

Modelos matemáticos en epidemiología: enfoques y alcances

Jorge X. Velasco Hernández

Programa de Investigación en
Matemáticas Aplicadas y Computación
Instituto Mexicano del Petróleo
Eje Central Lázaro Cárdenas 152
07730 México, D.F.
México
velascoj@imp.mx

Dedicado a la memoria de Juan José Rivaud Morayta

1. Introducción

Mi intención en este breve artículo es el de ilustrar el uso que los modelos matemáticos han tenido en la teoría epidemiológica. Mi punto de vista es parcial, incompleto y, por supuesto, sesgado hacia problemas de interés personal. Lo que el lector encontrará en lo que sigue será la descripción y crítica al enfoque de modelación matemática en epidemiología que hace uso de modelos dinámicos, particularmente ecuaciones diferenciales, aunque también trataré modelos discretos y estocásticos de manera breve. Así mismo, debo aclarar que mi punto de vista surge de mi interés en la ecología, la inmunología y las matemáticas. De hecho, no es difícil argumentar que la epidemiología es una parte de la ecología dado que muchos de los procesos poblacionales de crecimiento, regulación, reproducción, e interacción que ocurren en un brote epidémico y su eventual establecimiento como endemia en una población humana, pueden explicarse desde la ecología. Por último quiero indicar que no trataré aquí de la estadística, enfoque que merece por sí mismo un libro. No espere el lector encontrar aquí muchas ecuaciones o análisis

de las mismas. Este trabajo es una reflexión sobre el uso de los modelos matemáticos en un área particular. Las referencias satisfarán la curiosidad del lector interesado.

La aplicación de las matemáticas a la epidemiología puede trazarse al menos hasta el año de 1760 cuando Daniel Bernoulli publicó un pequeño tratado sobre la epidemia de peste que en ese entonces se abatía sobre Europa. En el siglo pasado el interés por la aplicación de métodos cuantitativos a la biología floreció como consecuencia del éxito de estos en la física y en particular en biofísica y bioquímica. Una observación temprana que fue rápidamente puesta en términos cuantitativos, es que las enfermedades infecciosas se transmiten por contacto entre un individuo susceptible y uno enfermo infeccioso. Hamer en 1906 formuló la ley de acción de masas que establece que el número de contactos infecciosos, es decir que producen enfermedad, por unidad de tiempo es proporcional al número total de contactos entre individuos infecciosos y sanos. Mas tarde Ronald Ross en el apéndice a su libro *The Prevention of Malaria* en la edición de 1911, formuló un modelo matemático sencillo como apoyo de su argumentación de que para erradicar el paludismo era suficiente con disminuir la población de mosquitos a un nivel bajo, sin necesariamente extinguirlos. Más tarde, en 1927 Kermack y McKendrick formularon un modelo matemático bastante general y complejo para describir la epidemia de peste que sufriera la India en 1906. Con estos autores iniciaremos propiamente la discusión tema del artículo.

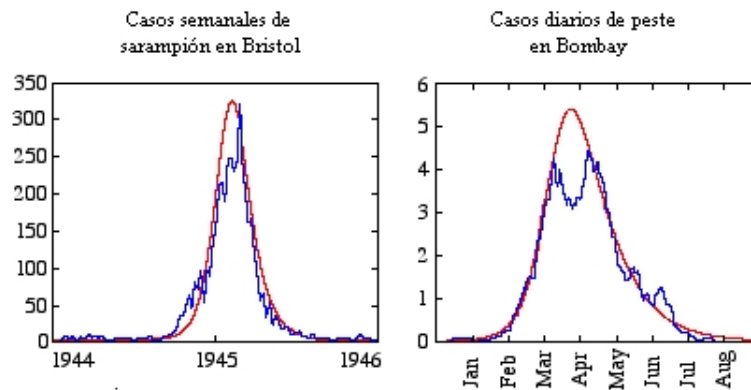


Figura 1: Gráficas de mortalidad

A lo largo de este trabajo me centraré en comentar sobre el método que se utiliza para estudiar la transmisión de enfermedades infecciosas. Antes de empezar propiamente la discusión quiero señalar que la llamada epidemiología matemática ha tenido un gran auge en años recientes,

