos modifica la correlación entre grados que presenta el grafo jerárquico originalmente.

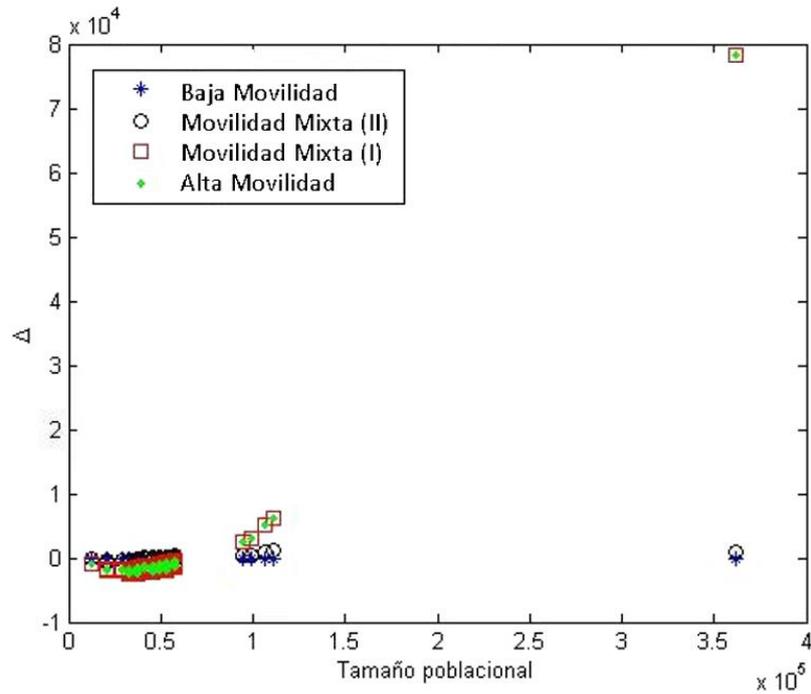


Figura 3.7- Δ en función del tamaño poblacional para una red en los cuatro regímenes de movilidad. Los resultados corresponden a las simulaciones de la figura 3.6.

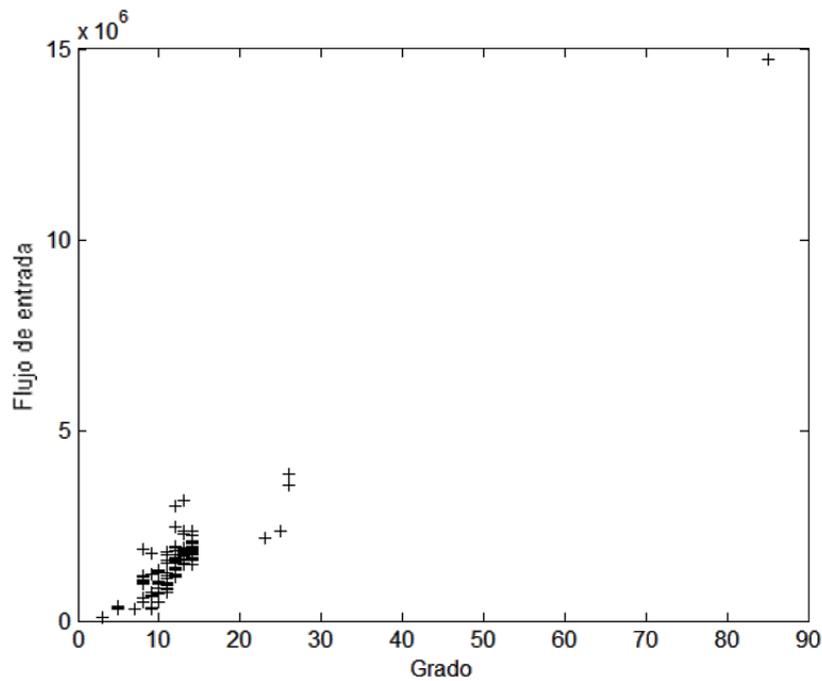


Figura 3.8- Flujo de entrada en función del grado para la red utilizada en los experimentos de las figuras 3.6 y 3.7, con $\alpha_n = 10^{-4}$.

Decidimos evaluar entonces, cómo se relaciona Δ con J^i , puesto que el flujo de entrada de humanos a cada vértice, varía en un intervalo más o menos amplio (Figura 3.8). Los resultados correspondientes a los experimentos de las figuras 3.6 y 3.7 se muestran en la figura 3.9, la cual fue obtenida para los regímenes de alta movilidad, movilidad mixta (I) y movilidad mixta (II).

Nuevamente, el comportamiento del sistema en régimen de movilidad mixta (I) se muestra similar al que se observa para el régimen de alta movilidad, como puede verse por la superposición de los puntos correspondientes a ambos regímenes en la figura 3.9 A y B. En ambos casos, los cinco centros con mayor Δ , los que son también los centros más poblados (Figura 3.7), muestran que, a mayor flujo de entrada, mayor Δ (Figura 3.9 A). Por otro lado, para el resto de los vértices que forman la red, el flujo de entrada varía dentro de un intervalo relativamente estrecho, y su Δ es negativo y muy poco variable, sin una tendencia clara en la relación entre ambas variables (Figura 3.9 B).

En cambio, los resultados obtenidos para el régimen de movilidad mixta (II) (figura 3.9), presentan un intervalo muy estrecho de flujo de entrada, por presentar baja movilidad humana, y también un intervalo estrecho para Δ . Esto último es razonable, puesto que este régimen de movilidad se comporta de forma muy similar al régimen de referencia (baja movilidad). Para este régimen, la tendencia es menos clara que para los otros dos regímenes. Si bien, los vértices con mayor Δ , presentan también alto flujo de entrada en comparación con los otros vértices de la red, los vértices con menor flujo de entrada presentan alta variabilidad en el Δ observado. A la vez, los vértices de menor tamaño presentan valores negativos y positivos de Δ , de forma que, en este régimen, algunos de los vértices con menor flujo de entrada experimentan el brote epidémico de forma menos intensa a lo que se observa en condición de no propagación.

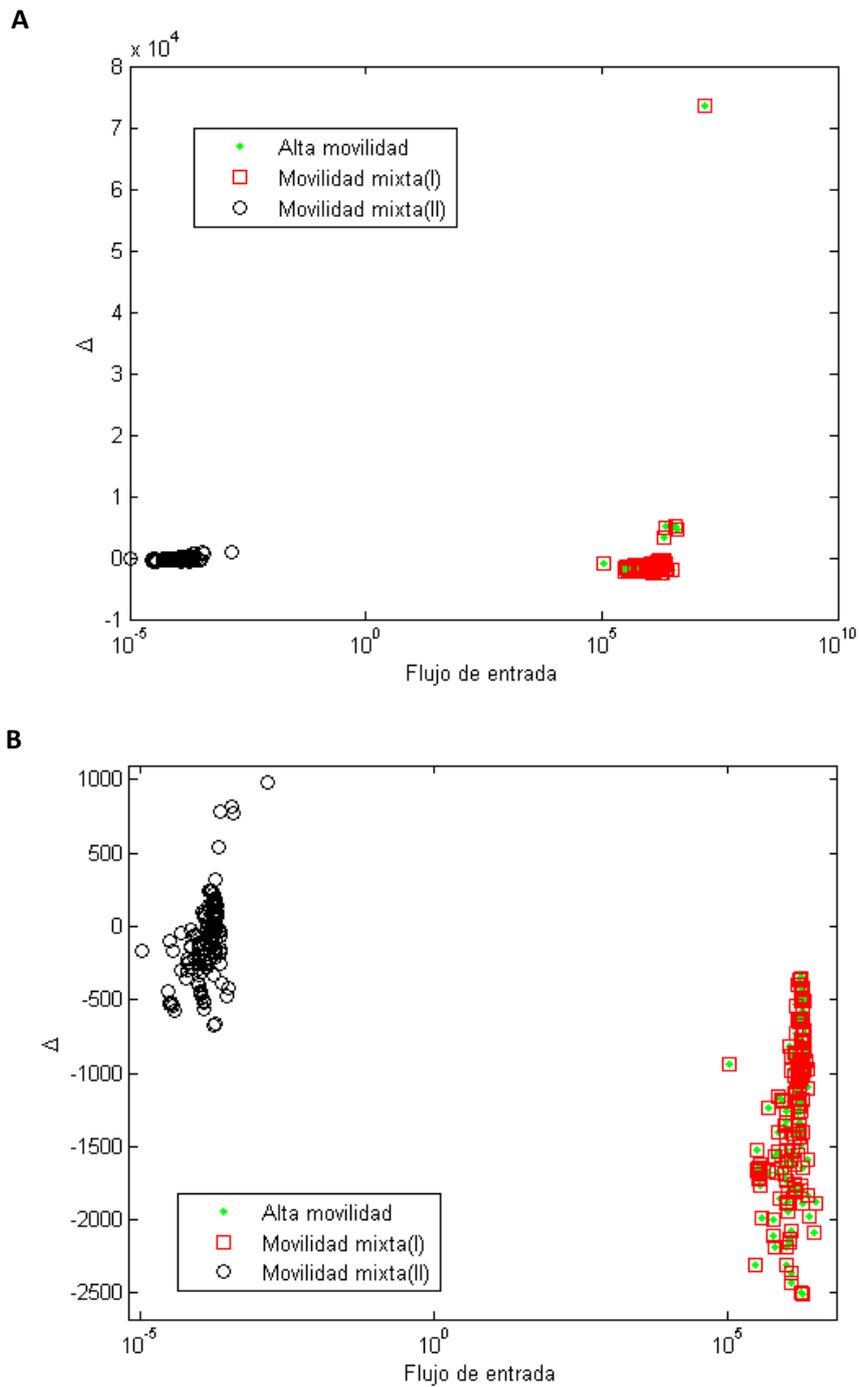


Figura 3.9- Δ en función del flujo de entrada de cada vértice en los regímenes de alta movilidad, movilidad mixta (I) y (II). Se muestran los resultados de los experimentos correspondientes a la figura 3.6. **A)** Intervalo completo de datos, abscisas en escala logarítmica. **B)** Ampliación para los valores de $\Delta < 1000$.

3.2.1.4- Alcance local del brote epidémico: el número final de recuperados

Una vez exploradas la intensidad y la dinámica temporal de un brote epidémico frente a la movilidad de los organismos, decidimos poner foco en el alcance local de un brote epidémico en las diferentes condiciones de movilidad de los organismos en la red. Para ello, hicimos uso de las variables R_∞ y r_∞ , que miden la magnitud del número total de individuos que han atravesado la enfermedad en el tiempo en que esta permanece y que definimos al inicio de la Sección 3 (Tabla 3.1).

Para trabajar con la versión local de estas variables, definimos $R_{j\infty}$ al número final de humanos recuperados, y $r_{j\infty}$ a la fracción de humanos recuperados sobre el total de individuos en el j -ésimo centro poblado: $r_{j\infty} = R_{j\infty}/N_j$.

Realizamos simulaciones del desarrollo de un brote epidémico para diferentes valores de α_H . Los resultados locales de R_∞ y r_∞ obtenidos en función del tamaño poblacional de los centros poblados de la red se muestran en la figura 3.10. Según puede verse en la figura 3.10 A, el número final de recuperados en cada centro poblado crece con el tamaño poblacional. En particular, R_∞ crece linealmente con N , como se sugiere en la figura 3.10 B, en la que puede verse que r_∞ en cada centro poblado (la pendiente de R_∞ en función de N), es independiente del tamaño poblacional.

La razón por la que el sistema alcanza un estado estacionario en el que todos los centros poblados tienen el mismo valor de r_∞ se explora en la subsección 5.7.

La fracción final de recuperados en cada vértice ($r_{j\infty}$), es también la fracción final de recuperados en toda la red ($r_\infty = \frac{R_\infty}{N_T}$). Esto puede verse de la siguiente forma:

$$r_\infty = \frac{R_\infty}{N_T} = \frac{\sum_j R_{j\infty}}{N_T} = \frac{\sum_j r_{j\infty} N_j}{N_T} = \frac{r_{j\infty} \sum_j N_j}{N_T} = \frac{r_{j\infty} N_T}{N_T} = r_{j\infty} \quad 3.2$$

Además, puede verse también, que r_∞ decrece (dentro de un intervalo muy estrecho) cuando la movilidad general del sistema aumenta, según se aprecia en la figura 3.11, en la que presentamos el r_∞ característico obtenido para la red, en función del valor del parámetro α_H que establecimos para las simulaciones, en condiciones de $\alpha_H = \alpha_V$. Se aprecia un comportamiento límite en la relación entre r_∞ y α_H , de forma que, por debajo de cierto valor de α_H , cambios relativamente grandes de este parámetro, modifican muy poco el r_∞ obtenido.

Exploramos solamente el intervalo de α_H entre 10^{-4} y 10^{-8} , porque el tiempo que tarda el sistema en alcanzar el estado estacionario crece aceleradamente cuanto menor es la movilidad general en el sistema, comprometiendo nuestra capacidad de cómputo.

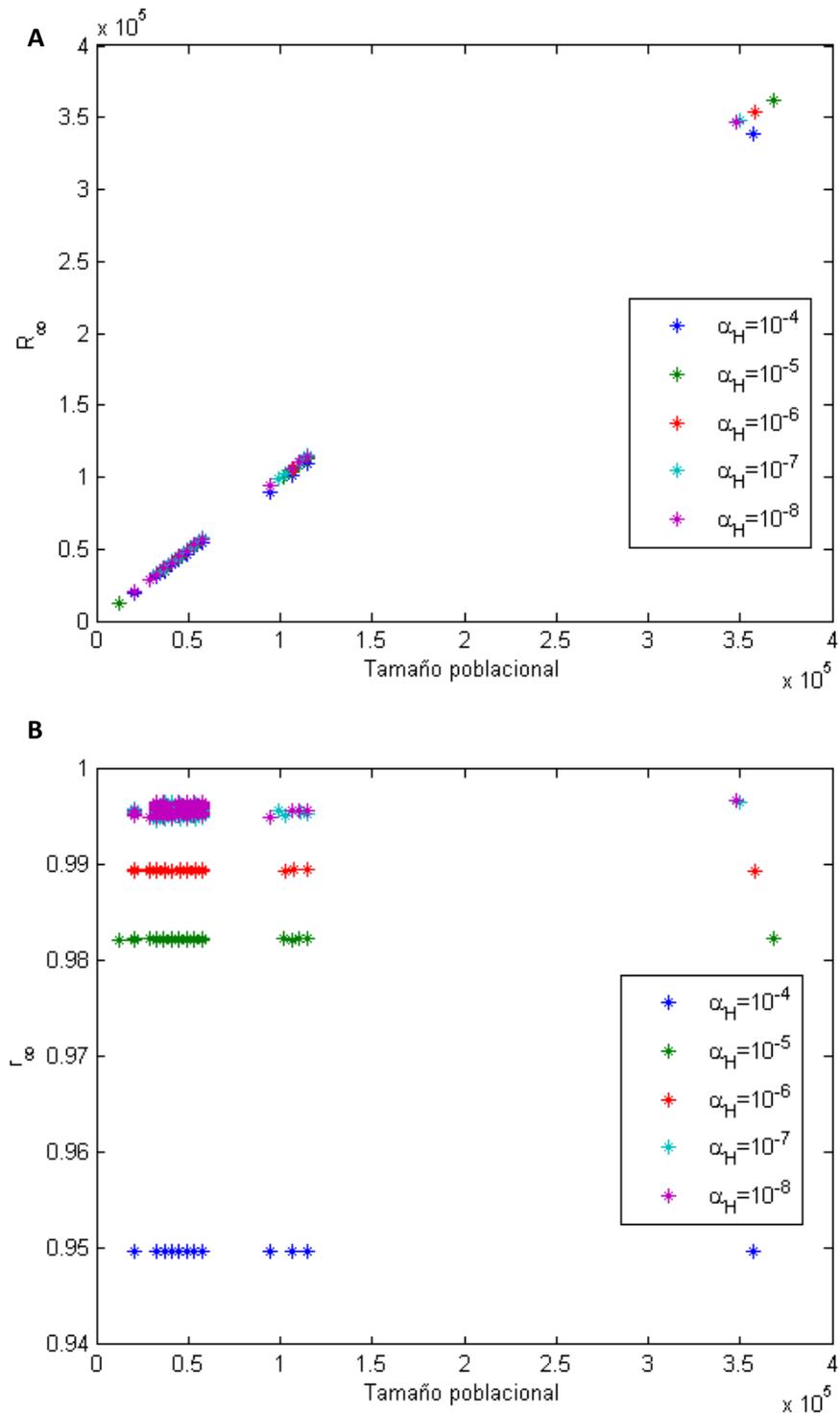


Figura 3.10- Resultados locales sobre el alcance de un brote epidémico. Los experimentos fueron realizados para diferentes valores de α_H . **A)** R_∞ en función del tamaño poblacional de los centros poblados. **B)** r_∞ en función del tamaño poblacional de los centros poblados. En todos los experimentos $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\beta = 7,5 \times 10^{-6}$, $\rho = 2/3$, $\mu = 0,8$, $\gamma = 9 \times 10^{-4}$ y $\alpha_V = \alpha_H$.

De forma general, puede verse que además de los efectos que tiene la movilidad sobre la intensidad del brote epidémico, descrito en subsecciones anteriores, también tiene un efecto sobre el alcance del brote epidémico en la red completa, de forma que, cuanto

mayor es la movilidad del humano, menor será el alcance del brote, al menos en el rango de alta movilidad para el humano. Discutiremos nuevamente este fenómeno en el análisis de los resultados globales del alcance de un brote epidémico en la subsección 3.2.2.3.

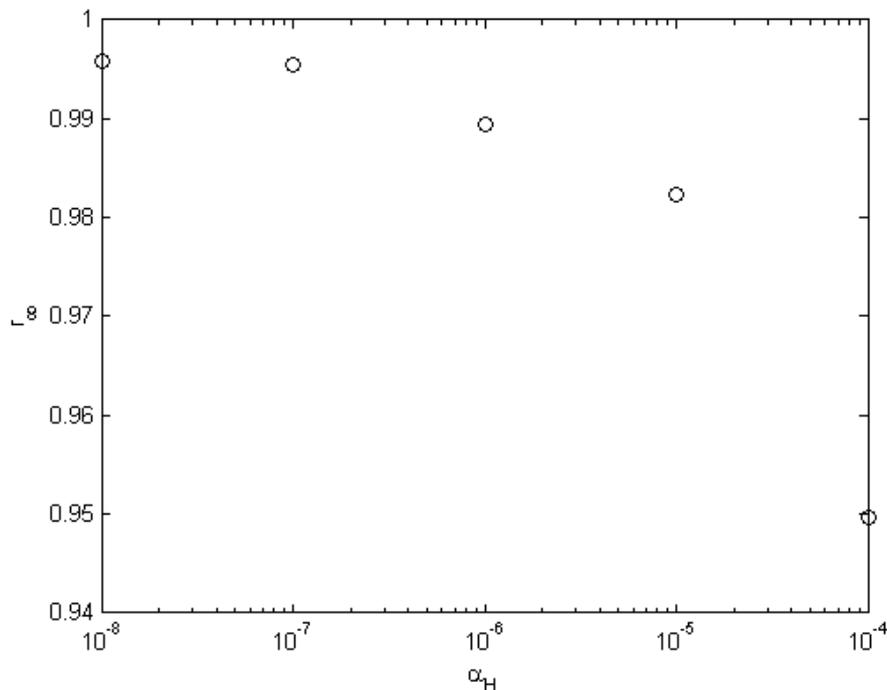


Figura 3.11- r_∞ en función de α_H para los experimentos de la figura 3.10. Nótese que para los valores más bajos de α_H , los cambios en r_∞ son muy pequeños.

3.2.1.5- Incidencia del centro más poblado en la dinámica local de la red

Parte de las características estructurales de la capa del humano es la presencia de un centro poblado con un grado mucho mayor al promedio. A partir de esto, decidimos evaluar la importancia dinámica de este centro poblado en el desarrollo local de un brote epidémico.

Realizamos experimentos de reducción del flujo de entrada y salida de humanos al centro más poblado de la red en la capa del humano, para diferentes regímenes de movilidad.

En la figura 3.12 se muestran resultados de I_{max} en función del tamaño poblacional para una misma red en régimen de alta movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-4}$), para diferentes niveles de reducción del flujo a través del vértice más poblado, expresado como el porcentaje de flujo que persiste: 0% implica la cancelación total de la entrada y salida de humanos al centro más poblado, 100% implica la no modificación del flujo de ese centro poblado.

En la figura 3.12 puede verse que la reducción del flujo a través del centro más poblado modifica sutilmente el I_{max} de los vértices de la red en la mayor parte del intervalo en el que varía, salvo cuando el flujo se anula completamente, situación en la cual se tiene el

cambio más notable. En esta situación, se tiene una reducción relativamente pequeña del número máximo de infectados en todos los centros poblados, salvo por el centro sobre el que se aplican las restricciones de movilidad, que muestra un gran aumento en su I_{max} .