no porque las ciencias biológicas estén llegando a un nivel de “madurez” lo suficientemente “elevado” como para matematizarse. Este punto de vista es absolutamente inapropiado. Las ciencias biológicas han tenido un desarrollo paralelo al de la física desde la Revolución Científica del s. XVII y que ha sido distinto. El hecho de que ahora la matemática tenga tal importancia en algunas áreas de la biología que permitan el uso de nombres como “epidemiología matemática” por ejemplo, tiene que ver con la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el ataque de los problemas biológicos. Tal enfoque ha requerido del uso de modelos matemáticos como una herramienta conceptual, un nuevo tipo de microscopio, con el cual se pueden describir, explicar y en algunos casos, predecir comportamientos específicos.

Para ejemplificar las ideas que acabo de expresar describiré en forma escueta, y necesariamente incompleta, algunas de las formas en que los modelos matemáticos se han aplicado a problemas epidemiológicos. Los aspectos técnicos serán omitidos y para aquellos interesados en ellos mis referencias fuente se hallan listadas al final de este documento. En este trabajo nos limitaremos a presentar ejemplos de modelación matemática dinámica (ecuaciones diferenciales y procesos estocásticos) y, repito, no me meteré demasiado con la estadística que aunque sumamente importante como herramienta de descripción, predicción y análisis se encuentra lejos del tema de este trabajo.

2. Kermack y McKendrick: descripción de un brote epidémico

En la figura 1 reproducimos la gráfica de mortalidad durante la epidemia de peste que asoló Bombay entre 1905 y 1906 y la de sarampión en Bristol. Los pequeños puntos describen los casos observados y la línea continua las predicciones de Kermack y McKendrick basadas en su modelo. El ajuste es poco preciso, obviamente, pero aunque desde este punto de vista el modelo aparentemente no sirve, cualitativamente la forma de la curva predicha es bastante similar al patrón observado en los casos reales. Más aún, la intención de los autores del modelo no era la predicción exacta de los casos fatales durante la epidemia, meta que sabían de antemano no iban a lograr, sino contestar a la pregunta: ¿qué factores determinan tanto la magnitud como la terminación de la epidemia en la población de Bombay y, en general, en cualquier población humana?

En la época de estas personas, la visión aceptada era que para que un brote epidémico llegara a su fin era necesario que el número de personas susceptibles de contraer la enfermedad se agotara o, alternativamente o simultáneamente, la virulencia del agente infeccioso decreciera durante el transcurso de la epidemia. Los resultados del modelo de Ross indicaban que ninguna de las dos hipótesis era correcta pero el paludismo involucraba mecanismos de transmisión ausentes en la peste y por ello, estrictamente, no eran aplicables. El enfoque que Kermack y McKendrick tomaron está basado en el uso de herramientas matemáticas que permiten la postulación explícita de mecanismos responsables para el funcionamiento o comportamiento de un fenómeno, entre otras cosas, de una manera precisa y bastante libre de ambigüedades. Por supuesto que las hipótesis expresadas en el modelo matemático construido están basadas en el marco teórico y conceptual en la que el problema objeto de estudio está contenido. De hecho, en nuestra opinión, la construcción del modelo matemático no empieza con la postulación de ecuaciones, sino cuando se plantea un tipo de pregunta que requiere de un enfoque cuantitativo y formal para su respuesta. Obviamente la pregunta y su planteamiento particular depende fuertemente del marco teórico y conceptual en el que el problema es concebido.

2.1. Enfoque

Kermack y McKendrick establecieron, en este caso, como postulados básicos los siguientes: a) la enfermedad que iban a estudiar debía ser viral o bacteriana y ser transmitida por contacto directo de persona a persona, b) al inicio de la epidemia solamente una fracción de la población era contagiosa, c) la población sería una población cerrada y, a excepción de las pocas personas inicialmente enfermas, todas las demás eran susceptibles de enfermarse, d) el individuo sufre el curso completo de la enfermedad para al final recuperarse (sanar) adquiriendo inmunidad, o morir y e) la población total de personas sería constante y sin dinámica demográfica. En la figura 2 se encuentra ilustrado el diagrama básico de esta epidemia.