La anulación del flujo de humanos a través del centro más poblado no evita la llegada del brote al mismo, puesto que todavía permanece incambiado el intercambio de individuos entre las poblaciones de vector, que permiten la llegada de la enfermedad a cualquier vértice de la red.

La reducción del flujo de humanos en el centro más poblado conduce a un cambio en el I_{max} de los centros poblados, de forma que el sistema abandona gradualmente el comportamiento característico observado en el régimen de alta movilidad (asteriscos negros en la figura 3.12), hasta obtenerse el comportamiento característico del régimen de baja movilidad (asteriscos azules en la figura 3.12), mostrado en la subsección 3.2.1.1.

Acercas de la implementación de medidas restrictivas sobre el desplazamiento de los individuos, puede verse que, a nivel del centro más poblado, las medidas implementadas conducen a un aumento de I_{max} a nivel local, y que el efecto más importante en la red se alcanza en la situación en la que se establece el aislamiento total. Por tanto, la implementación de esta medida, aun teniendo un amplio efecto general, resulta en un altísimo costo para el centro poblado en el que se aplica.

Asociados a los resultados de I_{max} , obtuvimos también resultados de $T_{I_{max}}$ que se muestran en la figura 3.13. En este caso, otra vez puede verse que los cambios, en casi todo el intervalo de variación del flujo, generan una pequeña disminución en el $T_{I_{max}}$ local. Sin embargo, los cambios extremos (aislamiento de los humanos en el centro más poblado), generan un cambio ciertamente distinto: mientras que el centro más poblado experimenta una disminución importante de su $T_{I_{max}}$, esta variable aumenta en los otros vértices de la red, contrario a la tendencia mostrada para los otros niveles de reducción del flujo. Este comportamiento puede interpretarse como un desacoplamiento total en la dinámica del centro más poblado y el resto de la red, aun cuando el vector presenta gran movilidad.

Por otro lado, realizamos el mismo experimento en condiciones de baja movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-9}$). En la figura 3.14 se muestran los resultados de I_{max} local, con diferentes variaciones del flujo a través del centro más poblado. Allí puede verse que, frente a ninguna variación en el flujo de humanos a través del centro más poblado, se observa un cambio en el I_{max} local, de ningún vértice de la red.

De manera similar, los resultados de $T_{I_{max}}$ local, en la figura 3.15, muestran una variación muy pequeña en esta variable, para todos los vértices de la red, incluso en el aislamiento del centro más poblado.

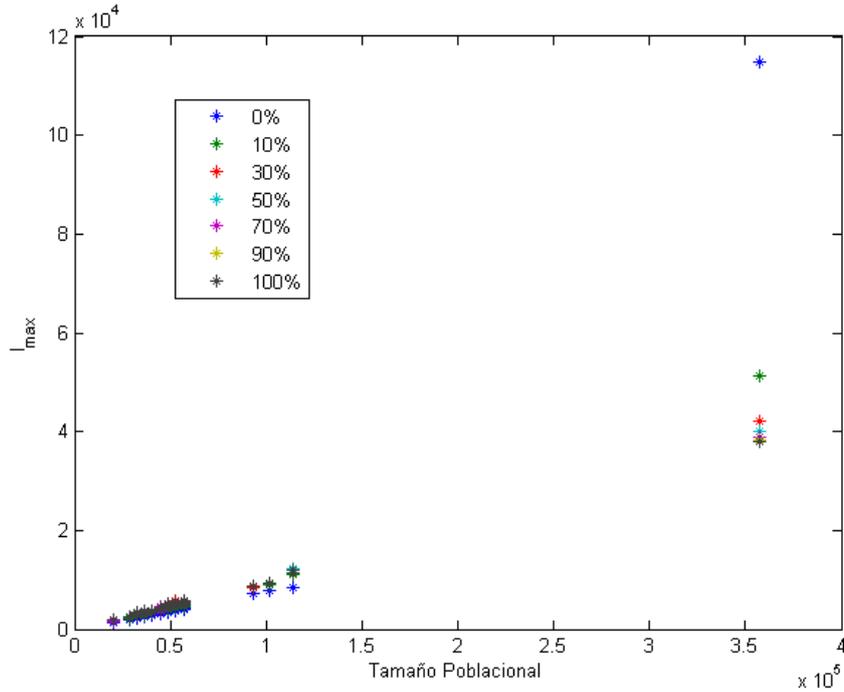


Figura 3.12- I_{max} local en función del tamaño poblacional en régimen de alta movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-4}$), para diferentes grados de reducción del flujo de humanos a través del centro más poblado. La referencia indica el porcentaje de flujo original del centro más poblado que se conserva para la simulación. En estos experimentos $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,4 \times 10^6$, $\beta = 0,0000075$, $\rho = 0,66$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

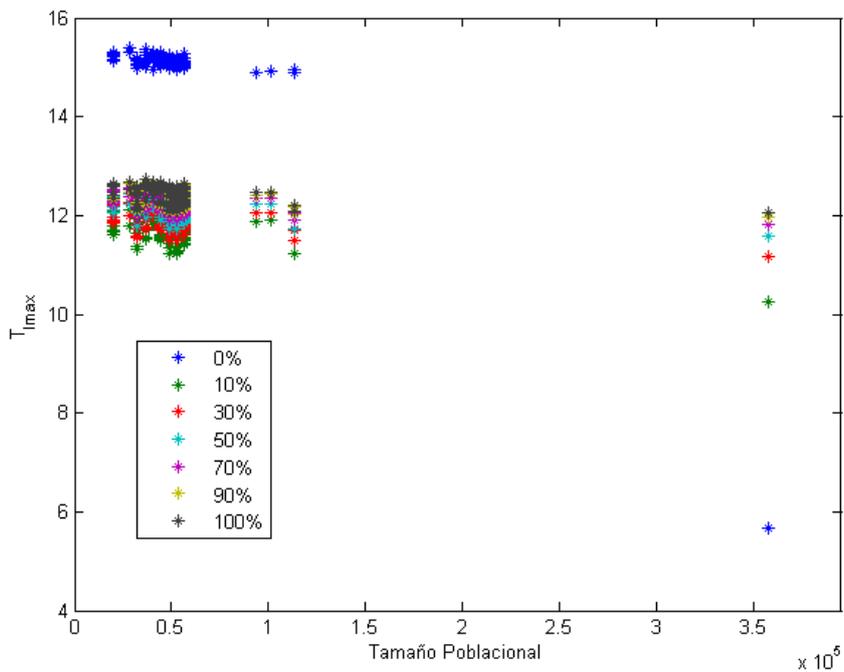


Figura 3.13- $T_{I_{max}}$ local en función del tamaño poblacional en régimen de alta movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-4}$), para diferentes grados de reducción del flujo de humanos a través del centro más poblado. La referencia indica el porcentaje de flujo original del centro más poblado que se conserva para la simulación. En estos experimentos, los parámetros son los mismos que en la figura 3.12.

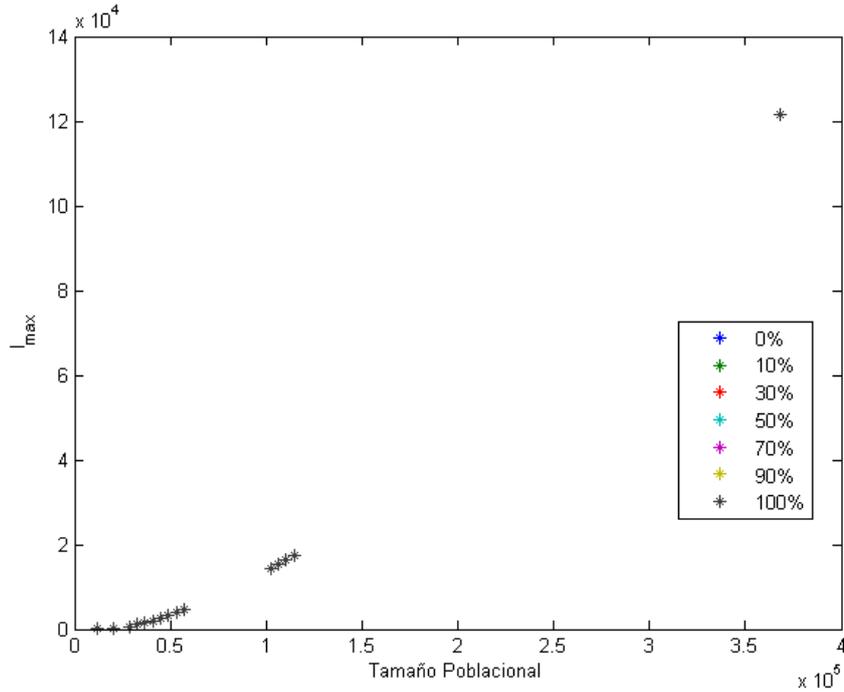


Figura 3.14- I_{max} local en función del tamaño poblacional en régimen de baja movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-9}$), para diferentes grados de reducción del flujo de humanos a través del centro más poblado. La referencia indica el porcentaje de flujo original del centro más poblado que se conserva para la simulación. En estos experimentos $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,4 \times 10^6$, $\beta = 0,0000075$, $\rho = 0,66$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

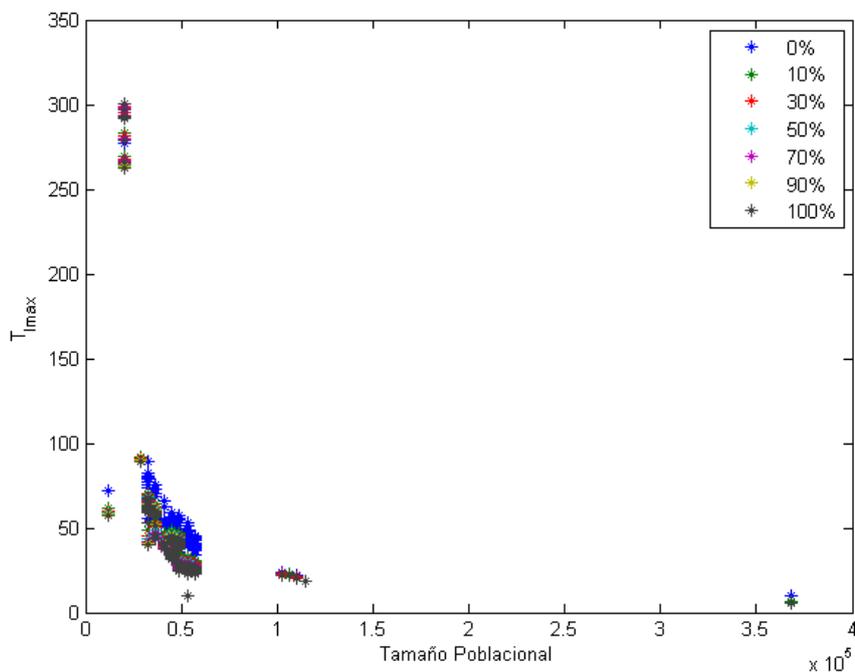


Figura 3.15- T_{max} local en función del tamaño poblacional en régimen de baja movilidad ($\alpha_h = \alpha_v = 10^{-9}$), para diferentes grados de reducción del flujo de humanos a través del centro más poblado. La referencia indica el porcentaje de flujo original del centro más poblado que se conserva para la simulación. En estos experimentos, los parámetros son los mismos que en la figura 3.14.

Es razonable pensar que, en el régimen de baja movilidad, es tan pequeño el intercambio de individuos entre centros poblados, que la disminución del flujo a través del centro más poblado, en cualquier medida, modifica marginalmente el flujo general de la red, y con él, la dinámica del sistema.

3.2.2- Estudio de las características globales del brote epidémico

3.2.2.1- Intensidad global del brote epidémico y escala temporal

Buscamos evaluar cómo la movilidad de humano y vector afectan a la dinámica general del sistema, en particular, cómo modifican la intensidad del brote epidémico. Similar a como hemos procedido en subsecciones anteriores, mediremos la intensidad de un brote epidémico en la red como el número máximo de infectados en toda la red (I_{max}).

$$I_{max} \equiv \max \left(\sum_{i=1}^{i=w} I(t)_i \right) \quad 3.3$$

El número máximo de infectados en toda la red rara vez es igual a la suma de los I_{max} en cada centro poblado, puesto que, en general, cada uno de ellos llega a este punto de la evolución local del brote en un momento diferente. Sería exactamente igual, si todos los centros poblados evolucionaran de forma totalmente concertada, posiblemente, en ausencia total de la heterogeneidad espacial que se propone en este modelo.

Estrictamente:

$$I_{max} (global) \leq \sum_{i=1}^{i=w} I_{max_i} \quad 3.4$$

Es nuestro interés evaluar como la movilidad de ambos organismos afecta la intensidad global del brote epidémico. Resultados globales de I_{max} en función de los parámetros de movilidad del humano y el vector (α_H y α_V , respectivamente), se presentan en la figura 3.16. Allí se tienen resultados de simulaciones para distintos pares de valores de α_H y α_V , como una superficie. Puede verse que el I_{max} mínimo se obtiene para los valores más bajos de α_H y α_V , mientras que los valores más altos de I_{max} ocurren para valores altos de α_H , independientemente de α_V .

Dado que el mínimo señalado ocurre en el extremo del intervalo, cabe la pregunta de si se trata de una conclusión inexacta, producto del intervalo considerado. Sobre esto, deben considerarse dos hechos: primero, se trata de un mínimo poco profundo, de forma que los valores vecinos son muy parecidos; y segundo, la escala de los intervalos es logarítmica, de forma que las diferencias absolutas son muy pequeñas cuanto menor

sea el valor de los parámetros, de forma que asumimos que se trata de un comportamiento asintótico, y que obtendríamos resultados similares para valores aún más pequeños de los parámetros de movilidad. Por otro lado, este extremo del intervalo bidimensional es la condición de baja movilidad antes definida, la cual es, en muchos aspectos, indistinguible de la movilidad nula.

En cuanto al efecto individual de cada parámetro de movilidad sobre I_{max} , la dependencia de esta con α_V depende de α_H : mientras que para valores bajos de α_H , I_{max} crece con α_V , para valores altos de α_H , I_{max} es independiente de α_V , de forma que, en esta situación, α_H tiene un efecto mucho mayor que α_V sobre I_{max} . Esto mismo puede verse con claridad en la figura 3.17, en la que se presentan los mismos resultados de la figura 3.18, como curvas de I_{max} en función de α_V para algunos valores de α_H .

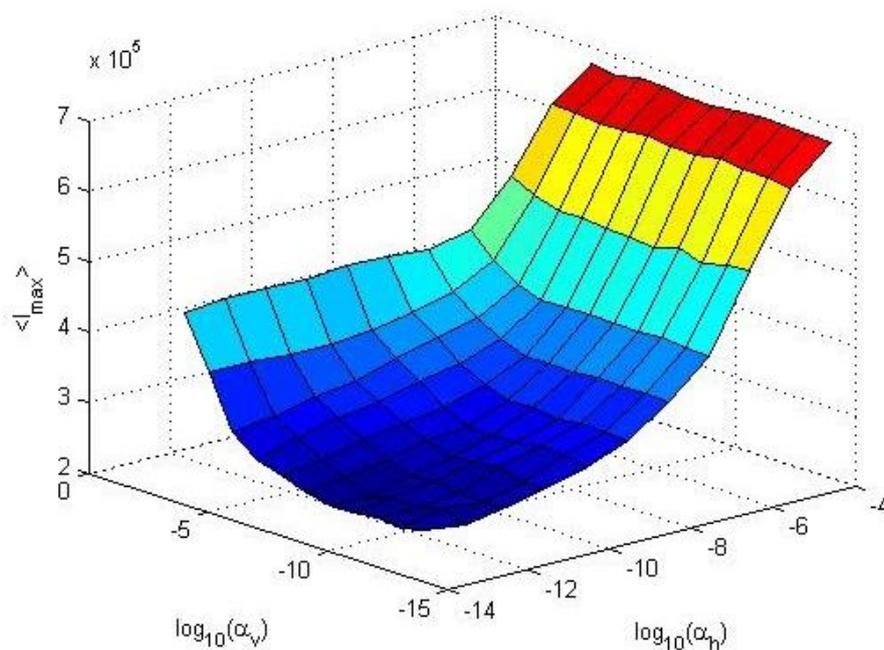


Figura 3.16- I_{max} en función de α_H y α_V . Los valores de I_{max} indicados en cada caso corresponden al promedio de 10 realizaciones. Ambos parámetros toman valores entre 10^{-14} y 10^{-4} . En todas las realizaciones $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

En la figura 3.17 puede verse de forma clara la independencia entre I_{max} y α_V cuando α_H es grande, mientras que para valores sucesivamente menores de α_H , I_{max} crece con α_V y presenta un valor límite cuando α_V es muy bajo, más bajo cuanto menor sea α_H .

La relación de I_{max} con α_H es sutilmente diferente a la que tiene con α_V , como puede verse en la figura 3.16 y de forma simplificada en la figura 3.18. En la figura 3.18 se presenta los resultados de I_{max} de la figura 3.16, en función α_H , para algunos de valores de α_V . En esta figura, se tiene que I_{max} crece con α_H , y muestra un valor asintótico para valores bajos de α_H . A diferencia de lo que ocurre con α_V , I_{max} muestra dependencia con α_H , para cualquier valor de α_V . La independencia entre I_{max} y α_V para valores altos de

α_H , también se aprecia en esta figura, ya que todas las curvas se superponen casi completamente para los valores más altos de α_H .

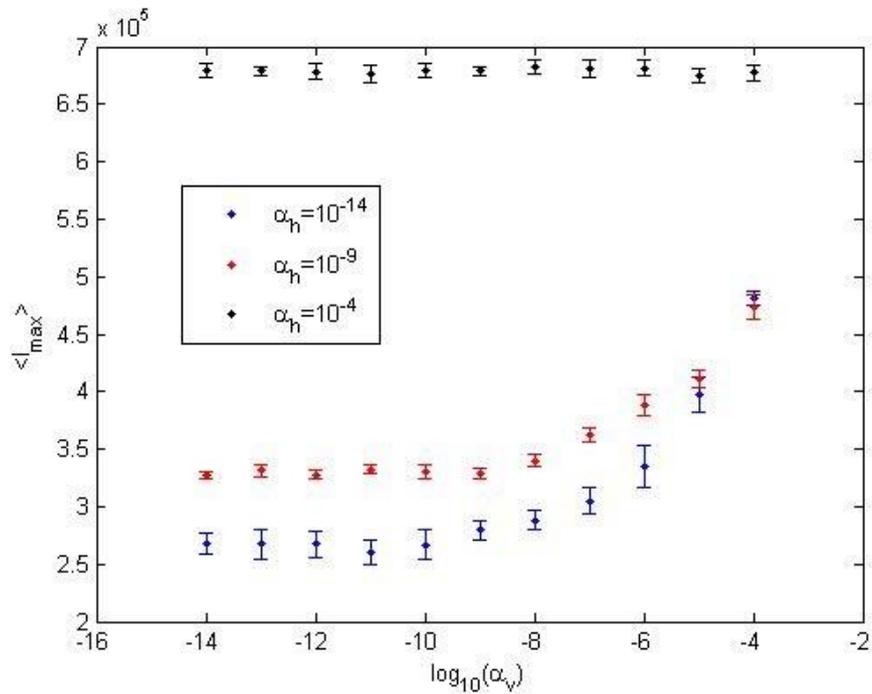


Figura 3.17- I_{max} en función de α_V para diferentes valores α_H . Mismos experimentos que en la figura 3.16. Se muestra el I_{max} promedio de 10 realizaciones, y las barras indican un desvío estándar. Los valores de parámetros son los listados para la figura 3.16.

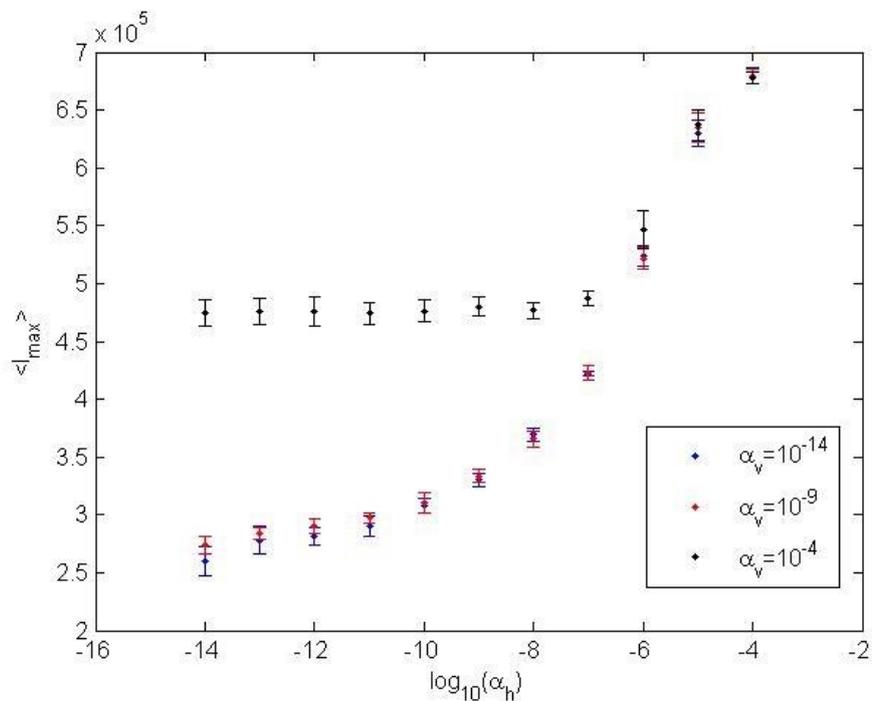


Figura 3.18- I_{max} en función de α_H para diferentes valores α_V . Mismos experimentos que en la figura 3.16. Se muestra el I_{max} promedio de 10 realizaciones, con barras indicando un desvío estándar a cada lado. Los valores de parámetros son los listados para la figura 3.16.