Si denotamos por N a la población total al tiempo t en la que el brote epidémico puede ocurrir, y por $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ a los individuos en estados susceptible, infeccioso y recuperado o muerto al tiempo t respectivamente, entonces $N = S(t) + I(t) + R(t)$ es constante. La tasa de infección que determina el número de individuos por unidad de tiempo que se transfieren del compartimiento de susceptibles a infecciosos depende del número de contactos per cápita c que una persona

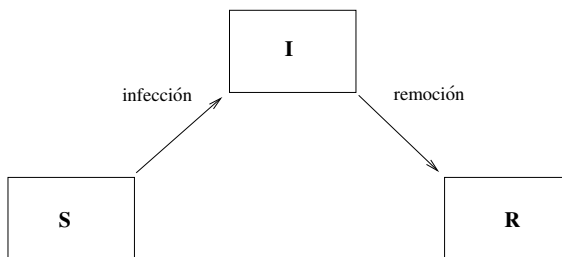


Figura 2: Modelo diagramático de una epidemia tipo SIR con población constante y sin dinámica demográfica.

sana y susceptible tenga por unidad de tiempo, y de la proporción ϕ de estos contactos que sean con individuos infecciosos que le transmitan la enfermedad. Con este razonamiento, si denotamos por $\beta = \phi c$ a la tasa per cápita de transmisión de enfermedad, entonces la tasa de infección de la figura 2 está dada por la expresión $\beta S(t)I(t)$. La tasa de recuperación o muerte la denotaremos por γ . De hecho, el inverso de esta tasa es el tiempo promedio que un individuo de la población dura enfermo (e infeccioso) cuando suponemos que la distribución de tiempos de residencia en el comportamiento de infecciosos sigue una distribución exponencial. Podemos ahora escribir la ecuación diferencial que describe el cambio en el número de individuos pertenecientes al comportamiento infeccioso.

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \quad I(0) = I_0$$

donde I_0 representa el número inicial de personas infecciosas en la población. Un brote epidémico se iniciará cuando el número de gente infecciosa se incremente una vez que los primeros casos son introducidos en la población (que originalmente supondremos conformada solo por gente sana y susceptible). En términos de la ecuación anterior la condición enunciada significa que buscamos condiciones para que

$$\frac{dI}{dt} > 0.$$

No voy a detenerme a ver los detalles algebraicos necesarios para que la tasa de cambio del número de gente infecciosa sea positivo. Baste decir aquí que si al inicio del brote epidémico casi todos los individuos eran susceptibles (y en consecuencia, solo unas cuantas personas estaban enfermas) la condición para que la desigualdad anterior se satisfaga es necesario que

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

sea un número mayor que 1. Este parámetro R_0 se llama el número reproductivo básico y representa el número de infecciones secundarias producidas por un individuo infeccioso β introducido en una población totalmente susceptible N durante el tiempo en que este individuo permanece infeccioso $1/\gamma$. Imponiendo la condición de que R_0 sea exactamente igual a 1 nos permite despejar N y obtener que, en este caso, $\tilde{N} = \frac{\gamma}{\beta}$ y que entonces si la población de susceptibles N es mayor que \tilde{N} , entonces habrá un brote epidémico (equivalente $R_0 > 1$); en cambio, si $N < \tilde{N}$, no habrá ningún brote epidémico (equivalentemente, $R_0 < 1$).

En conclusión, el modelo de Kermack y McKendrick indica que para que exista un incremento en el número de susceptibles a lo largo del tiempo es necesario que el número de estos en la población exceda un valor umbral \tilde{N} . Una vez que el número de susceptibles quede por debajo de este valor umbral, el número de casos nuevos decrecerá hasta que la epidemia se acabe. Más aún, Kermack y McKendrick encontraron que la población umbral \tilde{N} podía ser considerablemente menor que la población de susceptibles N . Además, con su modelo completo (aquí hemos solamente descrito una sola de las ecuaciones), pudieron reproducir cualitativamente la forma de la curva epidémica de peste (figura 1). Una epidemia entonces se agota cuando la población umbral es mayor que la población de susceptibles disponibles para la transmisión de la enfermedad; no es necesario que se agote el número de susceptibles ni tampoco que exista una evolución del patógeno hacia niveles de virulencia baja durante el transcurso de la epidemia.

La estimación del número reproductivo básico es obviamente importante pues proporciona, no solamente una condición para la ocurrencia de un brote epidémico, sino también una herramienta para prevenirlo. El modelo de Kermack y McKendrick puede usarse encontrando una aproximación del valor de este parámetro. Si denotamos por S_0 y S_∞ a las proporciones de susceptibles con respecto a la población total antes y después de un brote epidémico, el modelo de Kermack y McKendrick permite formular, de la siguiente expresión

$$1 - R(0) - S_\infty + \frac{\ln(S_\infty/S_0)}{R_0} = 0,$$

donde $R(0)$ es el número de gente inmune a la enfermedad al tiempo cero. Si suponemos que $1 - R(0) \approx S_0$, podemos despejar el número reproductivo básico de la expresión anterior para obtener

$$R_0 = -\frac{\ln(S_\infty/S_0)}{S_0 - S_\infty}.$$

Usando esta sencilla fórmula Evans calculó, en 1982, el número reproductivo para rubéola e influenza en la población de nuevo ingreso en la Universidad de Yale, obteniendo para rubéola $R_0 = 6.2$, y para influenza $R_0 = 5.138$.

Como una última consecuencia del estudio del modelo de Kermack y McKendrick mencionaré el efecto de los procesos demográficos de nacimiento y muerte en la aparición de epidemias. En el modelo que hemos estado revisando supusimos que la población era constante pues ignoramos los nacimientos y contamos dentro de la población a los muertos. Empero, existe al menos otra razón por la cual una población puede mantener una población constante a lo largo del tiempo y es que los nacimientos y las muertes queden exactamente balanceados. El balance neto exacto de nacimientos y muertes es, obviamente, una suposición poco sostenible puesto que aun si ocurriera en las poblaciones naturales nunca podríamos realmente detectarla debido a los errores inherentes a este tipo de estimaciones. Sin embargo, es una hipótesis que nos permite incorporar dinámica en la suposición de constancia en el número de individuos. Por consiguiente, si suponemos que la población permanece constante debido a que el balance neto entre nacimientos y muertes es igual a cero, tenemos la situación descrita en la figura 3.

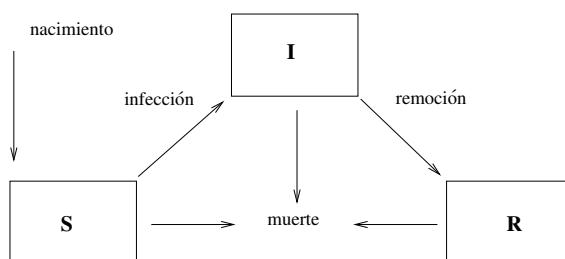


Figura 3: Modelo diagramático de una epidemia tipo SIR con dinámica demográfica pero con población constante. El último compartimento ahora incluye solamente aquellos individuos con inmunidad adquirida después de la enfermedad.

Si denotamos ahora por μ a la tasa de mortalidad (que es idéntica al valor de la tasa de natalidad), y si pensamos ahora que el compartimento de personas removidas está compuesto únicamente de aquellos que han sanado de la enfermedad y adquirido inmunidad permanente contra ella, tendremos todavía que la población total N es constante pero ahora de una manera dinámica. En este caso, el brote epidémico inicial se producirá si el (nuevo) número reproductivo básico $R_0 = \frac{\beta}{\mu+\gamma}$ es mayor que 1 pero la enfermedad quedará además establecida en la población,

es decir, la epidemia llegará a un estado endémico, que será además un punto de equilibrio estable. Una enfermedad tipo que sigue el esquema de la figura 3 es el sarampión¹ (y en general muchas de las enfermedades infantiles que producen inmunidad permanente). La existencia de un punto de equilibrio endémico permite el cálculo del número reproductivo basándose en la edad a la cual el niño adquiere la enfermedad. Si suponemos que la evolución de la enfermedad ha alcanzado su estado de equilibrio en la población, entonces la tasa de infección está dada por la expresión βI^* donde I^* es el número de gente infecciosa en equilibrio y que está dado por la fórmula $I^* = \mu(R_0 - 1)/\beta$. La edad de infección primaria E en un niño se puede estimar como $E = 1/\beta I^*$. Sustituyendo esta expresión en la fórmula para la población infectada en equilibrio, puede despejarse R_0 obteniendo que $R_0 = 1 + \frac{V}{E}$, donde V es la esperanza de vida del niño (calculada como $V = 1/\mu$).