Resultados presentados en subsecciones anteriores, indicaban una incidencia asimétrica de los parámetros de movilidad sobre las variables medidas del sistema. Nuevamente, la diferente cantidad de aristas en la capa del humano y las diferencias en estructura entre ambas capas, podrían explicar este efecto desigual entre los parámetros de movilidad de ambas especies. También es posible que la diferencia en el número total de individuos de cada especie que habitan el mismo centro poblado determine estos resultados.

La observación general de estos datos revela que el sistema muestra un valor más alto de I_{max} cuanto mayores son los parámetros α_H y α_V , con una dependencia desigual de ellos.

Esta observación sobre I_{max} global puede vincularse con los resultados locales mostrados en las subsecciones anteriores (Figuras 3.6 y 3.7). En el régimen de alta movilidad, la red completa experimenta un brote más intenso que el que experimentaría en una situación de baja movilidad, lo que coincide cualitativamente con lo que les ocurre a los vértices de menor tamaño poblacional. Contrariamente, los vértices de mayor tamaño poblacional experimentan un brote comparativamente menos intenso, de forma que, desde su punto de vista, estos vértices perciben la intensidad del brote epidémico de forma contraria a lo que ocurre a nivel global, y estas diferencias se acentúan cuanto mayor es la movilidad general.

La forma en la que cada centro poblado contribuye al I_{max} de la red es también tema de discusión. Como ya habíamos adelantado, el I_{max} global no es la suma de los I_{max} locales, debido a la escala temporal del proceso y la evolución en paralelo del brote epidémico en cada uno de los centros poblados, por ello es importante considerar el $T_{I_{max}}$ de estos.

Por definición, un centro poblado alcanza su número máximo de infectados en su $T_{I_{max}}$. En un entorno de tiempo centrado en $T_{I_{max}}$, y con cierto radio, no necesariamente pequeño, el número de infectados que alcanza el centro poblado, es una fracción grande de su I_{max} .

En el régimen de alta movilidad se ha visto que los centros poblados evolucionan de forma casi concertada (Figura 3.4), y por ello la distribución de los $T_{I_{max}}$ presenta una dispersión pequeña, en comparación a lo visto para el régimen de baja movilidad. Por esta razón, es posible encontrar un momento en el que, al menos, un gran número de los centros poblados estén aportando una fracción importante de su I_{max} a la vez, dando lugar al I_{max} de la red, un I_{max} grande, por ser la suma de varios términos relativamente grandes, incluyendo el centro poblado de mayor tamaño, en el que habita una fracción importante de los individuos de la red.

Por el contrario, en el régimen de baja movilidad, los centros poblados evolucionan con mínimo acoplamiento y la distribución de los $T_{I_{max}}$ muestra gran dispersión (Figura 3.4), de forma que es difícil encontrar un momento en el que los centros poblados aporten a la vez una fracción importante de su I_{max} , razón por la cual el I_{max} global obtenido es de menor tamaño que el que se tiene en el régimen de alta movilidad. Además, la evolución

no concertada de los centros poblados en el régimen de baja movilidad, genera una evolución global de la red caracterizada por la presencia de más de un máximo relativo en el número de infectados total en la red. Este fenómeno será descrito en la subsección 3.2.2.2.

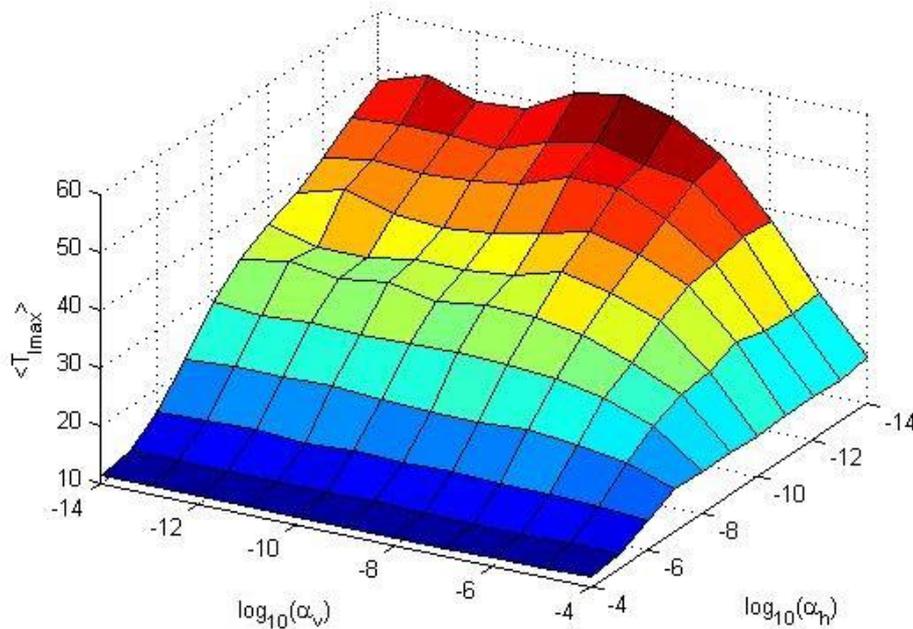


Figura 3.19- $T_{I_{max}}$ en función de α_H y α_V . Los valores de I_{max} indicados en cada caso corresponden al promedio de 10 realizaciones. Ambos parámetros toman valores entre 10^{-14} y 10^{-4} . En todas las realizaciones $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$, como en la figura 3.16.

Otro aspecto central es el momento en el que la red alcanza su máxima emergencia. Resultados de $T_{I_{max}}$ en función de α_H y α_V se muestran en la figura 3.19, como una superficie. Estos resultados corresponden a los mismos experimentos realizados para elaborar la figura 3.16. Allí se puede ver que $T_{I_{max}}$ decrece para valores altos de α_H y α_V , y alcanza su máximo cuando α_H es mínimo. En particular, el máximo $T_{I_{max}}$ se tiene en $(\alpha_H, \alpha_V) = (10^{-14}, 10^{-9})$. Sin embargo, la condición de extremo de este punto es discutible, a partir de lo que se muestra en la figura 3.20.

En la figura 3.20 se muestra algunos de los resultados de la figura 3.19, como $T_{I_{max}}$ en función de α_V , para distintos valores de α_H . Los resultados que allí se presentan, son acompañados por barras que indican un desvío estándar a cada lado del valor promedio de $T_{I_{max}}$. Puede verse que la dispersión es particularmente grande para α_V entre 10^{-12} y 10^{-8} (cuando $\alpha_H = 10^{-14}$), de forma que no es posible afirmar con certeza, que el máximo de $T_{I_{max}}$ ocurre en $(\alpha_H, \alpha_V) = (10^{-14}, 10^{-9})$. Por el contrario, es más prudente sugerir que $T_{I_{max}}$ muestra un comportamiento asintótico para valores pequeños de α_V , más alto, cuanto menor sea α_H , y decrece para valores grandes de α_V . En el caso de la

alta movilidad humana ($\alpha_H = 10^{-4}$), no se ven cambios de T_{max} frente a α_V , de forma que, en situación de alta movilidad humana, la movilidad del vector no afecta T_{max} .

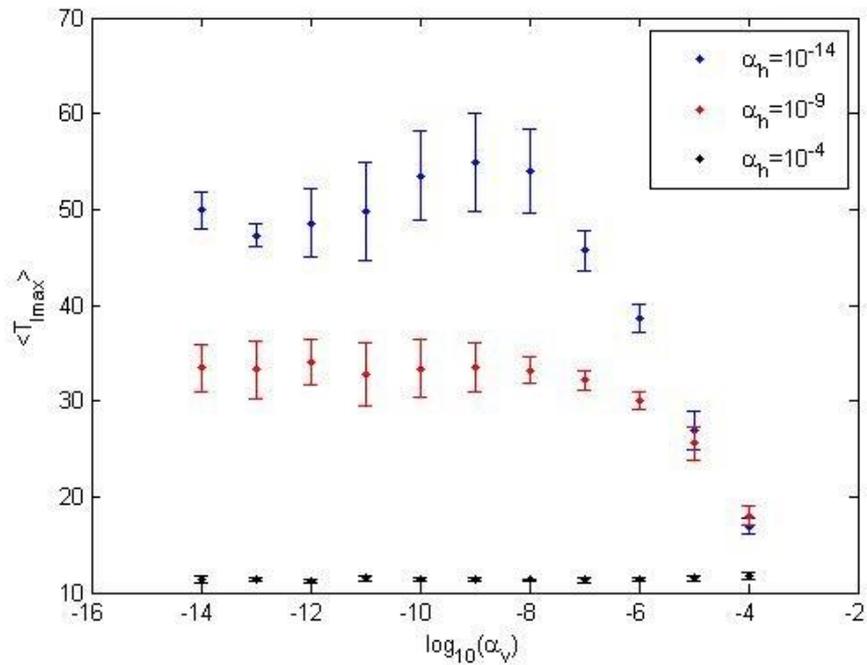


Figura 3.20- T_{max} en función de α_V para diferentes valores α_H . Mismos experimentos que en la figura 3.19. Se muestra el T_{max} promedio de 10 realizaciones, con barras indicando un desvío estándar a cada lado. Los valores de parámetros son los listados para la figura 3.19.

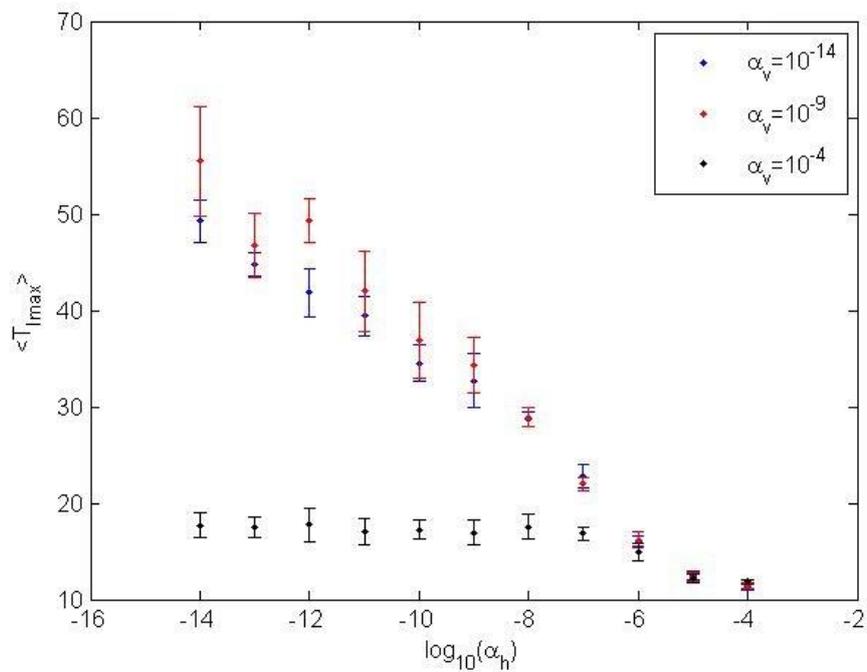


Figura 3.21- T_{max} en función de α_H para diferentes valores α_V . Mismos experimentos que en la figura 3.19. Se muestra el T_{max} promedio de 10 realizaciones, con barras indicando un desvío estándar a cada lado. Los valores de parámetros son los listados para la figura 3.19.

La relación entre $T_{I_{max}}$ y α_H queda más clara en la figura 3.21. Allí puede verse en general, la relación decreciente de $T_{I_{max}}$ con α_H . Mientras que para la movilidad más alta del vector ($\alpha_V = 10^{-4}$), $T_{I_{max}}$ muestra un comportamiento asintótico para α_H muy pequeño, para movilidades medias o bajas del vector, $T_{I_{max}}$ es mayor cuanto menor sea α_H .

La forma en la que la baja movilidad de los organismos, en cualquiera de las capas, conduce a que la red completa alcance tardíamente su máximo global de infectados, puede estudiarse considerando la contribución relativa de cada centro poblado al número de infectados global, como se detalla en la subsección 3.2.2.2.

3.2.2.2- Efecto de la dinámica local en el I_{max} global, en el régimen de baja movilidad

La curva que se obtiene para el número global de infectados en la red en función del tiempo ($I(t)$) muestra algunas características diferentes según el régimen de movilidad que se establezca.

Mientras que, en el régimen de alta movilidad, $I(t)$ alcanza un máximo alto y temprano, en el régimen de baja movilidad este es menor y tardío, comparativamente (Figura 3.22). Lo que es una novedad en este punto, es que, en condiciones de baja movilidad, hay un máximo relativo previo a alcanzar I_{max} .

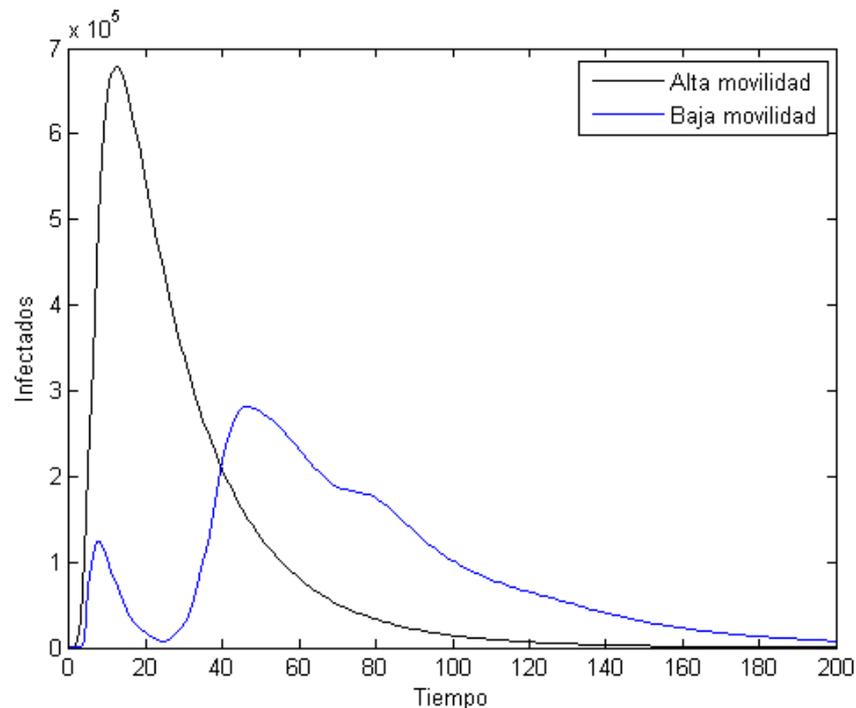


Figura 3.22- I global en función de t para los regímenes de alta y baja movilidad. En ambas realizaciones $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,44 \times 10^6$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

Sabemos, por los resultados presentados en la subsección 3.2.1.2, que en el régimen de baja movilidad existe una amplia dispersión en el momento en el que cada centro

poblado alcanza su I_{max} , y que, además, el centro más poblado tiene un $T_{I_{max}}$ temprano respecto al resto de los vértices de la red.

Suponemos entonces que la evolución casi desacoplada de los centros poblados en este régimen es la causa del patrón característico de evolución del número global de infectados.

Consideramos entonces la evolución de tres subconjuntos de centros poblados: primero, el conjunto integrado únicamente por el centro más poblado; segundo, el conjunto formado por el 2do, 3ro, 4to y 5to centro más poblados; y tercero, el conjunto formado por los otros 139 vértices que constituyen la red. Definimos entonces $I_1(t)$, $I_2(t)$ e $I_3(t)$ al número de infectados en función del tiempo, en cada uno de estos tres conjuntos, respectivamente. Se cumple que $I(t) = I_1(t) + I_2(t) + I_3(t)$.

Si seguimos la evolución de $I(t)$, $I_1(t)$, $I_2(t)$ e $I_3(t)$, como se muestra en la figura 3.23, podemos ver que el primer máximo relativo que alcanza $I(t)$ (curva discontinua), está dado por la evolución temprana del centro más poblado, ya que, en ese máximo, $I_1(t)$ representa aproximadamente el 98 % del total de los infectados. Por otro lado, el segundo máximo relativo (I_{max} de la red), está constituido principalmente por el aporte de $I_3(t)$, que representa aproximadamente el 89 % de $I(t)$, y un aporte menor de $I_2(t)$, que contribuye con el 12 %, aproximadamente.

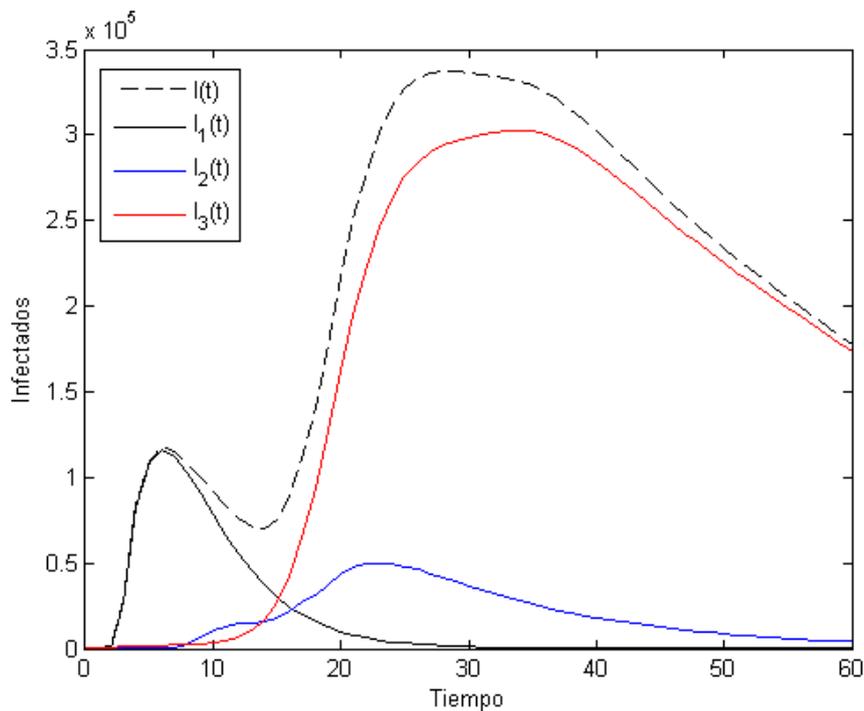


Figura 3.23- Descomposición del número de infectados en función del tiempo. Se muestra la evolución de $I(t)$ y de sus tres componentes $I_1(t)$, $I_2(t)$ e $I_3(t)$.

Puede verse entonces, que el $T_{I_{max}}$ relativamente tardío observado para toda la red, en régimen de baja movilidad, está dado por la evolución tardía de los vértices menos

poblados, y que I_{max} global es relativamente más bajo, en parte, porque a este máximo no contribuye el centro más poblado, con una dinámica mucho más rápida.

3.2.2.3- Efecto de la movilidad en el alcance global del brote epidémico

En la subsección 3.2.1.4 exploramos el alcance local de un brote epidémico a través del número final de recuperados en cada centro poblado. El análisis propuesto y los experimentos realizados coincidían en que la fracción de individuos que atraviesan la enfermedad en cada vértice cuando el brote se extingue ($r_{j\infty}$), es igual para todos ellos. Dedujimos también que $r_{j\infty}$ coincide con el r_{∞} general de la red.

Ahora es turno de explorar la forma en que los parámetros de movilidad afectan r_{∞} para la red completa.

Resultados de r_{∞} en función de los parámetros de movilidad (α_H y α_V), se muestran en la figura 3.24. En ella, la altura de los puntos que constituyen la superficie se obtiene como el promedio de 10 realizaciones. El resultado más notable es que la variación en r_{∞} ocurre en un intervalo muy estrecho, entre 0,95 y 0,99. Además puede verse que r_{∞} decrece a medida que aumentan ambos parámetros de movilidad, y de forma general muestra un comportamiento límite con muy poca variación para movilidades muy bajas.

Por otro lado, r_{∞} muestra una dependencia desigual con los parámetros de movilidad.