3. Estructuras de Contacto

Un problema importante en epidemiología es el estudio de los patrones de dispersión en una epidemia. La actual pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana produjo a finales de los 80 una explosión sin precedente en el área de la llamada ecología y epidemiología matemáticas. Muy probablemente los lectores recuerden la confusión mundial y el debate acalorado sobre la definición de poblaciones en riesgo. En un inicio ser haitiano u homosexual significaba pertenecer a un grupo de riesgo. Ahora es común hablar de grupos de riesgo sin que estos estén ligados a nacionalidades, razas o tendencias sexuales sino mas bien a conductas específicas que están determinadas en parte por el contexto socioeconómico en el que un individuo participa.

3.1. Enfoque

D. Watts y S. Strogatz del Centro de Matemáticas Aplicadas de la Universidad de Cornell [15] han encontrado el siguiente resultado interesante. Consideremos una red, conjunto de vértices conectados entre sí por líneas o aristas. A manera de ejemplo consideremos una red con veinte vértices y cada vértice recibiendo 4 aristas. Llamaremos a una red como la de este ejemplo una red regular. Una red aleatoria la podemos

¹Para el sarampión, no obstante ser un ejemplo típico de una enfermedad SIR, el estado estacionario endémico no es, en general, constante sino que presenta oscilaciones periódicas o casi-periódicas.

construir a partir de la regular si en cada vértice tomamos cada una de las cuatro aristas que recibe y la conectamos a un vértice elegido al azar de entre los 19 restantes (conexiones repetidas no se admiten). Una red de “qué chico es el mundo” la podemos construir de la siguiente forma. En cada vértice de una red regular tomamos las aristas que las ligan con los dos vértices más cercanos al elegido y con probabilidad las reconectamos aleatoriamente a cualquiera de los 19 vértices restantes (una vez más duplicaciones no se admiten). Repetimos el proceso para los 19 vértices restantes. Después hacemos lo mismo pero ahora reconectando las aristas que ligan a los segundos vecinos más cercanos, etc.

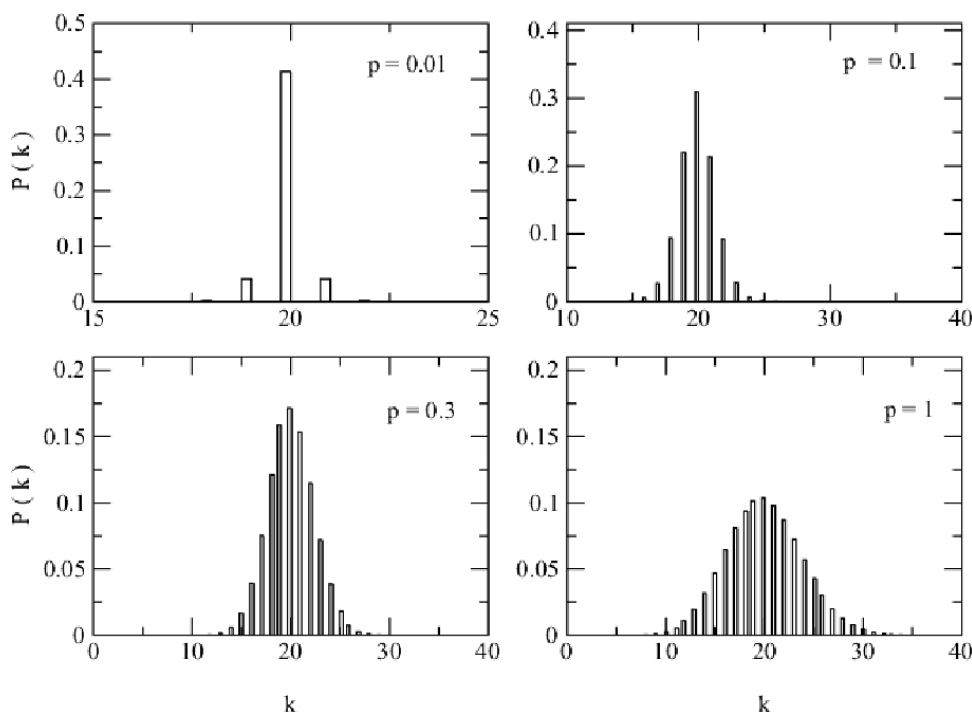


Figura 4: Distribución de conexiones por nodo como función de p . Ver texto para mayores detalles y comentarios.