Todas estas observaciones pueden apreciarse también en las figuras 3.25 y 3.26, donde simplificamos lo presentado en 3.24, desagregándolo por parámetro de movilidad.

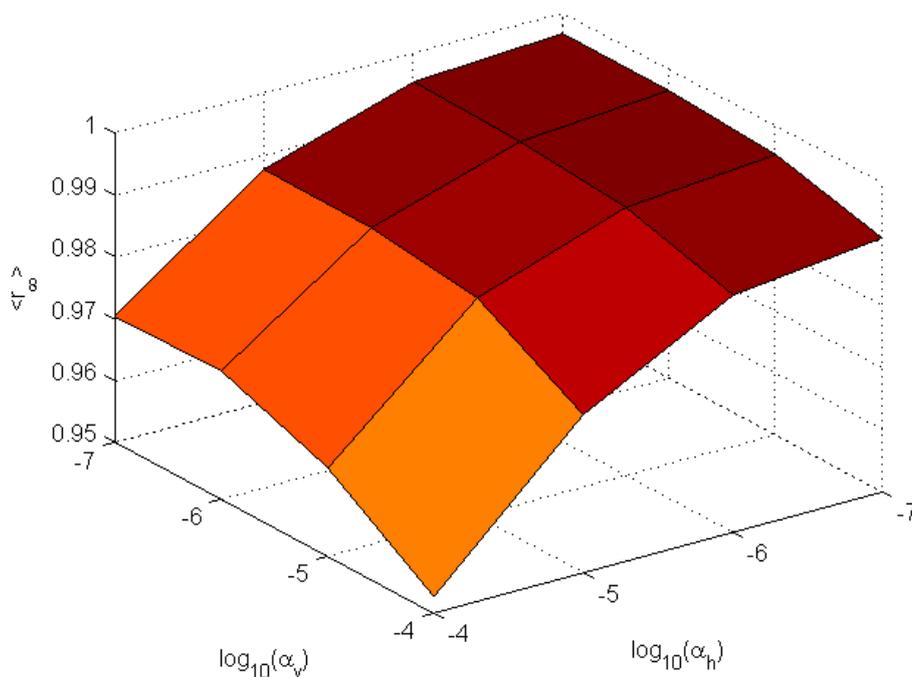


Figura 3.24- r_{∞} en función de α_H y α_V . Los valores de r_{∞} corresponden al promedio de 10 realizaciones. En estos experimentos $w = 144$ vértices, $N_T = 7,2 \times 10^6$, $V_T = 1,4 \times 10^6$, $\beta = 0,0000075$, $\rho = 2/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

Aunque la movilidad parece tener un efecto menor sobre r_∞ , los resultados sugieren que, al menos para estos valores de parámetros epidemiológicos y poblacionales, la alta movilidad reduce en algunas centésimas la fracción final de individuos que atraviesan la enfermedad, posiblemente asociado a la escala temporal del brote epidémico en cada régimen de movilidad. El tiempo que tarda el sistema en relajarse a su estado estacionario es muy distinto en el intervalo de parámetros de movilidad considerado, creciendo algunos órdenes de magnitud cuando se reduce la movilidad.

Debido al tiempo de cómputo requerido para estudiar el comportamiento límite del sistema a valores muy bajos de los parámetros de movilidad, y la poca variación que se obtiene en el valor de r_∞ , restringimos el intervalo de estudio ($10^{-7}, 10^{-4}$) para α_H y α_V .

Comparando las figuras 3.25 y 3.26, se aprecia que cuando es alta la movilidad del humano ($10^{-5} < \alpha_H < 10^{-4}$), los cambios en r_∞ son mayores que cuando es alta la movilidad del vector ($10^{-5} < \alpha_V < 10^{-4}$). Posiblemente, estas diferencias se deban a las asimetrías con la que fueron modeladas ambas capas.

El efecto de ambas movilidades es casi equivalente cuando estas son bajas.

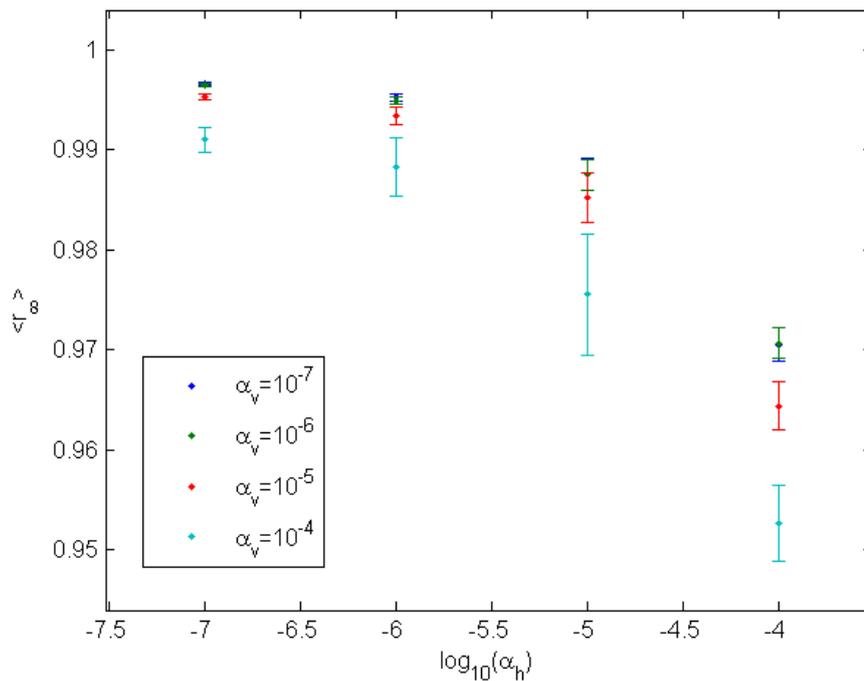


Figura 3.25- r_∞ en función de α_H para diferentes valores de α_V . Mismos experimentos que en la figura 3.24. Se muestra el r_∞ promedio de 10 realizaciones, con barras indicando un desvío estándar a cada lado. Los valores de parámetros son los listados para la figura 3.24.

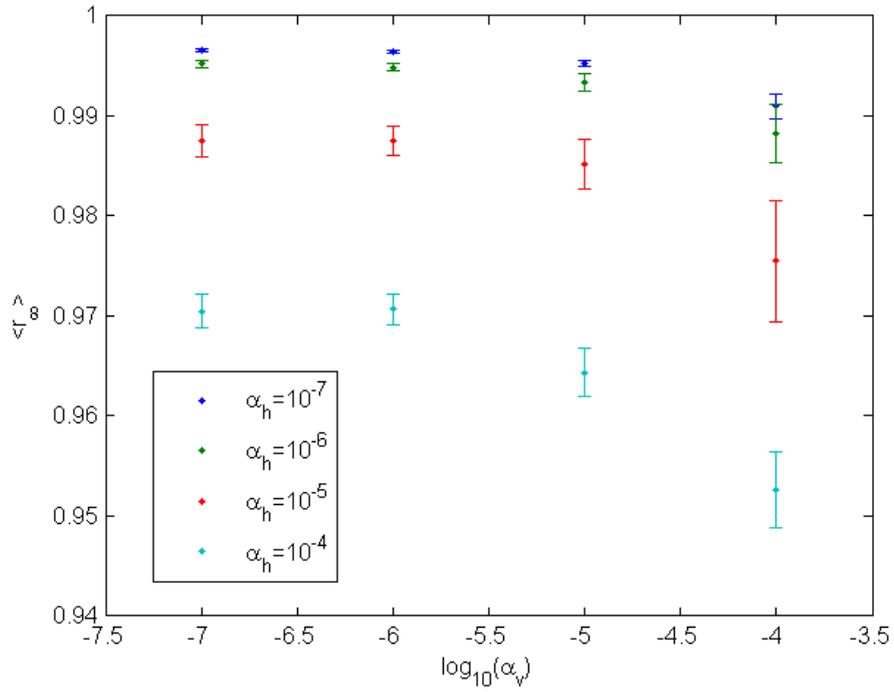


Figura 3.26- r_∞ en función de α_γ para diferentes valores de α_H . Mismos experimentos que en la figura 3.24. Se muestra el r_∞ promedio de 10 realizaciones, con barras indicando un desvío estándar a cada lado. Los valores de parámetros son los listados para la figura 3.24.

4. Discusión y perspectivas

4.1- Efecto de la introducción de heterogeneidad espacial

El comportamiento observado de nuestro sistema, indica que la estructura jerárquica con la que dotamos a la capa del humano no genera diferencias cualitativas respecto de lo observado para la red con conexiones de largo alcance, desarrollada originalmente para mi tesis de grado, y utilizada en este trabajo también.

En ambos casos, globalmente, el comportamiento mostrado por ambas redes se muestra similar a lo que esperaríamos para un modelo de mezcla homogénea (sin espacialidad)⁶. Esto es, la población humana general, compuesta inicialmente por una mayoría de susceptibles y una pequeña fracción de infectados, necesarios para el inicio del brote epidémico, transita por una fase de crecimiento del número de infectados seguida por una fase de decrecimiento de estos hacia un estado estacionario final con una población compuesta únicamente por susceptibles y recuperados. En tanto, la población de vector, inicia y finaliza el brote epidémico totalmente susceptible, con un transitorio de alto número de individuos de vector infectado. Tanto el sistema en mezcla homogénea como cualquiera de las formas de modelar el espacio que utilizamos, se relajan a un estado estacionario en el que no hay individuos infectados de ninguna especie, necesarios para que ocurran todos los procesos de contagio y recuperación que dan la dinámica del brote epidémico, producto de la baja disponibilidad de humanos susceptibles que infectar. El sistema general con el que trabajamos no permite la presencia permanente de la enfermedad infecciosa (endemismo epidemiológico), producto de que no se consideran procesos que introduzcan susceptibles nuevos al sistema (recuperación, nacimientos, inmigración).

De forma general, la introducción de heterogeneidad espacial que realizamos, no cambió profundamente la evolución global de un brote epidémico en la población total, respecto de un modelo sin espacialidad. La estructura de red con la que modelamos el espacio genera diferencias sutiles en la dinámica global, acentuadas cuando la movilidad general es baja, y en ciertos casos, modifica particularmente la dinámica local.

En el caso de la red con reconexiones para el humano, la reubicación de tales aristas no afecta la dinámica global de la red como mostraron los resultados de la tesis de grado, y tampoco parece afectar localmente la dinámica de los vértices conectados por tales aristas de largo alcance, según sugieren los resultados presentados en este trabajo (Tabla 3.2).

Por otro lado, las principales diferencias cualitativas observadas, respecto del modelo sin espacialidad, aparecen cuando la movilidad humana es baja, lo que desacopla la dinámica de los vértices, generando los patrones alternativos en el curso temporal de las variables globales del sistema, como por ejemplo la presencia de más de un máximo

⁶ Una observación más detenida de esto puede hacerse en la figura 5.4, en la siguiente Sección.

relativo en el número de infectados total (figuras 3.22 y 3.23). También, los ajustes en la movilidad del humano y el vector generan la posibilidad de observar variabilidad en la magnitud de las variables centrales de nuestro trabajo (I_{max} , T_{Imax} y r_{∞}). Dado que en un modelo de mezcla homogénea, cualquier porción sería equivalente a las demás, es un aporte de nuestro modelo la posibilidad de que dos fracciones diferentes de la población total, experimenten el mismo brote epidémico global de forma muy diferente a nivel local, como por ejemplo los vértices de menor grado de la red jerárquica y el vértice de mayor grado de la red (figura 3.5).

Considerando los resultados locales obtenidos de I_{max} y T_{Imax} en función del tamaño poblacional, y los resultados globales de I_{max} , T_{Imax} y r_{∞} en función de la movilidad de ambos organismos, vemos que el comportamiento del sistema construido con jerarquía en el grado de los vértices de la capa del humano no muestra diferencias cualitativas respecto del sistema con reconexiones de largo alcance para el humano.

4.2- Umbral de dispersión espacial

En general, una de las características que muestran los modelos epidemiológicos es la existencia de un umbral epidémico que determina un cambio cualitativo en el comportamiento del sistema. Típicamente, el umbral epidemiológico queda determinado por los parámetros del modelo, de forma que, conociendo el estado inicial del sistema, es posible predecir si este desarrollará o no un brote epidémico que alcance una fracción considerable de los individuos que constituyen la población. En el análisis del umbral epidémico de modelos bajo el supuesto de mezcla homogénea, suele determinarse, a partir de los parámetros, el R_0 del sistema, que oficia como predictor de su comportamiento. R_0 se conoce como el *número reproductivo básico*, y se define como el número de contagios secundarios promedio que genera un único individuo infectado en una población totalmente susceptible, en todo el tiempo que permanece infectado (Anderson y May, 1992). En los modelos deterministas, la condición necesaria y suficiente para que el sistema desarrolle un brote epidémico es $R_0 > 1$, en cualquier otro caso, un número apenas mayor que el número inicial de infectados será alcanzado por la enfermedad una vez que el sistema llegue a su estado estacionario.

El cambio cualitativo en el comportamiento de un sistema epidemiológico frente a R_0 es análogo a un cambio de fase en sistemas fuera del equilibrio, de forma que se transita entre la ausencia de un brote epidémico y la presencia de este (Pastor-Satorras et al., 2015).

En modelos epidemiológicos metapoblacionales discretos, donde los individuos son unidades capaces de moverse aleatoriamente a través de las aristas que unen a los vértices de una red de subpoblaciones y alojarse en estas temporalmente, la condición necesaria para que una fracción importante de la población total de la red atraviese la enfermedad, excede en complejidad a la condición para las poblaciones homogéneamente mezcladas. Aun cuando todas las subpoblaciones estén en

condiciones para desarrollar un brote epidémico local ($R_0 > 1$), esto no es suficiente para garantizar que el brote alcance a una fracción importante de la población total. Esto se debe a que la dispersión de la enfermedad en la red depende de que infectados provenientes de las subpoblaciones donde el brote epidémico se está desarrollando, lleguen a las subpoblaciones que no han sido alcanzados todavía por la enfermedad. Este desplazamiento aleatorio de individuos infectados entre subpoblaciones está sujeto al ruido estocástico, y aparece un nuevo comportamiento umbral, dependiente de la probabilidad de desplazamiento de los individuos entre subpoblaciones. Por debajo de cierta probabilidad crítica, una fracción marginal de las subpoblaciones será alcanzada por la enfermedad, mientras que, por encima de esa probabilidad, el brote epidémico se dispersará por una fracción macroscópica de las subpoblaciones. El umbral de invasión se codifica en una nueva cantidad R_* , que caracteriza la invasión de la enfermedad en el sistema. R_* denota el número de subpoblaciones que se infectan a partir de una única subpoblación inicialmente infectada; es decir, el análogo de R_0 a nivel de la metapoblación (Cross et al., 2005).

Sin embargo, este fenómeno no aparece en los abordajes continuos que permiten que cualquier fracción de infectados que difunde propague la enfermedad a una población no infectada. Incluso, un número de infectados menor a 1 sería suficiente para transmitir la enfermedad a una población aún no infectada. Es una característica común de los modelos continuos, que tanto la persistencia como la difusión pueda ocurrir mediadas por “individuos fraccionarios”, que no capturan la naturaleza discreta del sistema real (Pastor-Satorras et al., 2015).

Acorde con estas consideraciones, y aunque el sistema muestra un umbral epidémico local, en nuestro sistema de estudio no observamos ningún comportamiento umbral asociado a la dispersión de la enfermedad. Esto queda claro cuando se observan los resultados de experimentos de propagación epidémica con valores bajos y muy bajos de movilidad de cualquiera de las especies. Por ejemplo, los resultados de r_∞ son relativamente altos para cualquier valor de los parámetros de movilidad α_H y α_V . Incluso, cuando estos son muy bajos ($\alpha_H = \alpha_V = 10^{-7}$), los resultados obtenidos no muestran ningún cambio abrupto en el comportamiento del sistema que sugiera la presencia de un umbral epidémico de dispersión. Es claro también, que el comportamiento límite que muestra r_∞ para valores muy bajos de α_H y α_V , sugiere que reducirlos más, no generará un cambio en los resultados.

4.3- Distintas escalas de la movilidad en la dinámica general del sistema

Los resultados obtenidos para la dinámica local de las poblaciones en los vértices de la red construida a partir de un grafo jerárquico para el humano muestran de forma general que la movilidad general en el sistema, pero en particular la movilidad humana, afecta el desarrollo de un brote epidémico de forma notable. Mientras que en condiciones de baja movilidad o movilidad mixta (II), se tiene un comportamiento muy

similar al que aparece en condiciones de aislamiento de las poblaciones, esto es, los vértices muestran una fuerte dependencia de I_{max} con su tamaño poblacional, un intervalo amplio de $T_{I_{max}}$, en los regímenes de alta movilidad y movilidad mixta (I), las poblaciones se acoplan alcanzando I_{max} en casi el mismo momento y mostrando un I_{max} muy similar.

Dicho de otro modo, la movilidad muestra un efecto homogeneizador de la dinámica de los vértices, restringiendo el intervalo de tiempo en el que ocurren sus cambios y estrechando la variabilidad en I_{max} , dentro de las restricciones poblacionales propias de cada vértice.

La magnitud del efecto homogeneizador de la movilidad, entra en oposición con los procesos infecciosos y su escala temporal, muy vinculada al tamaño poblacional de los vértices. Por esta razón, el efecto acoplador de la movilidad desaparece cuando esta es baja.

A la vez, el efecto homogeneizador de la movilidad genera cambios contrastantes entre la dinámica de los vértices de pequeño tamaño poblacional y aquellos de gran tamaño poblacional, ya que el aumento de la movilidad provoca que los vértices menos poblados experimenten un brote más intenso, con un I_{max} mayor, mientras que los vértices más poblados experimentan el cambio contrario, disminuyendo su I_{max} .

Otro aspecto del efecto homogeneizador de la movilidad de los individuos en la red se refleja también en el r_{∞} local. En este caso, el sistema se relaja a un estado estacionario en el que la fracción final de individuos que atravesaron la enfermedad es igual en cada vértice, para cualquier movilidad. En este caso, incluso la baja movilidad es también capaz de conducir a la homogeneidad en r_{∞} , debido a que la escala temporal requerida para la difusión de los individuos recuperados con la red, no se ve limitada por la escala temporal de ningún proceso infeccioso.

Que el número estacionario de individuos recuperados mantenga la misma proporción respecto del número de individuos total en cada centro poblado, implica también, que sea proporcional al grado del centro poblado. Este hecho es cuantitativamente compatible con los resultados presentados en algunos trabajos en los que se permite el libre desplazamiento de individuos entre vértices de una red, a través de las aristas que los unen. Por ejemplo, Noh y Rieger (2004), estudian el desplazamiento aleatorio de individuos en una red, con igual probabilidad de atravesar cualquier arista a la que pueda acceder. Por otro lado, Colliza et al. (2007) proponen un sistema dinámico de reacción difusión emulando la dinámica de contagio y recuperación del modelo SIS con desplazamiento aleatorio de individuos entre vértices vecinos. En ambos casos, el número estacionario de individuos en cada vértice es proporcional al grado de este. Sin embargo, esta consonancia entre resultados se debe a razones diferentes. Mientras que en esos trabajos la proporcionalidad entre el número de partículas en un vértice de la red y su grado se obtiene para redes no correlacionadas, es decir, redes en las que la probabilidad de que dos vértices estén conectados por una arista es independiente del grado de estos, los resultados presentados en este trabajo para r_{∞} se deben a la simetría entre el flujo de entrada y salida a un centro poblado por una misma arista y a la

imposición de la proporcionalidad entre el grado y el tamaño poblacional de un mismo centro poblado.

El efecto acoplante de la evolución del brote epidémico en cada vértice que genera el aumento de la movilidad, provoca que a nivel global la red completa alcance un número máximo de infectados alto y temprano, lo que en un contexto realista presionaría intensamente a los servicios de salud y los recursos de los que se dispone para responder a una emergencia sanitaria.

Sin embargo, la movilidad parece tener un efecto contrario sobre el alcance del brote epidémico en la población, puesto que, aunque en una escala mucho menor al efecto que tiene sobre el número máximo de infectados, la alta movilidad parece reducir la fracción de la población total que atravesará la enfermedad. Esto posiblemente se deba a que el desacoplamiento generado por la baja movilidad, permite la evolución casi independiente del vértice más poblado, permitiendo que más individuos atraviesen la enfermedad en el tiempo que tarda el brote en extinguirse.

4.4- Perspectivas de manejo y control

Nuestro sistema puede ser utilizado como plataforma para la implementación de intervenciones destinadas a la mitigación del brote epidémico, basadas en las características del comportamiento del sistema que describimos anteriormente.

Existe un gran número de medidas generales que pueden adoptarse con la intención de controlar o reducir los efectos de un brote epidémico. Sin embargo, las características particulares de cada enfermedad infecciosa determinan cuales de ellas están disponibles en cada caso.

Dado que este modelo fue construido con particular consideración sobre los efectos que puede generar la movilidad de los organismos sobre la dispersión y evolución de un brote epidémico, es óptimo para realizar experimentos enfocados en la evaluación de intervenciones realizadas sobre la movilidad de cualquier especie en la red. En particular, la movilidad de los seres humanos, parece ser la más sencilla de modificar, puesto que es de gestión e implementación directa.

Si hiciéramos nulo el intercambio de individuos en la capa del humano, el sistema mostraría una dinámica como la observada en las subsecciones anteriores cuando α_H es muy pequeño. Por ejemplo, la situación donde el humano tiene muy baja movilidad y el vector presenta gran movilidad es lo que definimos como régimen de movilidad mixta (II), y su dinámica local y global es la descrita en las secciones correspondientes. Sin embargo, reducir la movilidad general de todos los individuos que constituyen la población de la red, sería una intervención mayor, con alto costo de implementación y altamente difícil de sostener en el tiempo. Por otro lado, sería deseable seleccionar intervenciones de pequeña escala, pero con alto efecto sobre la dinámica general.

Ya que la capa del humano en nuestra red muestra una estructura tal, que uno de sus vértices presenta un grado muy alto y concentra una gran cantidad del flujo general en

la capa, medidas de reducción del flujo de entrada y salida a este centro poblado serían intervenciones de mediana escala, con potencial para generar un gran efecto en la dispersión general del brote epidémico en la red.

Así mismo, el vértice más poblado es también un candidato para la implementación de acciones enfocadas en el control de la población de vector. La apropiada reducción de la población de vector (con limitadas entradas desde los vértices vecinos), puede condicionar la evolución del brote epidémico en el vértice más poblado, haciendo su R_0 menor a uno, de forma que allí el brote epidémico no pueda desarrollarse. De esta forma, el vértice más poblado sería un mal dispersor de la red, reduciendo la capacidad de la enfermedad de transmitirse por la red completa.

Nuestro sistema general y su tratamiento, más allá de la forma particular que elegimos para modelar el espacio y el intercambio de individuos entre las poblaciones, es plausible de ser utilizado para la representación de contextos reales, como podría ser el conjunto de ciudades y otros centros poblados de Uruguay y sus intercambios, con el fin de evaluar los escenarios posibles frente a la posibilidad de un brote epidémico de una enfermedad transmitida por un vector y los efectos de la implementación de medidas de mitigación.

5. Anexos

5.1- Generación de redes small-world a partir de un retículo rectangular uniforme

A partir de un 'grafo del rey', con conectividad uniforme como el de la figura 2.2a se generan reconexiones aleatorias aplicando el algoritmo descrito en Watts y Strogatz (1998).

Dado que originalmente buscábamos 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 5.1 se muestra cómo cambian C y L para distintos valores de probabilidad de p . En esta figura 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. Esto es, una rápida caída de L , y una caída inicialmente muy lenta de C .

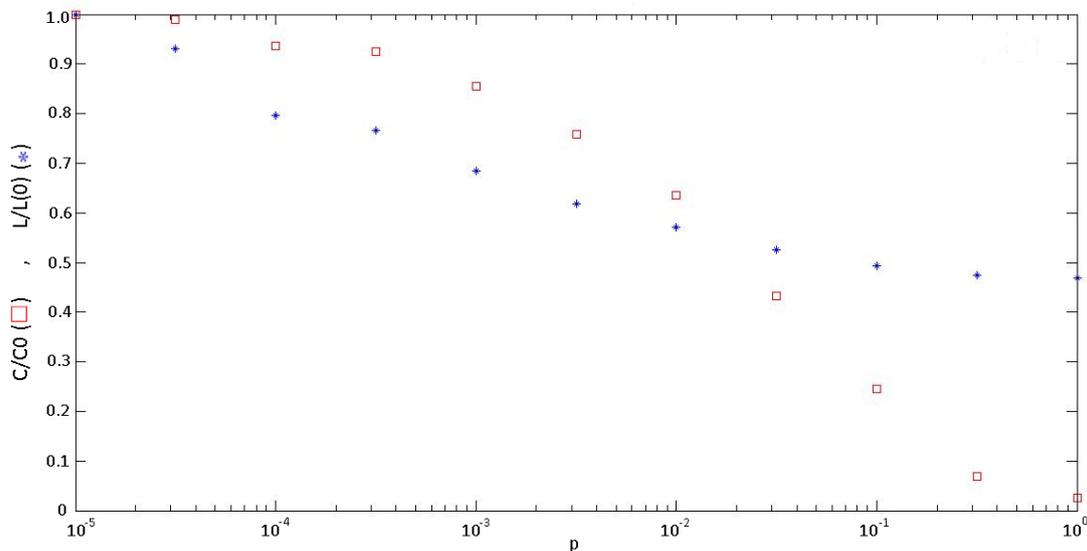


Figura 5.1- Coeficiente de clustering (C) y Largo de camino característico (L) en función de la probabilidad de reconexión (p) aplicando el procedimiento de recableado de Watts-Strogatz. (□) Coeficiente de clustering normalizado ($C/C(0)$), (*) Largo de camino característico normalizado ($L/L(0)$). Estos 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. 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.

5.2- Distribución de probabilidad del grado del vértice de mayor grado

La red final para la capa del humano es el resultado de unir el grafo de una red jerárquica (HN) con el grafo de un 'grafo del rey' (GR). Dado que ambos grafos están definidos sobre el mismo conjunto de vértices, y difieren en el conjunto de aristas que los constituyen, la matriz de adyacencia del grafo unión se obtiene como la suma lógica de las matrices de adyacencia de los grafos originales.

$$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} OR \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Para analizar el grado del vértice de mayor grado después de la unión de grafos, es necesario conocer con precisión el grado de dicho vértice en el grafo de la red jerárquica y las aristas nuevas que puede adquirir, provenientes del GR.

El algoritmo para obtener una HN utilizado comienza con una semilla de 5 vértices (cuatro secundarios y uno central). Esto hace que al final del tercer paso (N=125) el vértice de mayor grado tenga 84 aristas (Figura 2.3).

Dado que los vértices de la HN no tienen asignada una posición en el rectángulo de vértices, esta asignación es un paso necesario para la unión de ambos grafos.

Al unir la HN con un GR, el vértice de mayor grado puede sumar 3, 5 u 8 vértices según si es asignado en un vértice de la esquina, el lado o el centro del GR respectivamente (Figura 5.2).

A su vez, cuando dos vértices son vecinos en ambas redes, la unión de grafos no aportará aristas nuevas, por lo que 3, 5 y 8 son el número máximo de aristas que puede sumar el vértice de mayor grado luego de la suma lógica de las matrices de adyacencia.

Entonces, g_f (el grado final del vértice de mayor grado), puede tomar distintos valores, con probabilidades diferentes, dependiendo de la probabilidad de caer en una esquina, un lado o el centro del GR, y de la probabilidad de que sus vecindades en ambas redes tengan intersección no vacía.

Ambos grafos son construidos de forma rectangular con n filas y m columnas, de manera que se tienen $w = n \times m$ vértices totales. Tomando $n = m$, se tiene $w = n^2$ vértices en total.

Sobre n^2 vértices totales, 4 de esos vértices están ubicados en las esquinas, $4(n - 2)$ están ubicados en los lados del rectángulo, y $(n - 2)^2$ vértices forman parte de la “médula” o centro del rectángulo (Figura 5.2).

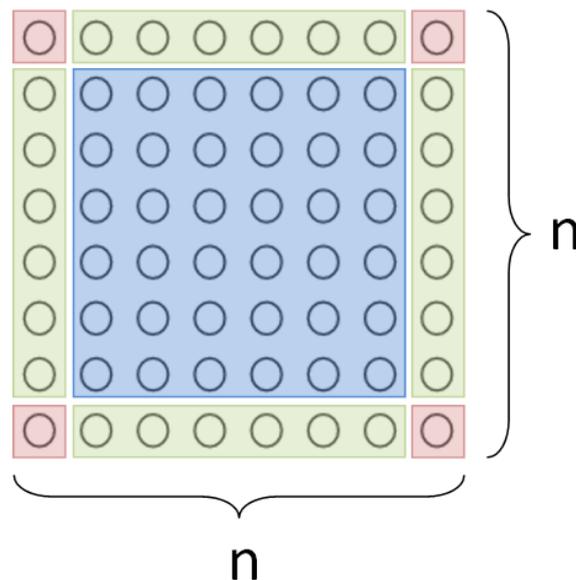


Figura 5.2- Esquema del rectángulo de vértices sobre el que se construyen los grafos de la red bicapa. Se destaca en color los diferentes tipos de vértices según su grado en el GR: ■ esquinas, ■ lados, ■ centro.

Así, las probabilidades de caer en una esquina (P_3), en un lado (P_5) y en el centro (P_8) se calculan fácilmente de la siguiente forma:

$$P(3) = P_3 = \frac{4}{n^2}$$

$$P(5) = P_5 = \frac{4(n - 2)}{n^2}$$

$$P(8) = P_8 = \frac{(n - 2)^2}{n^2}$$

Hay un total de 144 vértices en el GR que utilizamos, y de esos, el vértice de mayor grado tiene aristas con 84 de ellos en la HN, por lo que podrá tener aristas nuevas con los restantes 60.

De forma general, diremos que la probabilidad de adquirir i aristas nuevas será la suma de tres probabilidades: la probabilidad de ser asignado a una esquina y adquirir i vértices nuevos, la probabilidad de ser asignado a un lado del rectángulo y adquirir i vértices nuevos y la probabilidad de ser asignado al centro del rectángulo y adquirir i vértices nuevos.

Entonces, la probabilidad de sumar i aristas a las 84 que ya tiene el hub está dada por la siguiente expresión:

$$P(g_f = 84 + i) = P_3 \frac{C_{84}^{3-i} C_{60}^i}{C_{144}^3} + P_5 \frac{C_{84}^{5-i} C_{60}^i}{C_{144}^5} + P_8 \frac{C_{84}^{8-i} C_{60}^i}{C_{144}^8}$$

con $C_j^h = 0$ si $h < 0$.

$\frac{C_{84}^{j-i} C_{60}^i}{C_{144}^j}$ es la probabilidad de elegir i vértices entre los 60 a los que no está conectado, y $(j - i)$ vértices de los que ya estaba conectado, del total de C_{144}^j j -uplas posibles que se pueden conseguir entre 144 vértices totales.

Entonces:

$$P(g_f = 84) = P_3 \frac{C_{84}^3}{C_{144}^3} + P_5 \frac{C_{84}^5}{C_{144}^5} + P_8 \frac{C_{84}^8}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 85) = P_3 \frac{C_{84}^2 C_{60}^1}{C_{144}^3} + P_5 \frac{C_{84}^4 C_{60}^1}{C_{144}^5} + P_8 \frac{C_{84}^7 C_{60}^1}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 86) = P_3 \frac{C_{84}^1 C_{60}^2}{C_{144}^3} + P_5 \frac{C_{84}^3 C_{60}^2}{C_{144}^5} + P_8 \frac{C_{84}^6 C_{60}^2}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 87) = P_3 \frac{C_{60}^3}{C_{144}^3} + P_5 \frac{C_{84}^2 C_{60}^3}{C_{144}^5} + P_8 \frac{C_{84}^5 C_{60}^3}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 88) = P_5 \frac{C_{84}^1 C_{60}^4}{C_{144}^5} + P_8 \frac{C_{84}^4 C_{60}^4}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 89) = P_5 \frac{C_{60}^5}{C_{144}^5} + P_8 \frac{C_{84}^3 C_{60}^5}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 90) = P_8 \frac{C_{84}^2 C_{60}^6}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 91) = P_8 \frac{C_{84}^1 C_{60}^7}{C_{144}^8}$$

$$P(g_f = 92) = P_8 \frac{C_{60}^8}{C_{144}^8}$$

En la figura 5.3 se muestra la distribución de probabilidad teórica del grado del vértice más poblado y la frecuencia observada para cada valor posible del grado de este vértice.

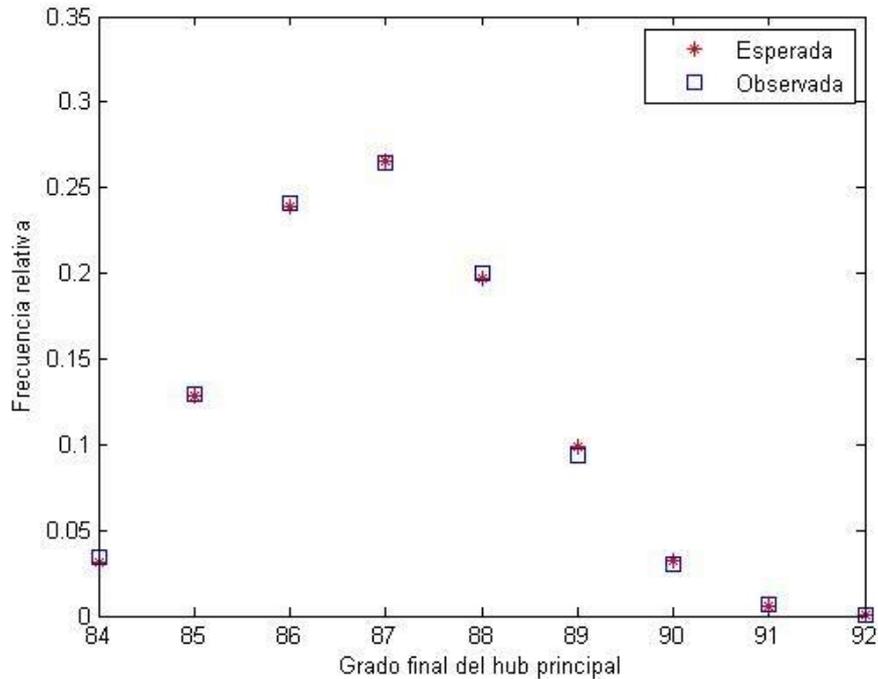


Figura 5.3- Distribución de probabilidad teórica y frecuencia observada tras 1.000 realizaciones, para el grado del vértice con más conexiones, tras unir un GR y una HN. En todas las realizaciones, $w = 144$.

5.3- Método de Runge-Kutta optimizado

Nuestro sistema consta de 3 variables por cada vértice de la red, y puede tener un número diferente de centros poblados, según sea el interés detrás de las simulaciones.

Además, el modelo integra información acerca de la estructura de la red, que es diferente en cada realización, producto del proceso de construcción de la red del humano, descrito en la Sección 2.

A su turno, además de las consideraciones acerca de la estructura del modelo, existen algunas complejidades provenientes de la forma en la que funciona el software utilizado para las simulaciones. El lenguaje del software MATLAB está diseñado para facilitar la codificación de las operaciones matriciales y las transformaciones vectoriales, por lo cual resulta conveniente escribir los parámetros y variables del sistema como matrices y vectores, y codificar la estructura del sistema en términos de operaciones elementales adecuadas entre estas entidades matemáticas.

La apropiada codificación del sistema es necesaria para la optimización del tiempo de cálculo. Esto es así debido a que la modificación de una de las entradas de un vector o una matriz, lleva a la reescritura de la matriz completa, incluyendo la modificación requerida.

A modo de ejemplo, en una simulación corta de unas 200 unidades de tiempo, con un paso cálculo de 0,02, el objeto que guarda la historia completa de, solamente, las variables S , I y R de cada uno de los centros poblados que constituyen la red, (usualmente 144 centros poblados), tiene 4320000 entradas, de forma que operar con este objeto entrada a entrada requerirá escribir 4320000 objetos de 4320000 entradas. Sin embargo, si el código se escribe de forma que los cambios se realicen sobre todas las variables de una misma clase a la vez, por ejemplo, sobre el número de susceptibles en cada centro poblado de forma concertada, el número de operaciones necesarias para simular el modelo en las mismas condiciones desciende, y solamente será necesario escribir 10000 objetos de 4320000 entradas, lo que implica una reducción de dos órdenes en el tiempo requerido para este proceso.

A continuación, describiremos la estructura matemática utilizada para codificar el método Runge-Kutta de cuarto orden, de forma de optimizar el tiempo de cálculo.

5.3.1- Método Runge-Kutta de cuarto orden para un sistema de ecuaciones

Consideremos un sistema de n variables dependientes x_i , con primeras derivadas en el tiempo \dot{x}_i , y de n ecuaciones diferenciales ordinarias de la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n, t) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n, t) \end{aligned} \quad 5.1$$

con estado inicial:

$$\begin{aligned} x_1(0) &= x_{1(0)} \\ &\vdots \\ x_n(0) &= x_{n(0)} \end{aligned} \quad 5.2$$

Dado un paso h , se puede aproximar el valor de la i -ésima variable a tiempo $t + h$ ($x_i(t + h)$) a partir de $(x_1(t), \dots, x_n(t))$, calculando las siguientes variables accesorias:

$$\begin{aligned} k_{1(i)} &= hf_i(x_1(t), \dots, x_n(t), t) \\ k_{2(i)} &= hf_i\left(x_1(t) + \frac{1}{2}k_{1(1)}, \dots, x_n(t) + \frac{1}{2}k_{1(n)}, t + \frac{1}{2}h\right) \\ k_{3(i)} &= hf_i\left(x_1(t) + \frac{1}{2}k_{2(1)}, \dots, x_n(t) + \frac{1}{2}k_{2(n)}, t + \frac{1}{2}h\right) \\ k_{4(i)} &= hf_i(x_1(t) + k_{3(1)}, \dots, x_n(t) + k_{3(n)}, t + h) \end{aligned} \quad 5.3$$

A partir de esto, se tiene:

$$x_i(t+h) = x_i(t) + \frac{1}{6}(k_{1(i)} + 2k_{2(i)} + 2k_{3(i)} + k_{4(i)}) + O(h^5) \quad 5.4$$

donde $O(h^5)$ es un término despreciable cuando h es muy pequeño.

5.3.2- Codificación de los parámetros y variables del sistema

Para la representación matricial del sistema definiremos los objetos con los que construiremos el sistema de ecuaciones matriciales compatible con la expresión 2.11.

Tenemos los vectores \vec{N} y \vec{V} , cuyas entradas corresponden a los tamaños poblacionales de humano y vector en los centros poblados:

$$\vec{N} = \begin{pmatrix} N_1 \\ \vdots \\ N_w \end{pmatrix} ; \quad \vec{V} = \begin{pmatrix} V_1 \\ \vdots \\ V_w \end{pmatrix} \quad 5.5$$

De forma análoga, definimos los vectores \vec{S} , \vec{I} y \vec{V}_i , cuyas entradas corresponden al número de humanos susceptibles, humanos infectados y vectores infectados en los centros poblados:

$$\vec{S} = \begin{pmatrix} S_1 \\ \vdots \\ S_w \end{pmatrix} ; \quad \vec{I} = \begin{pmatrix} I_1 \\ \vdots \\ I_w \end{pmatrix} ; \quad \vec{V}_i = \begin{pmatrix} V_{i1} \\ \vdots \\ V_{iw} \end{pmatrix} \quad 5.6$$

Las ecuaciones de conservación 2.1 y 2.2 determinan hacen posible obtener el número de humanos recuperados y el número de vectores susceptibles. Entonces es posible definir:

$$\vec{R} = \begin{pmatrix} R_1 \\ \vdots \\ R_w \end{pmatrix} = \vec{N} - \vec{S} - \vec{I} ; \quad \vec{V}_s = \begin{pmatrix} V_{s1} \\ \vdots \\ V_{sw} \end{pmatrix} = \vec{V} - \vec{V}_i \quad 5.7$$

Tenemos también, los vectores $\vec{\dot{S}}$, $\vec{\dot{I}}$ y $\vec{\dot{V}}_i$, que se obtienen derivando los vectores de la expresión 5.6:

$$\vec{\dot{S}} = \begin{pmatrix} \dot{S}_1 \\ \vdots \\ \dot{S}_w \end{pmatrix} ; \quad \vec{\dot{I}} = \begin{pmatrix} \dot{I}_1 \\ \vdots \\ \dot{I}_w \end{pmatrix} ; \quad \vec{\dot{V}}_i = \begin{pmatrix} \dot{V}_{i1} \\ \vdots \\ \dot{V}_{iw} \end{pmatrix} \quad 5.8$$

Por la naturaleza de sus entradas, los vectores \vec{S} , \vec{I} y \vec{V}_i y sus vectores derivados son funciones del tiempo, pero solamente lo indicaremos cuando sea necesario, para no cargar la notación.

Además, requerimos objetos que contengan la información del flujo de individuos de cada especie, entre los centros poblados. Definimos entonces:

$$\mathbb{F}_H = \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H & \cdots & \varphi_{1w}^H \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{w1}^H & \cdots & \varphi_{ww}^H \end{pmatrix} ; \quad \mathbb{F}_V = \begin{pmatrix} \varphi_{11}^V & \cdots & \varphi_{1w}^V \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{w1}^V & \cdots & \varphi_{ww}^V \end{pmatrix}; \quad 5.9$$

cuyas entradas son los flujos netos de individuos entre centros poblados y cumplen las propiedades detalladas en la subsección 2.4.