Dependiendo del valor de p (ver Fig. 4), obtenemos una red “intermedia” entre una regular ($p = 0$) y una aleatoria ($p = 1$). Ahora definimos dos parámetros que podemos asociar a cualquier red. La longitud característica o media de camino entre un par de vértices cualquiera (el número de vértices promedio que existen entre dos nodos arbitrarios), denotada por $L(p)$, y el coeficiente de agregación $C(p)$ que es la fracción promedio de conexiones que cada vértice tiene relativo al total de conexiones posibles.

Los resultados de Watts y Strogatz están resumidos en la figura 5. El eje de las abscisas representa a p en escala logarítmica, y el eje de las ordenadas a $C(p)/C(0)$ y $L(p)/L(0)$ de tal forma que ambos índices toman valores entre 0 y 1.

Observemos que la longitud media de camino decrece de forma muy rápida cuando p es apenas un poco mayor que 0 lo que significa que, en promedio, la “distancia” entre un par de nodos cualquiera decrece radicalmente en redes “mundo pequeño”. Otra cosa sucede con el índice de agregación. Observemos que en el intervalo de p en el que la longitud media de camino decrece rápidamente, el coeficiente de agregación es prácticamente constante, lo que significa que, a nivel local, alrededor de cada nodo, una red regular y una “mundo pequeño” son indistinguibles. Supongamos ahora que una enfermedad caracterizada por tener un estado infeccioso seguido de un estado inmune es introducida en una población estructurada como una red “mundo pequeño”.

Cada nodo representa un individuo y las aristas los contactos entre individuos. La epidemia empieza con una sola persona enferma. Cada persona puede infectar a otra con la que entra en contacto con probabilidad r a la que llamaremos “infecciosidad”. Los resultados de Watts y Strogatz indican que la infecciosidad necesaria para infectar a la mitad de la población decrece rápidamente para p pequeñas. Por otro lado suponiendo que la enfermedad es tan infecciosa que todo mundo se va a contagiar necesariamente, el tiempo $T(p)$ requerido para que toda la red quede infectada tiene una forma muy parecida a la de $L(p)^2$.

Hay dos conclusiones inmediatas: 1) en una red tipo “mundo pequeño” las enfermedades infecciosas se dispersan muy rápidamente; 2) el número de aristas que hay que reacomodar para producir una red “mundo pequeño” es en verdad muy pequeño.

Estas propiedades nos permiten plantear la pregunta necesaria: ¿qué tipo de redes sociales, de relevancia para la transmisión de una enfermedad infecciosa, se integran en comunidades humanas? ¿Son estas redes tipo “mundo pequeño”? Los resultados de Watts y Strogatz indican que existen propiedades de las redes sociales humanas y aún de las redes biológicas poblacionales en general, que determinan propiedades fundamentales en la tasa de transmisión de un agente infeccioso. Esta propiedad de red “mundo pequeño” es independiente de la sociedad o grupo humano que estamos estudiando. El tipo particular de red dependerá de un parámetro estimable, p , que determina la llamada

²Obviamente $T(p)$ y $L(p)$ representan cosas distintas. La forma de los gráficos es, sin embargo, similar. Para el caso de $T(p)$ la ordenada es tiempo.