Accesoriamente, utilizaremos de forma conveniente el vector \vec{U} , cuyas entradas valen 1:

$$\vec{U} = \begin{pmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} \quad 5.10$$

5.3.3- Operaciones involucradas

Procederemos utilizando las operaciones habituales del álgebra de matrices y vectores, como lo son la suma de vectores, el producto de una matriz por un vector y el producto de un vector por un número real, contemplando siempre las relaciones necesarias que deben cumplir las dimensiones de los elementos en cada caso.

Adicionalmente, introduciremos el *producto de Hadamard*, una operación alternativa entre objetos de idénticas dimensiones, y de gran utilidad para la codificación matricial del sistema.

El producto de Hadamard se define de la siguiente forma:

Dados \mathbb{A} y $\mathbb{B} \in \mathbb{M}_{m \times n}$,

$$\mathbb{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & \cdots & a_{mn} \end{pmatrix} ; \quad \mathbb{B} = \begin{pmatrix} b_{11} & \cdots & b_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ b_{m1} & \cdots & b_{mn} \end{pmatrix}$$

el producto de Hadamard $\mathbb{A} \odot \mathbb{B}$ es una matriz de iguales dimensiones que los operandos, de la forma:

$$\mathbb{A} \odot \mathbb{B} = \begin{pmatrix} a_{11}b_{11} & \cdots & a_{1n}b_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1}b_{m1} & \cdots & a_{mn}b_{mn} \end{pmatrix}$$

El producto de Hadamard es también llamado “producto por entrada”.

Será necesario también introducir la *división de Hadamard* $\mathbb{A} \oslash \mathbb{B}$, que devuelve una matriz de idénticas dimensiones, de la forma:

$$\mathbb{A} \oslash \mathbb{B} = \begin{pmatrix} a_{11}/b_{11} & \cdots & a_{1n}/b_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1}/b_{m1} & \cdots & a_{mn}/b_{mn} \end{pmatrix}$$

La división de Hadamard solamente es posible si todos los elementos de \mathbb{B} son no nulos.

5.3.4- Forma matricial del sistema

Comenzaremos con la expresión para \vec{S} , según se indica en el sistema 2.10:

$$\begin{aligned} \vec{S} = \begin{pmatrix} \dot{S}_1 \\ \vdots \\ \dot{S}_w \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} -\beta V_{i1} S_1 + \sum_j \varphi_{1j}^H \frac{S_j}{N_j} - \frac{S_1}{N_1} \sum_j \varphi_{j1}^H \\ \vdots \\ -\beta V_{iw} S_w + \sum_j \varphi_{wj}^H \frac{S_j}{N_j} - \frac{S_w}{N_w} \sum_j \varphi_{jw}^H \end{pmatrix} \\ &= - \begin{pmatrix} \beta V_{i1} S_1 \\ \vdots \\ \beta V_{iw} S_w \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H \frac{S_1}{N_1} + \cdots + \varphi_{1w}^H \frac{S_w}{N_w} \\ \vdots \\ \varphi_{w1}^H \frac{S_1}{N_1} + \cdots + \varphi_{ww}^H \frac{S_w}{N_w} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{S_1}{N_1} (\varphi_{11}^H + \cdots + \varphi_{1w}^H) \\ \vdots \\ \frac{S_w}{N_w} (\varphi_{w1}^H + \cdots + \varphi_{ww}^H) \end{pmatrix} \\ &= -\beta \begin{pmatrix} V_{i1} \\ \vdots \\ V_{iw} \end{pmatrix} \odot \begin{pmatrix} S_1 \\ \vdots \\ S_w \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H & \cdots & \varphi_{1w}^H \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{w1}^H & \cdots & \varphi_{ww}^H \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{S_1}{N_1} \\ \vdots \\ \frac{S_w}{N_w} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{S_1}{N_1} \\ \vdots \\ \frac{S_w}{N_w} \end{pmatrix} \odot \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H + \cdots + \varphi_{1w}^H \\ \vdots \\ \varphi_{w1}^H + \cdots + \varphi_{ww}^H \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Nótese que:

$$\begin{pmatrix} \frac{S_1}{N_1} \\ \vdots \\ \frac{S_w}{N_w} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_1 \\ \vdots \\ S_w \end{pmatrix} \oslash \begin{pmatrix} N_1 \\ \vdots \\ N_w \end{pmatrix} = \vec{S} \oslash \vec{N}$$

$$\begin{pmatrix} \varphi_{11}^H + \cdots + \varphi_{1w}^H \\ \vdots \\ \varphi_{w1}^H + \cdots + \varphi_{ww}^H \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H & \cdots & \varphi_{1w}^H \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{w1}^H & \cdots & \varphi_{ww}^H \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbb{F}_H \vec{U}$$

Así, se tiene que:

$$\vec{S} = -\beta \vec{V}_i \odot \vec{S} + \mathbb{F}_H (\vec{S} \oslash \vec{N}) - (\mathbb{F}_H \vec{U}) \odot (\vec{S} \oslash \vec{N}) \quad 5.11$$

Esta expresión permite codificar todas las ecuaciones diferenciales del sistema,

correspondientes a la tasa de cambio del número de susceptibles en cada uno de los centros poblados.

Continuaremos con la expresión para obtener \vec{I} . A partir del sistema 2.10 tenemos:

$$\begin{aligned}
\vec{I} = \begin{pmatrix} \dot{I}_1 \\ \vdots \\ \dot{I}_w \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \beta V_{i1} S_1 - \rho I_1 + \sum_j \varphi_{1j}^H \frac{I_j}{N_j} - \frac{I_1}{N_1} \sum_j \varphi_{j1}^H \\ \vdots \\ \beta V_{iw} S_w - \rho I_w + \sum_j \varphi_{wj}^H \frac{I_j}{N_j} - \frac{I_w}{N_w} \sum_j \varphi_{jw}^H \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} \beta V_{i1} S_1 \\ \vdots \\ \beta V_{iw} S_w \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \rho I_1 \\ \vdots \\ \rho I_w \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H \frac{I_1}{N_1} + \dots + \varphi_{1w}^H \frac{I_w}{N_w} \\ \vdots \\ \varphi_{w1}^H \frac{I_1}{N_1} + \dots + \varphi_{ww}^H \frac{I_w}{N_w} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{I_1}{N_1} (\varphi_{11}^H + \dots + \varphi_{1w}^H) \\ \vdots \\ \frac{I_w}{N_w} (\varphi_{w1}^H + \dots + \varphi_{ww}^H) \end{pmatrix} \\
&= \beta \begin{pmatrix} V_{i1} \\ \vdots \\ V_{iw} \end{pmatrix} \odot \begin{pmatrix} S_1 \\ \vdots \\ S_w \end{pmatrix} - \rho \begin{pmatrix} I_1 \\ \vdots \\ I_w \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H & \dots & \varphi_{1w}^H \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{w1}^H & \dots & \varphi_{ww}^H \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{I_1}{N_1} \\ \vdots \\ \frac{I_w}{N_w} \end{pmatrix} \\
&\quad - \begin{pmatrix} \frac{I_1}{N_1} \\ \vdots \\ \frac{I_w}{N_w} \end{pmatrix} \odot \begin{pmatrix} \varphi_{11}^H + \dots + \varphi_{1w}^H \\ \vdots \\ \varphi_{w1}^H + \dots + \varphi_{ww}^H \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

De manera similar a lo desarrollado para \vec{S} , se deduce fácilmente que:

$$\vec{I} = \beta \vec{V}_i \odot \vec{S} - \rho \vec{I} + \mathbb{F}_H(\vec{I} \oslash \vec{N}) - (\mathbb{F}_H \vec{U}) \odot (\vec{I} \oslash \vec{N}) \quad 5.12$$

Finalmente, procederemos con el mismo enfoque para obtener \vec{V}_v , que según el sistema 2.11 toma la forma:

$$\vec{V}_v = \begin{pmatrix} \dot{V}_{i1} \\ \vdots \\ \dot{V}_{iw} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \gamma(V_1 - V_{i1})I_1 - \mu V_{i1} + \sum_j \varphi_{1j}^V \frac{V_{ij}}{V_j} - \frac{V_{i1}}{V_1} \sum_j \varphi_{j1}^V \\ \vdots \\ \gamma(V_w - V_{iw})I_w - \mu V_{iw} + \sum_j \varphi_{wj}^V \frac{V_{ij}}{V_j} - \frac{V_{iw}}{V_w} \sum_j \varphi_{jw}^V \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned}
&= \begin{pmatrix} \gamma(V_1 - V_{i_1})I_1 \\ \vdots \\ \gamma(V_w - V_{i_w})I_w \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \mu V_{i_1} \\ \vdots \\ \mu V_{i_w} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varphi_{11}^V \frac{V_{i_1}}{V_1} + \dots + \varphi_{1w}^V \frac{V_{i_w}}{V_w} \\ \vdots \\ \varphi_{w1}^V \frac{V_{i_1}}{V_1} + \dots + \varphi_{ww}^V \frac{V_{i_w}}{V_w} \end{pmatrix} \\
&\quad - \begin{pmatrix} \frac{V_{i_1}}{V_1} (\varphi_{11}^V + \dots + \varphi_{1w}^V) \\ \vdots \\ \frac{V_{i_w}}{V_w} (\varphi_{w1}^V + \dots + \varphi_{ww}^V) \end{pmatrix} \\
&= \gamma \left(\begin{pmatrix} V_1 \\ \vdots \\ V_w \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} V_{i_1} \\ \vdots \\ V_{i_w} \end{pmatrix} \right) \odot \begin{pmatrix} I_1 \\ \vdots \\ I_w \end{pmatrix} - \mu \begin{pmatrix} V_{i_1} \\ \vdots \\ V_{i_w} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varphi_{11}^V & \dots & \varphi_{1w}^V \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{w1}^V & \dots & \varphi_{ww}^V \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{V_{i_w}}{V_w} \\ \vdots \\ \frac{I_w}{N_w} \end{pmatrix} \\
&\quad - \begin{pmatrix} \frac{V_{i_w}}{V_w} \\ \vdots \\ \frac{I_w}{N_w} \end{pmatrix} \odot \begin{pmatrix} \varphi_{11}^V + \dots + \varphi_{1w}^V \\ \vdots \\ \varphi_{w1}^V + \dots + \varphi_{ww}^V \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

Procediendo al igual que en los casos anteriores, se tiene entonces:

$$\vec{V}_i = \gamma(\vec{V} - \vec{V}_i) \odot \vec{I} - \mu \vec{V}_i + \mathbb{F}_V(\vec{V}_i \oslash \vec{V}) - (\mathbb{F}_V \vec{U}) \odot (\vec{V}_i \oslash \vec{V}) \quad 5.13$$

Las ecuaciones 5.11, 5.12 y 5.13 son sencillas de incorporar en un código, y son formas compactas con las que el software puede operar rápidamente. Estas ecuaciones son centrales para el cómputo del método Runge-Kutta de cuarto orden.

5.3.5- Aplicación del método de Runge-Kutta de cuarto orden al sistema

Como puede verse, según se indica en las ecuaciones 5.11, 5.12 y 5.13, los vectores \vec{S} , \vec{I} y \vec{V}_i son funciones de \vec{S} , \vec{I} y \vec{V}_i , y también del tiempo⁷, como ya se había indicado. Así, tenemos:

$$\begin{aligned}
\vec{S} &= \vec{S}(\vec{S}, \vec{V}_i, t) \\
\vec{I} &= \vec{I}(\vec{S}, \vec{I}, \vec{V}_i, t) \\
\vec{V}_i &= \vec{V}_i(\vec{I}, \vec{V}_i, t)
\end{aligned}$$

⁷ Aunque incorporar el tiempo lo hace más general, en la práctica, el tiempo no interviene en estos cálculos.

Con esto en cuenta, es posible computar el método de Runge-Kutta para obtener $\vec{S}(t+h)$, $\vec{I}(t+h)$ y $\vec{V}_i(t+h)$ a partir de $\vec{S}(t)$, $\vec{I}(t)$ y $\vec{V}_i(t)$, para el estado inicial del sistema $\vec{S}(0)$, $\vec{I}(0)$ y $\vec{V}_i(0)$.

La forma vectorizada de las ecuaciones generales en 5.3 para nuestro sistema es:

$$\begin{aligned}
\vec{K}_{1S} &= h\vec{S}(\vec{S}, \vec{V}_i, t) \\
\vec{K}_{1I} &= h\vec{I}(\vec{S}, \vec{I}, \vec{V}_i, t) \\
\vec{K}_{1V_i} &= h\vec{V}_i(\vec{I}, \vec{V}_i, t) \\
\vec{K}_{2S} &= h\vec{S}\left(\vec{S} + \frac{1}{2}\vec{K}_{1S}, \vec{V}_i + \frac{1}{2}\vec{K}_{1V_i}, t + \frac{1}{2}h\right) \\
\vec{K}_{2I} &= h\vec{I}\left(\vec{S} + \frac{1}{2}\vec{K}_{1S}, \vec{I} + \frac{1}{2}\vec{K}_{1I}, \vec{V}_i + \frac{1}{2}\vec{K}_{1V_i}, t + \frac{1}{2}h\right) \\
\vec{K}_{2V_i} &= h\vec{V}_i\left(\vec{I} + \frac{1}{2}\vec{K}_{1I}, \vec{V}_i + \frac{1}{2}\vec{K}_{1V_i}, t + \frac{1}{2}h\right) \\
\vec{K}_{3S} &= h\vec{S}\left(\vec{S} + \frac{1}{2}\vec{K}_{2S}, \vec{V}_i + \frac{1}{2}\vec{K}_{2V_i}, t + \frac{1}{2}h\right) \\
\vec{K}_{3I} &= h\vec{I}\left(\vec{S} + \frac{1}{2}\vec{K}_{2S}, \vec{I} + \frac{1}{2}\vec{K}_{2I}, \vec{V}_i + \frac{1}{2}\vec{K}_{2V_i}, t + \frac{1}{2}h\right) \\
\vec{K}_{3V_i} &= h\vec{V}_i\left(\vec{I} + \frac{1}{2}\vec{K}_{2I}, \vec{V}_i + \frac{1}{2}\vec{K}_{2V_i}, t + \frac{1}{2}h\right) \\
\vec{K}_{4S} &= h\vec{S}(\vec{S} + \vec{K}_{3S}, \vec{V}_i + \vec{K}_{3V_i}, t + h) \\
\vec{K}_{4I} &= h\vec{I}(\vec{S} + \vec{K}_{3S}, \vec{I} + \vec{K}_{3I}, \vec{V}_i + \vec{K}_{3V_i}, t + h) \\
\vec{K}_{4V_i} &= h\vec{V}_i(\vec{I} + \vec{K}_{3I}, \vec{V}_i + \vec{K}_{3V_i}, t + h) \\
\vec{S}(t+h) &= \vec{S}(t) + \frac{1}{6}(\vec{K}_{1S} + 2\vec{K}_{2S} + 2\vec{K}_{3S} + \vec{K}_{4S}) + \vec{O}(h^5) \\
\vec{I}(t+h) &= \vec{I}(t) + \frac{1}{6}(\vec{K}_{1I} + 2\vec{K}_{2I} + 2\vec{K}_{3I} + \vec{K}_{4I}) + \vec{O}(h^5) \\
\vec{V}_i(t+h) &= \vec{V}_i(t) + \frac{1}{6}(\vec{K}_{1V_i} + 2\vec{K}_{2V_i} + 2\vec{K}_{3V_i} + \vec{K}_{4V_i}) + \vec{O}(h^5)
\end{aligned}$$

Donde $\vec{O}(h^5)$ tiende al vector nulo cuando h es muy pequeño.

La implementación de estas ecuaciones en el código de simulación, permite cambiar el valor de los parámetros y la utilización de redes con diferente estructura sin cambiar el código ni comprometer la realización de experimentos por el aumento en el tiempo de simulación. Por ello, son la base del código utilizado para la simulación del sistema, como puede verse en la subsección 5.4.

5.4- Código para simular el modelo con red jerárquica para el humano (MATLAB)

5.4.1- Código mínimo para obtener el curso temporal del sistema

```
% Simulador de Propagación de una epidemia en el modelo SIR-SI
con
% espacialidad

% Características: - El vector nace y muere con tasa "mu" (Hay
conservación de la población de vector)
%                 - El humano se recupera, pero no muere
%                 - La población total 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)

clear all
close all
clc

%-----Grafos para construir la red bicapa-----
-----

n=12;% 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

M_modulo=[0 1 1 1 1;1 0 1 1 1;1 1 0 1 1;1 1 1 0 1;1 1 1 1 0];%
Matriz de adyacencia inicial para la red jerárquica, contiene la
estructura modular
n_modulo=3;% N° de iteraciones, la red final tendrá 5^n vértices
(5 por el tamaño de M_modulo)
vertices_modulo=size(M_modulo,1);% Cantidad de vértices en el
módulo inicial
Memoria_HN=zeros(vertices_modulo^n_modulo,vertices_modulo^n_modulo,n_modulo);% Tensor donde se van a guardar los pasos de la
construcción de la matriz de adyacencia
Memoria_HN(1:size(M_modulo,1),1:size(M_modulo,2),1)=M_modulo;%
Se incorpora el primer estado de la matriz de adyacencia
M1=M_modulo;% M1 es la matriz sobre la cual se va a operar

%Loop para obtener la matriz de adyacencia del grafo jerárquico
según el algoritmo de Ravasz-Barabasi (2003)
```

```

for i=2:n_modulo

N_parcial=kron(eye(vertices_modulo),Memoria_HN(1:vertices_modulo
^(i-1),1:vertices_modulo^(i-1),i-1));
    A_parcial=M_modulo(1,:);
    for j=2:i
        A_parcial=kron(M_modulo(1,:),A_parcial);% Así se halla
la i-ésima potencia de Kronecker
    end
    N_parcial(1,:)=N_parcial(1,:)+A_parcial;% No genera
exactamente el vector que se necesita
    N_parcial(:,1)=N_parcial(1,:)'

Memoria_HN(1:vertices_modulo^i,1:vertices_modulo^i,i)=N_parcial;
end

AHH=zeros(size(AM,1),size(AM,2));% Matriz de adyacencia del
humano (actualmente vacía)
AHH(1:size(M_modulo,1)^n_modulo,1:size(M_modulo,1)^n_modulo)=Mem
oria_HN(:, :, n_modulo);% Matriz de adyacencia HN, con vértices
desconectados para completar el tamaño de la red tipo grilla
rectangular

N=eye(n*m);% Matriz identidad que va a permitir obtener las
matrices de permutación
N1=N(:,randperm(n*m));% Matriz de permutación
protoAH=N1*AHH*N1';% Nueva matriz de adyacencia obtenida con
re etiquetado de los vértices
AH=ceil(0.5*(protoAH+AM));% Matriz de adyacencia de la red
jerárquica sumada a la red regular

%-----Parámetros-----
-----

gamma=0.0009;% Tasa de contagio humano-vector
mu=0.8;% Tasa de recambio de vector
beta=0.0000075;% Tasa de contagio vector-humano
ro=2/3;% Tasa de recuperación
N=50000;% Población promedio de humanos
alfah=10^-14;% Parámetro de movilidad del humano
alfav=10^-14;% Parámetro de movilidad del vector
t0=0;
tf=200; % unidades de tiempo

%-----Simulación del curso temporal-----
-----

% 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 son susceptibles, infectados y
recuperados, respectivamente

% Estado inicial

NN=sum(AH,2)*N*v/sum(sum(AH));% Vector de las poblaciones
totales de humanos en cada vértice (POBLACIÓN PROPORCIONAL AL
GRADO DEL VÉRTICE)
iota=1;% Puede tomar valores en {-1, 0 , 1}
kappa=0.2*10^0;%PARA iota=1, es la razón entre la población de
humanos y vector biológico, calculado como kappa=<M>/<N>

NM=kappa*(NN.^iota);% Vector de las poblaciones totales de
vector en cada vértice (si iota = 1, es proporcional al número
de humanos)

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;

% Siembra de infectados

r=randi(v);% Vértice donde se siembra
semilla=1000;% Cantidad de infectados sembrados
Ht(r, :, 1)=[NN(r,1)-semilla semilla 0];% Siembra de infectados en
la matriz donde se guarda la evolución total de la capa del
humano

% Matriz de los flujos de vector y humano

Coor=[[1:v]' kron(ones(n,1),[1:m]') kron([1:n]',ones(m,1))];

FlujosH_parciales=AH.*(alfah*(NN*NN')./((kron(Coor(:,2),ones(1,v))
)-kron(ones(v,1),Coor(:,2)')).^2+(kron(Coor(:,3),ones(1,v))-
kron(ones(v,1),Coor(:,3)')).^2));
FlujosV_parciales=AM.*(alfav*(NM*NM')./((kron(Coor(:,2),ones(1,v))
)-kron(ones(v,1),Coor(:,2)')).^2+(kron(Coor(:,3),ones(1,v))-
kron(ones(v,1),Coor(:,3)')).^2));

FH=triu(FlujosH_parciales,1)+tril(FlujosH_parciales,-1);% Linea
para quitar la diagonal de NaN
FV=triu(FlujosV_parciales,1)+tril(FlujosV_parciales,-1);% Linea
para quitar la diagonal de NaN

% Ejecución del método de Runge-Kutta

% Matrices donde se van a guardar los resultados de los pasos
del método RK

```

```

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));

    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;
            end
        end
    end
    for mm=1:2

```

```

        if Mt(1,mm,t)<0 && Mt(1,mm,t)>-0.01
            Mt(1,mm,t)=0;
        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

% 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('Susceptibles','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('Susceptibles','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

```

5.4.2- Función para generar la matriz de adyacencia de una red regular (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 nm 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
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
end
A=B+B';

end

```

5.4.3- Función para codificar vectorialmente dS/dt en cada vértice ($dS_dt_vectorial$)

```

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 vector" (vectorMi), el parámetro
"tasa de contagio vector->humano" (beta), y la variable
matricial "flujos de humanos entre centros vecinos"
(MatrizFlujoH).

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

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

```

5.4.4- Función para codificar vectorialmente dI/dt en cada vértice ($dI_dt_vectorial$)

```

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).

% $dI_j/dt = \beta * M_{ij} * S_j - r_o * I_j + \sum(\alpha * i) - i_j * \sum(\alpha)$ (Ecuación para un único vértice).

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

end

5.4.5- Función para codificar vectorialmente dV_i/dt en cada vértice (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

5.5- Principales resultados en la red con conexiones de largo alcance para el humano

En el marco del trabajo de grado, desarrollamos experimentos para evaluar la dinámica de un brote epidémico en redes con reconexiones para el humano. Tales experimentos pueden clasificarse en dos grupos en función del enfoque con el que fueron diseñados: por un lado, ciertos experimentos atienden a preguntas acerca de la **dinámica global de la red**, considerando la evolución conjunta de los compartimentos epidemiológicos del modelo en los vértices de la red, de forma que se consideran el número total de humanos susceptibles, infectados, recuperados y vectores susceptibles e infectados, y variables derivadas de estas. Por otro lado, el segundo conjunto de experimentos estaba orientado a la **dinámica individual de los vértices** o **dinámica local**, en los que se relevan las variables de interés para cada vértice por separado.

Aunque los experimentos en ambas escalas estuvieron orientados a la obtención de conclusiones diferentes, usualmente estuvieron también fuertemente vinculados, y en muchos casos fueron diseñados con la intención de responder a la pregunta general: ¿cómo se vincula la dinámica individual de los componentes de un sistema con la dinámica global del mismo? El carácter complejo del sistema de estudio sugiere que las respuestas que se obtengan a escala local no podrán contestar la totalidad de las preguntas formuladas sobre el sistema, pero la apropiada evaluación a diferentes escalas puede permitir el diseño e implementación de medidas específicas para la prevención o mitigación de un brote epidemiológico.

En el trabajo desarrollado en el marco de mi tesina de grado, evaluamos el curso temporal de las variables globales S , I , R , V_S y V_I para la red. Observamos que estas variables globales siguen de forma general la dinámica esperable para el modelo equivalente sin espacialidad, es decir, en condición de mezcla homogénea (Figura 5.4 A-D). A la vez, en cada centro poblado, las variables epidemiológicas siguen, cualitativamente, la misma dinámica, como puede verse en la figura 5.5.

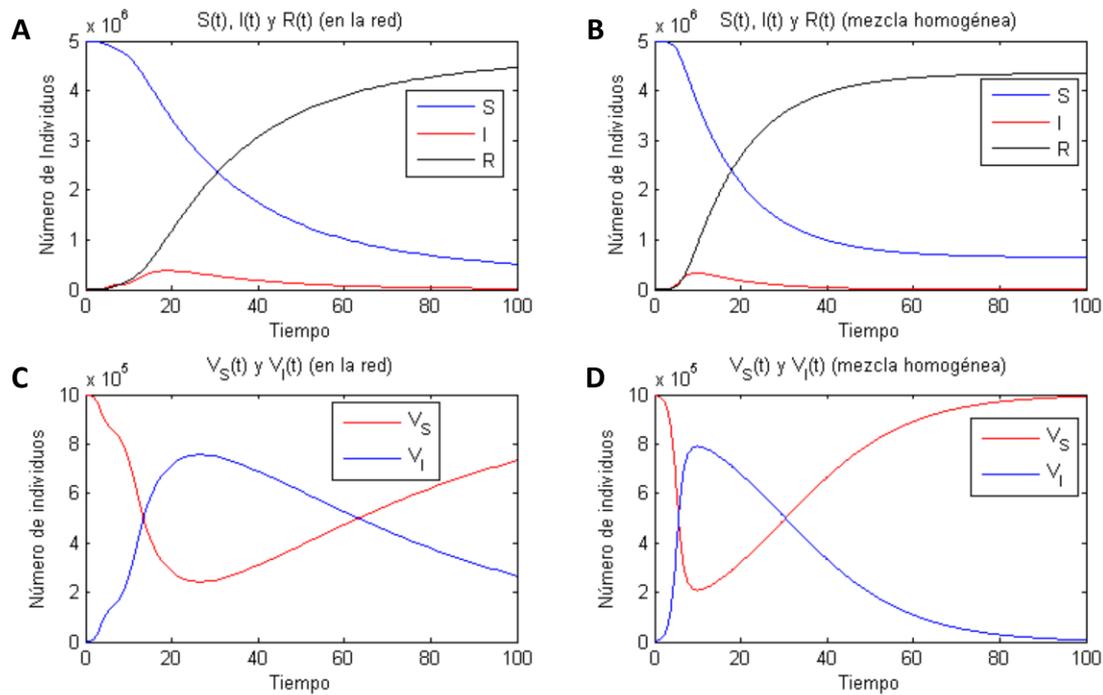


Figura 5.4- Ejemplo de curso temporal de S , I , R , V_S y V_I con espacialidad y sin espacialidad (mezcla homogénea). **A)** Curso temporal de los compartimentos humanos (S , I y R) en una red con conexiones de largo alcance, de $w = 100$ centros poblados. **B)** Curso temporal de los compartimentos humanos en un modelo de mezcla homogénea. **C)** Curso temporal de los compartimentos del vector (V_S y V_I) en una red con conexiones de largo alcance, de $w = 100$ centros poblados. **D)** Curso temporal de los compartimentos del vector (V_S y V_I) en un modelo de mezcla homogénea. En todos los casos $N = 5.000.000$, $V = 1.000.000$, $\mu = 0,8$, $\rho = 2/3$. En A) y C), $\gamma = 9,0 \times 10^{-4}$, $\beta = 7,5 \times 10^{-6}$, $\alpha_h = 10^{-6}$, $\alpha_v = 10^{-5}$. En B) y D), $\gamma = 9,0 \times 10^{-6}$, $\beta = 7,5 \times 10^{-8}$.

En la figura 5.4, puede verse el efecto global de la espacialidad. La distribución heterogénea de la población oficia de obstáculo para el desarrollo de un brote epidémico y la enfermedad se percibe como menos contagiosa en el contexto de la metapoblación, respecto de la situación en la que todos los individuos están bien mezclados en una misma porción del espacio. En la figura 5.4 se tienen dos situaciones: A y C corresponden al modelo metapoblacional con espacialidad, B y D corresponden al modelo sin espacialidad. Impusimos mismo número total de individuos de ambas especies en las dos situaciones. En ambos casos se permite la evolución de un brote epidémico de forma tal, que el número máximo de infectados de humano y vector, y el número final de recuperados son de magnitud similar entre ambas situaciones. Para conseguir esto, le dimos valores a ambos parámetros de contagiosidad dos órdenes más bajos en el sistema sin espacialidad respecto de la metapoblación. Como un ejercicio hipotético, si decidiésemos ajustar un modelo de mezcla homogénea a datos provenientes de un brote epidémico en una metapoblación, seguramente reportaríamos valores de contagiosidad sensiblemente más bajos que los que serían reportados realizando ajustes a los datos locales.

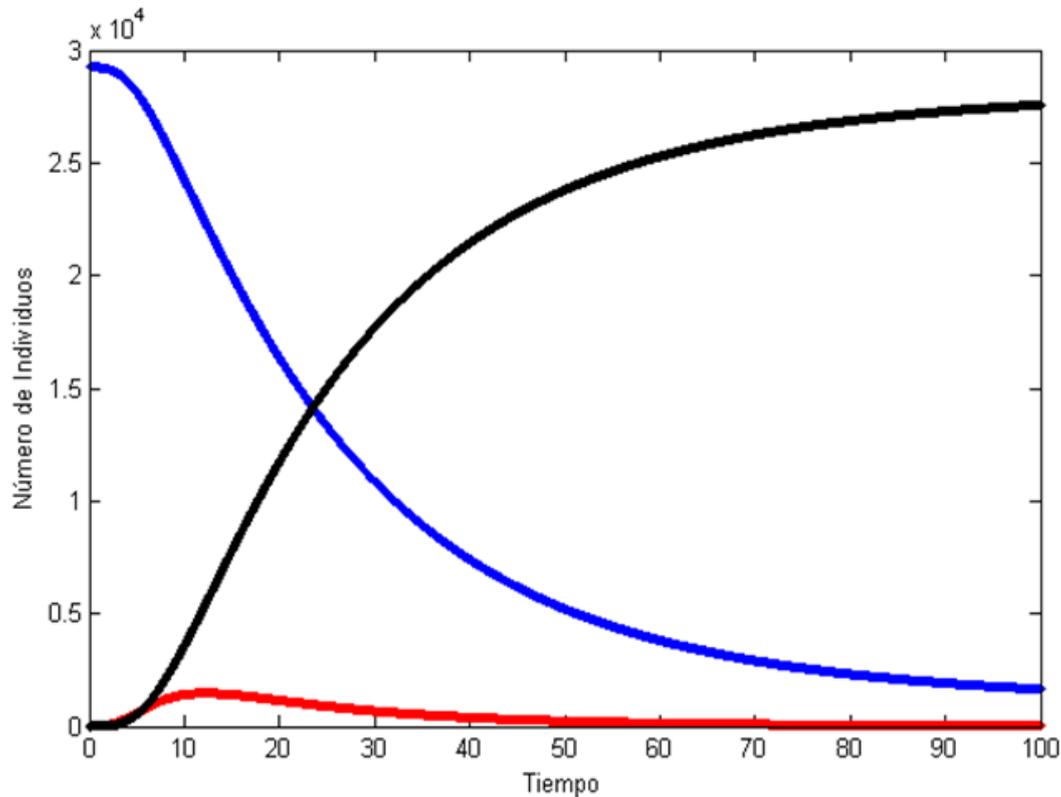


Figura 5.5- Curso temporal de humanos (–) susceptibles, (–) infectados y (–) recuperados, para un vértice único ($n^\circ 92$). En esta simulación, $\alpha_v=10^{-5}$, $\alpha_h=10^{-6}$. Los parámetros poblacionales y epidemiológicos toman el mismo valor que en la figura 5.4.

Es nuestro interés analizar la forma en la que la movilidad de las especies afecta 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} ($\langle T_{I_{max}} \rangle$)⁸. De esta forma tenemos una medida global de la escala temporal de la evolución de la enfermedad en la red.

En la figura 5.6 A se muestra cómo cambia $\langle T_{I_{max}} \rangle$ en función de α_h para distintos valores de α_v . Se puede ver que cuando α_v es muy alto ($\alpha_v = 10^{-4}$), $\langle T_{I_{max}} \rangle$ depende débilmente de α_h . Mientras que para valores más bajos de α_v ($\alpha_v = 10^{-9}$; 10^{-14}), el sistema muestra un descenso en $\langle T_{I_{max}} \rangle$ cuando α_h crece.

⁸ Definida en la Sección 3.

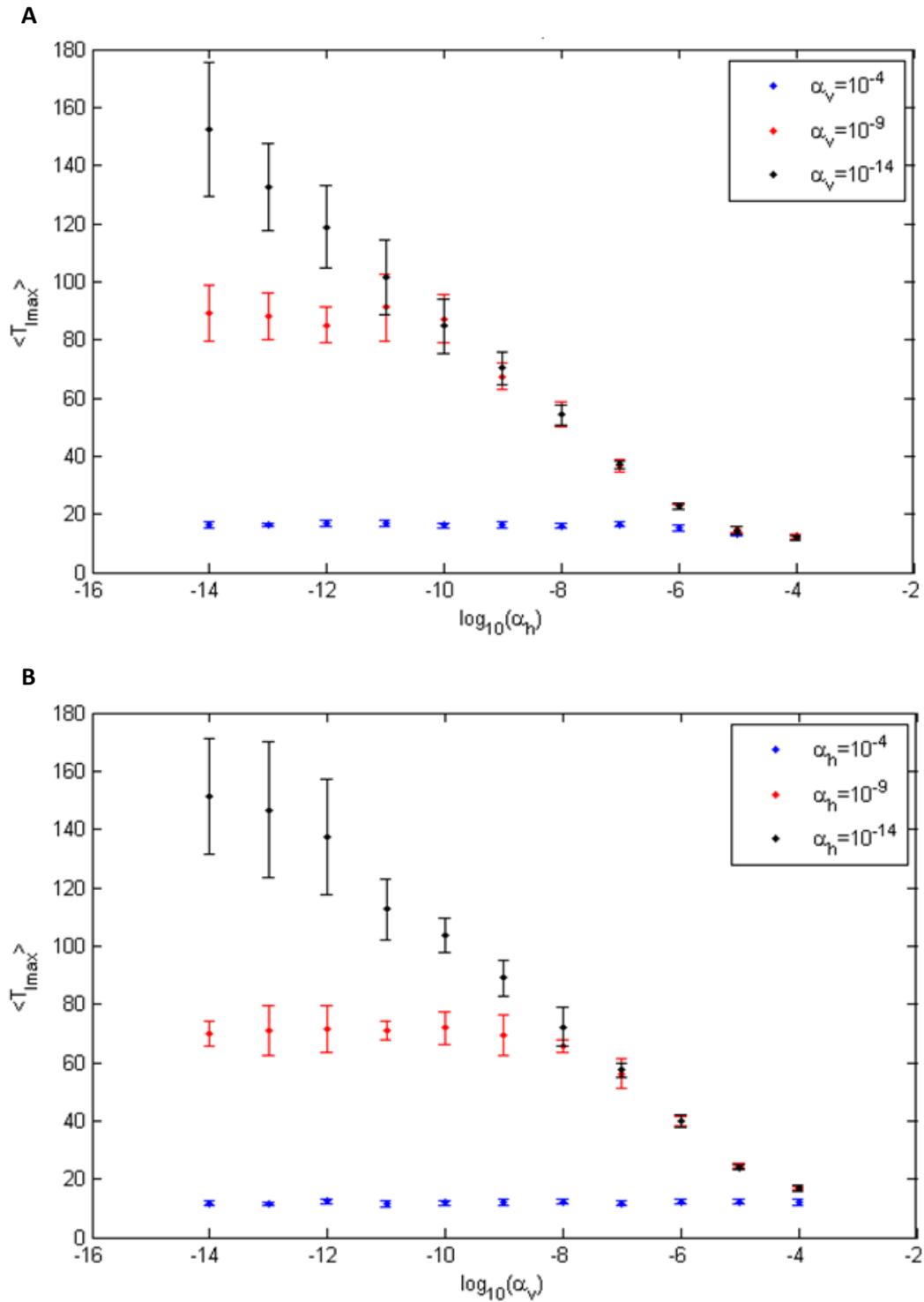


Figura 5.6- **A)** $\langle T_{Imax} \rangle$ en función de α_h para distintos valores de α_v ; **B)** $\langle T_{Imax} \rangle$ en función de α_v para distintos valores de α_h . Cada punto fue construido promediando los resultados de 10 réplicas, y las barras de error indican un desvío estándar para esas 10 réplicas. En estos experimentos $w=100$ vértices, $N_T=5 \times 10^6$, $V_T=1 \times 10^6$, $\beta=0,0000075$, $\rho=2/3$, $\gamma=0,0009$, $\mu=0,8$.

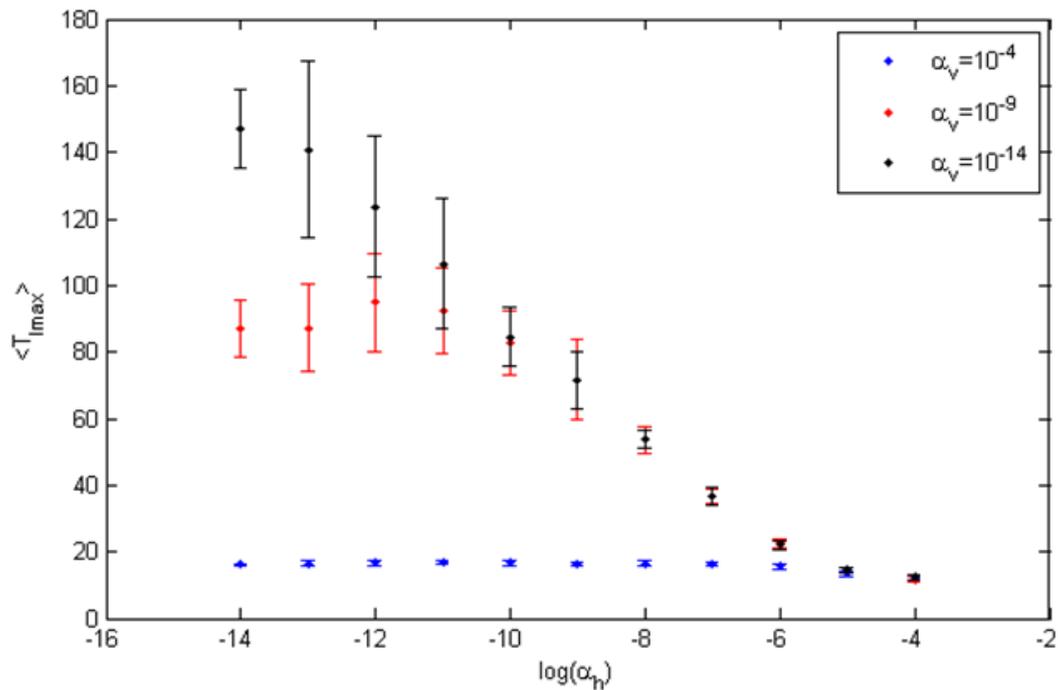


Figura 5.7- $\langle T_{I_{max}} \rangle$ en función de α_h para distintos valores de α_v para una red correspondiente al humano sin reconexiones. Cada punto fue construido promediando los resultados de 10 réplicas, y las barras de error indican un desvío estándar para esas 10 réplicas. En estos experimentos $w = 100$ vértices, $N_T = 5 \times 10^6$, $V_T = 1 \times 10^6$, $\beta = 0,0000075$, $\rho = 0,66$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,8$.

Un aspecto similar presenta la figura 5.6 B, en la que se muestra la relación entre $\langle T_{I_{max}} \rangle$ y α_v para diferentes valores de α_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 α_h es menor, el $\langle T_{I_{max}} \rangle$ decrece con el incremento de α_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 5.6 difieran muy poco entre sí.

Para evidenciar el efecto de las reconexiones en la capa del humano, repetimos los experimentos variando α_h pero tomando una red sin reconexiones para la capa del humano. Los resultados de tales experimentos se muestran en la figura 5.7. Como puede observarse, los resultados obtenidos no difieren de aquellos que se muestran en la figura 5.6 A.

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 la subsección 5.1. Por otro lado, 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.

5.6- Estudio de I_{max} para el modelo SIR-SI (modelo elemental de dos especies sin espacialidad)

Buscamos una expresión analítica que aproxime el número máximo de infectados de cada especie (I_{max} y V_{imax}), en función de los parámetros y para el caso sin flujo entre poblaciones vecinas (sin dimensión espacial).

Tenemos:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SV_i \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SV_i - \rho I \\ R &= N - S - I \\ \frac{dV_i}{dt} &= \gamma(V - V_i)I - \mu V_i \\ V_s &= V - V_i\end{aligned}$$

Las condiciones para que I_{max} y V_{imax} son:

$$\frac{dI}{dt} = 0 \Rightarrow \beta SV_i - \rho I_{max} = 0 \Rightarrow \beta SV_i = \rho I_{max}$$

$$\frac{dV_i}{dt} = 0 \Rightarrow \gamma(V - V_{imax})I - \mu V_{imax} = 0 \Rightarrow \gamma(V - V_{imax})I = \mu V_{imax}$$

Sabemos que $I(t)$ y $V_i(t)$ alcanzan un valor máximo muy pronto y de forma casi simultánea. En base a esto, asumiremos que I_{max} y V_{imax} ocurren a la vez, y tan pronto, que R es despreciable, de forma que $S \approx N - I$ entre $t = 0$ y $t = T_{imax}$. De esta forma, tenemos el sistema de ecuaciones no lineales:

$$\begin{cases} \beta(N - I_{max})V_{imax} \approx \rho I_{max} \\ \gamma(V - V_{imax})I \approx \mu V_{imax} \end{cases}$$

Las soluciones para este sistema son:

$$I_{max} \approx \frac{\gamma\beta NV - \mu\rho}{\gamma(\beta V + \rho)}$$

$$V_{imax} \approx \frac{\gamma\beta NV - \mu\rho}{\beta(\gamma N + \mu)}$$

Nótese que, en ambos casos, I_{max} y V_{imax} son positivos siempre que $\gamma\beta NV > \mu\rho$, lo que implica que $\frac{\gamma\beta NV}{\mu\rho} = \mathcal{R}_0 > 1$, por lo cual, la condición necesaria para el desarrollo de brote epidémico determina que estas variables tengan un valor realista.

En nuestro estudio:

$$V = \alpha N$$

Entonces:

$$I_{max} \approx \frac{\gamma\beta\alpha N^2 - \mu\rho}{\gamma(\beta\alpha N + \rho)}$$

La bondad del ajuste de esta aproximación se muestra en las figuras 5.8 y 5.9.

En la figura 5.8 se muestra I_{max} teórico y observado, en función del tamaño poblacional. Puede verse que, para N grande, I_{max} se aproxima a una asíntota oblicua, por lo que crece linealmente con N . Además, el cálculo teórico sobreestima sistemáticamente el valor observado.

Por otro lado, en la figura 5.9 se muestra el error relativo porcentual que presenta el cálculo teórico frente a los resultados observados. Puede verse que el error, en términos absolutos, decrece con N , desde un valor de aproximadamente el 30% a cerca del 5%, por lo que es una aceptable aproximación del valor observado de I_{max} .

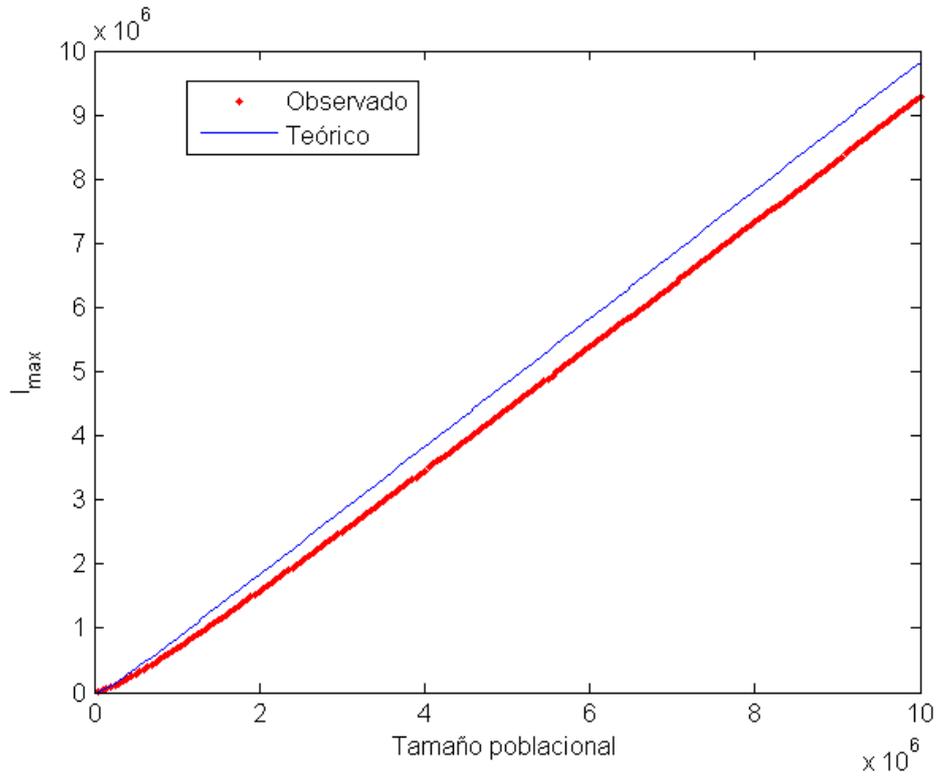


Figura 5.8- I_{max} teórico y observado, en función del tamaño poblacional. En todas las realizaciones $\beta = 0,000075$, $\rho = 8/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,4$ y $\alpha = 0,2$.

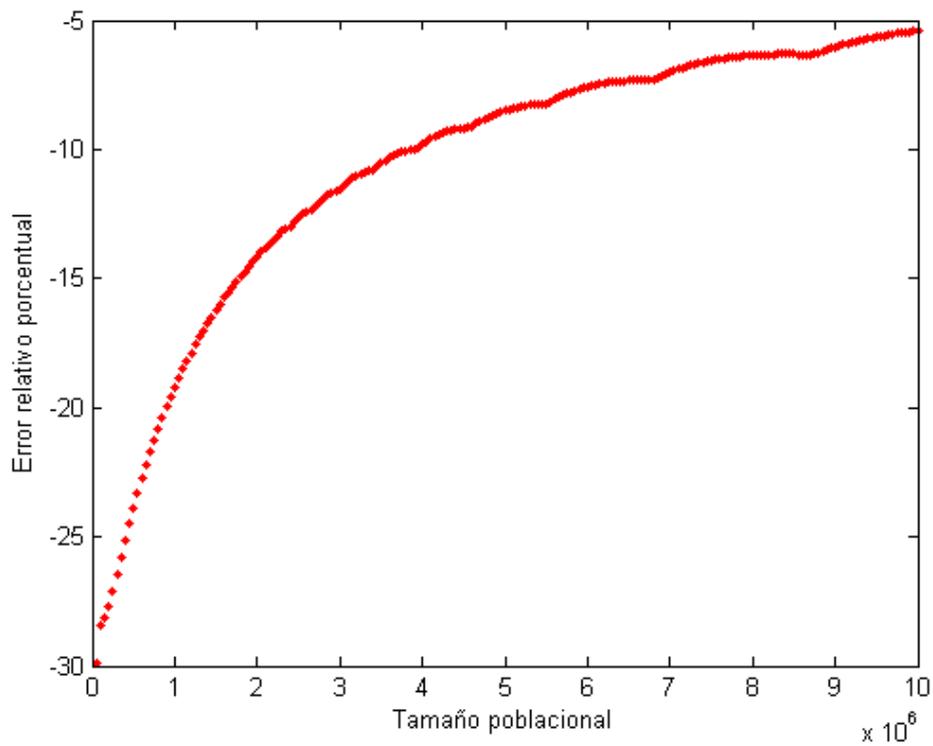


Figura 5.9- Error relativo porcentual en la predicción teórica de I_{max} , en función del tamaño poblacional. En todas las realizaciones $\beta = 0,000075$, $\rho = 8/3$, $\gamma = 0,0009$, $\mu = 0,4$ y $\alpha = 0,2$.

5.7- Estudio de la condición de homogeneidad de r_∞ local en toda la red

Como puede verse en la subsección 3.2.1.4, la fracción final de removidos en cada vértice es la misma cuando se permite que transcurra suficiente tiempo. El análisis de las ecuaciones que gobiernan el sistema en la situación en la que se ha extinguido el brote epidémico, permite explicar por qué ocurre esto.

Consideremos la ecuación diferencial para el número de recuperados en el j -ésimo centro poblado (Ec. 2.10):

$$\frac{dR_j}{dt} = \rho I_j + \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h \frac{R_k}{N_k} - \frac{R_j}{N_j} \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk}^h$$

Dado que trabajaremos con el compartimento de humanos recuperados, únicamente consideraremos el flujo de los humanos. Por esto, para el resto del análisis en este apartado, omitiremos el uso del superíndice h en la variable φ_{jk}^h , con el fin de no sobrecargar la notación.

Cuando el brote epidémico se extingue y el sistema alcanza el estado estacionario, se cumple que $\frac{dR_j}{dt} = 0$ e $I_j = 0, \forall j$, de forma que la ecuación anterior toma la forma:

$$\frac{dR_j}{dt} = \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk} \frac{R_k}{N_k} - \frac{R_j}{N_j} \sum_{k=1}^{k=w} \varphi_{jk} = 0 \quad 5.14$$

En esta situación, el número de recuperados que se tiene es, por definición, R_∞ del k -ésimo centro poblado, de forma que el cociente $\frac{R_{k\infty}}{N_k} = r_{k\infty}$. Así la Ec. 5.14 da lugar al sistema de w ecuaciones lineales:

$$\begin{cases} \varphi_{11}r_{1\infty} + \varphi_{12}r_{2\infty} + \dots + \varphi_{1w}r_{w\infty} - r_{1\infty}(\varphi_{11} + \varphi_{12} + \dots + \varphi_{1w}) = 0 \\ \varphi_{21}r_{1\infty} + \varphi_{22}r_{2\infty} + \dots + \varphi_{2w}r_{w\infty} - r_{2\infty}(\varphi_{21} + \varphi_{22} + \dots + \varphi_{2w}) = 0 \\ \vdots \\ \varphi_{w1}r_{1\infty} + \varphi_{w2}r_{2\infty} + \dots + \varphi_{ww}r_{w\infty} - r_{w\infty}(\varphi_{w1} + \varphi_{w2} + \dots + \varphi_{ww}) = 0 \end{cases} \quad 5.15$$

Donde $\varphi_{jj} = 0$.

Omitiendo los términos nulos y reordenando la Ec. 5.15, se tiene:

$$\begin{cases} -(\varphi_{12} + \varphi_{13} + \dots + \varphi_{1w})r_{1\infty} + \varphi_{12}r_{2\infty} + \dots + \varphi_{1w}r_{w\infty} = 0 \\ \varphi_{21}r_{1\infty} - (\varphi_{21} + \varphi_{23} + \dots + \varphi_{2w})r_{2\infty} + \dots + \varphi_{2w}r_{w\infty} = 0 \\ \vdots \\ \varphi_{w1}r_{1\infty} + \varphi_{w2}r_{2\infty} + \dots - (\varphi_{w1} + \varphi_{w2} + \dots + \varphi_{w(w-1)})r_{w\infty} = 0 \end{cases} \quad 5.16$$

Tal sistema de ecuaciones admite ser escrito en la forma matricial:

$$\Phi \vec{r} = 0 \quad 5.17$$

Donde:

$$\Phi = \begin{pmatrix} -(\varphi_{12} + \varphi_{13} + \dots + \varphi_{1w}) & \varphi_{12} & \dots & \varphi_{1w} \\ \varphi_{21} & -(\varphi_{21} + \varphi_{23} + \dots + \varphi_{2w}) & \dots & \varphi_{2w} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_{w1} & \varphi_{w2} & \dots & -(\varphi_{w1} + \varphi_{w2} + \dots + \varphi_{(w)(w-1)}) \end{pmatrix}$$

$$\vec{r} = \begin{pmatrix} r_{1\infty} \\ r_{2\infty} \\ \vdots \\ r_{w\infty} \end{pmatrix}$$

y

$$0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Cualquier solución a la Ec. 5.17 es compatible con el estado estacionario del sistema. La Ec. 5.17 admite la solución trivial $\vec{r} = 0$, pero es necesario demostrar que admite alguna solución no trivial.

Es sabido que un sistema homogéneo cuadrado como este, admite alguna solución no trivial si

$$\det(\Phi) = 0 \quad 5.18$$

Llamamos Φ_i a la i -ésima columna de la matriz Φ . Demostrando que el conjunto de las columnas de Φ es linealmente dependiente, demostraremos 5.18.

Consideremos la siguiente combinación lineal:

$$\begin{aligned} & -\Phi_2 - \Phi_3 - \dots - \Phi_w \\ &= - \begin{pmatrix} \varphi_{12} \\ -(\varphi_{21} + \varphi_{23} + \dots + \varphi_{2w}) \\ \varphi_{32} \\ \vdots \\ \varphi_{w2} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \varphi_{13} \\ \varphi_{23} \\ -(\varphi_{31} + \varphi_{32} + \dots + \varphi_{3w}) \\ \vdots \\ \varphi_{w3} \end{pmatrix} \\ & \quad - \dots - \begin{pmatrix} \varphi_{1w} \\ \varphi_{2w} \\ \varphi_{3w} \\ \vdots \\ -(\varphi_{w1} + \varphi_{w2} + \dots + \varphi_{(w)(w-1)}) \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -\varphi_{12} - \varphi_{13} - \dots - \varphi_{1w} \\ \varphi_{21} + \varphi_{23} + \dots + \varphi_{2w} - \varphi_{23} - \dots - \varphi_{2w} \\ -\varphi_{32} + \varphi_{31} + \varphi_{32} + \dots + \varphi_{3w} - \dots - \varphi_{3w} \\ \vdots \\ -\varphi_{w2} - \varphi_{w3} - \dots + \varphi_{w1} + \varphi_{w2} + \dots + \varphi_{(w)(w-1)} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$$= \begin{pmatrix} -(\varphi_{12} + \varphi_{13} + \dots + \varphi_{1w}) \\ \varphi_{21} \\ \varphi_{31} \\ \vdots \\ \varphi_{w1} \end{pmatrix} = \Phi_1$$

En general,

$$\Phi_i = - \sum_{j \neq i} \Phi_j$$

Como cualquier columna de Φ es una combinación lineal de todas las otras, se verifica 5.6, lo que implica que existe algún $\vec{r} \neq 0$ que verifica la Ec. 5.17.

Además, por definición, se cumple que $\vec{r} \in \ker(\Phi)$, y dado que solamente es necesario tomar $w - 1$ columnas de Φ para tener un conjunto linealmente independiente, se cumple que $\dim(\ker(\Phi)) = 1$. Frente a esto, es claro que el sistema es compatible indeterminado, de forma que existe un subespacio de vectores \vec{r} que verifican 5.17, y basta con encontrar una base que genere este subespacio, en este caso un único vector.

Una rápida exploración de las entradas de Φ , permite ver que la suma de todas las entradas de cada fila es nula, de forma que el vector $\vec{r}^* = (1, \dots, 1)$ es un vector generador del núcleo de Φ , según se muestra a continuación:

$$\Phi \vec{r}^* = \begin{pmatrix} -(\varphi_{12} + \varphi_{13} + \dots + \varphi_{1w}) + \varphi_{12} + \varphi_{13} + \dots + \varphi_{1w} \\ \varphi_{21} - (\varphi_{21} + \varphi_{23} + \dots + \varphi_{2w}) + \varphi_{23} + \dots + \varphi_{2w} \\ \vdots \\ \varphi_{w1} + \varphi_{w2} + \dots + \varphi_{(w)(w-1)} - (\varphi_{w1} + \varphi_{w2} + \dots + \varphi_{(w)(w-1)}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

Frente a este resultado, concluimos que $r_{1\infty} = r_{2\infty} = \dots = r_{w\infty}$.

Como se describió en la subsección 3.2.1.4, la fracción final de removidos en cada vértice es igual a la fracción final de removidos en la red completa. Así, el valor local de r_{∞} , queda determinado por la dinámica global del brote epidémico en la red en su totalidad. Sin embargo, el comportamiento límite de la fracción de recuperados depende también de la dispersión que implica el intercambio constante e incesante de individuos entre centros poblados vecinos. Debido a esto, una vez el brote epidémico a finalizado, debido a la ausencia de individuos infectados de ambas especies, el número global de individuos recuperados ha alcanzado su valor final. No obstante, el número de recuperados en cada centro poblado puede seguir cambiando, producto de su distribución heterogénea. En particular, aunque el análisis realizado y los resultados de las simulaciones indican que el número límite de recuperados no es el mismo en cada vértice, sí lo es la fracción de recuperados, condición en la que el sistema alcanza el estado estacionario, y cesa el efecto homogeneizador del intercambio de individuos entre centros poblados.

6. Referencias

- Anderson, R. M., May, R. M., Boily, M. C., Garnett, G. P., Rowley, J. T. & May, R. M. (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). *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press.
- Bailey, N. T. (1975). *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin & Company, London, UK.
- 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.
- Braselton, J. P. & Bakach, I. (2015). A survey of mathematical models of dengue fever. *Journal of Computer Science Systems Biology*, 8(5), 255.
- Brauer, F. (2017). Mathematical epidemiology: Past, present, and future. *Infectious Disease Modelling*, 2(2), 113-127.
- Buono, C., Alvarez-Zuzek, L. G., Macri, P. A. & Braunstein, L. A. (2014). Epidemics in partially overlapped multiplex networks. *PloS one*, 9(3), e92200.
- Colizza, V., Pastor-Satorras, R. & Vespignani, A. (2007). Reaction–diffusion processes and metapopulation models in heterogeneous networks. *Nature Physics*, 3(4), 276-282.
- Collucci, C. (2016). Brazilian health authorities on alert after rise in deaths from chikungunya. *BMJ: British Medical Journal (Online)*, 355.
- Cross, P. C., Lloyd-Smith, J. O., Johnson, P. L. & Getz, W. M. (2005). Duelling timescales of host movement and disease recovery determine invasion of disease in structured populations. *Ecology letters*, 8(6), 587-595.
- Garcia, M. N., Hasbun, R. & Murray, K. O. (2015). Persistence of West Nile virus. *Microbes and infection*, 17(2), 163-168.
- Graunt, J. (1662). *Natural and Political Observations Made Upon the Bills of Mortality*. John Martin, London. [Reimpresión fascímil en *The Earliest Classics: John Graunt and Gregory King* (1973), Gregg International Publishers, Farnborough]
- Grenfell, B., & Harwood, J. (1997). (Meta) population dynamics of infectious diseases. *Trends in ecology & evolution*, 12(10), 395-399.
- 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.

- Hagenaars, T. J., Donnelly, C. A., & Ferguson, N. M. (2004). Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases. *Journal of theoretical biology*, 229(3), 349-359.
- 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. *Proceedings of the Royal Society of London. A* 115, 700-721.
- Kivelä, M., Arenas, A., Barthelemy, M., Gleeson, J. P., Moreno, Y., & Porter, M. A. (2014). Multilayer networks. *Journal of complex networks*, 2(3), 203-271.
- Ligon, B. L. (2005). Dengue fever and dengue hemorrhagic fever: a review of the history, transmission, treatment, and prevention. In *Seminars in pediatric infectious diseases*, 16(1), 60-65.
- 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.
- Longini Jr, I. M. (1988). A mathematical model for predicting the geographic spread of new infectious agents. *Mathematical Biosciences*, 90(1-2), 367-383.
- Lorenz, C., de Azevedo, T. S., & Chiaravalloti-Neto, F. (2022). Impact of climate change on West Nile virus distribution in South America. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 116(11), 1043-1053.
- Macdonald, G. (1957). *The epidemiology and control of malaria*, Oxford University Press, London, UK.
- May, R. M. & Lloyd, A. L. (2001). Infection dynamics on scale-free networks. *Physical Review E*, 64(6), 066112.
- Noh, J. D. & Rieger, H. (2004). Random walks on complex networks. *Physical review letters*, 92(11), 118701.
- Newman, M. E. (2005). Power laws, Pareto distributions and Zipf's law. *Contemporary physics*, 46(5), 323-351.
- Pastor-Satorras, R., Castellano, C., Van Mieghem, P. & Vespignani, A. (2015). Epidemic processes in complex networks. *Reviews of modern physics*, 87(3), 925-979.
- Pastor-Satorras, R. & Vespignani, A. (2001). Epidemic spreading in scale-free networks. *Physical review letters*, 86(14), 3200-3203.
- Pastor-Satorras, R. & Vespignani, A. (2002). Epidemic dynamics in finite size scale-free networks. *Physical Review E*, 65(3), 035108.
- 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. (2017a). Asymmetric disease dynamics in multihost interconnected networks. *Journal of theoretical biology*, 430, 237-244.
- Pilosof, S., Porter, M. A., Pascual, M. & Kéfi, S. (2017b). The multilayer nature of ecological networks. *Nature Ecology & Evolution*, 1(4), 0101.
- Pocock, M. J., Evans, D. M., & Memmott, J. (2012). The Robustness and Restoration of a Network of Ecological Networks. *Science*, 335(6071), 973.
- Ravasz, E. & Barabási, A. L. (2003). Hierarchical organization in complex networks. *Physical review E*, 67(2), 026112.
- Rodrigue, J. P. (2020). *The geography of transport systems*. Routledge.
- Ross, R. (1911). *The prevention of malaria*. John Murray.
- Ross, R. (1915). Some a priori pathometric equations. *British medical journal*, 1(2830), 546-547.
- Ross, R. (1916). An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. — Part I. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 92(638), 204-230.
- Ross, R. & Hudson, H.P. (1917). An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry, II-III. *Proceedings of the Royal Society of London, A* 93, 212-225; 225-240.
- Soo, K. T. (2005). Zipf's Law for cities: a cross-country investigation. *Regional science and urban Economics*, 35(3), 239-263.
- 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.
- Zhang, H. & Fu, X. (2009). Spreading of epidemics on scale-free networks with nonlinear infectivity. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, 70(9), 3273-3278.