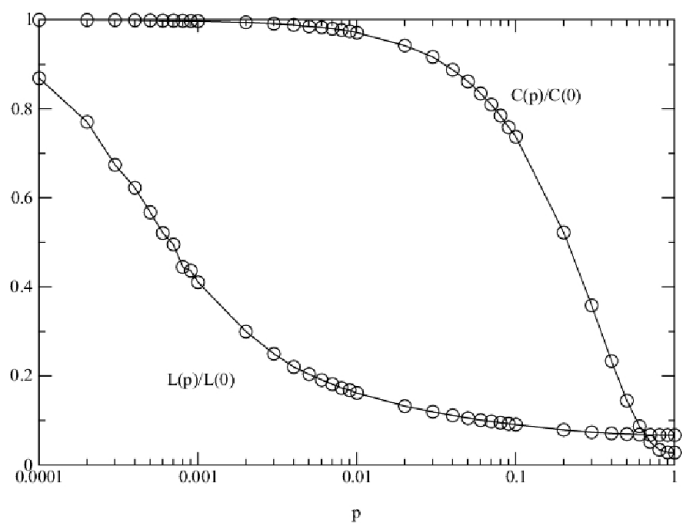


Figura 5: Diagrama del efecto de la longitud de camino medio y el índice de agregación como función de p , la probabilidad de reasignación de aristas. Ambas variables están estandarizadas a 1.

“topología” de la red independientemente de la realización o población específica en la que se encuentre.

Otra observación que podemos hacer a los resultados de Watts y Strogatz es que el coeficiente de agregación $C(p)$ es un parámetro local de la red (describe en promedio el número de conexiones que cada nodo individual tiene con otros). Redes con diferentes valores de p son relativamente indistinguibles con respecto a $C(p)$. Por otro lado $L(p)$, la longitud media de camino de la red, es una propiedad global (establece una relación entre dos nodos cualesquiera) que cambia drásticamente con p . Una conclusión obvia de naturaleza epidemiológica es que la velocidad a la que una epidemia se transmite depende, además del tamaño de la población y de la forma en la que ésta se agrega, un resultado clásico, de la topología de la red. Más aún el número de contactos promedio por individuo es un débil indicador de la velocidad de transmisión.

No quisiera dejar la impresión de que lo dicho arriba constituye un hecho probado y verdadero. Simplemente pretendo mostrar una conclusión plausible que produce el modelo matemático de Watts y Strogatz aplicado a la epidemiología.

Una pregunta que quizás intrigue a varios lectores es, ¿y cómo se modela una epidemia en una red cualquiera? La respuesta es la siguiente. Estudiemos una epidemia de una enfermedad que permite asignar a

los individuos que la sufren uno y solamente uno de los estados susceptible, infeccioso e inmune. Supongamos también que la escala temporal, la velocidad, a la que la enfermedad progresa es pequeña comparada con la escala temporal demográfica de la población afectada; es decir, el tiempo medio de vida de un individuo típico es mucho más grande que el tiempo medio de duración de la epidemia. Con estas hipótesis podemos pasar a considerar a la red social que supondremos representa las conexiones entre individuos que son relevantes para la transmisión del patógeno. Cada nodo de las redes mostradas en las figuras representa a un individuo en esta red epidemiológica. En este contexto, el número de vértices que cada nodo recibe es el número de contactos que en promedio cada persona puede tener. En las figuras cada individuo se supone tiene cuatro contactos en promedio (pueden hacerse redes donde cada nodo reciba tantas aristas como se desee). El agente infeccioso entonces se supone transmitido a través de las aristas de la red con cierta probabilidad produciendo infección en el nodo que recibe la arista con cierta probabilidad dependiendo del estado del nodo.

4. Estrategias de vacunación

Una de las políticas de salud públicas más importantes es la del diseño de programas de vacunación. Las enfermedades infantiles son los ejemplos típicos en los que las vacunas son altamente eficientes para prevenir brotes epidémicos. Existen otras como la tuberculosis o el SIDA para las que existen o se están investigando vacunas. En todo caso, el objetivo de una vacuna es, además de proporcionar inmunidad a la persona que la recibe, la de proteger a la población ya sea previniendo brotes epidémicos o erradicando la enfermedad. En todo caso, el resultado inmediato de una campaña de vacunación efectiva es la reducción de la prevalencia o de la incidencia de la enfermedad. Desde el punto de vista de la epidemiología matemática, lo que la vacunación de una población susceptible logra es reducir el valor de R_0 por debajo del umbral o evitar que rebase este umbral. Toda campaña de vacunación tiene costos asociados que están, por ejemplo, en función de la edad del segmento de la población a la que la campaña está dirigida (llamada de pacientes, propaganda, equipo, personal, etc.) y del hecho de que la eficacia de la vacuna puede ser baja o puede aplicarse a personas que ya estén inmunizadas o están enfermas. El problema sobre el que nos concentraremos ahora será el del diseño de programas de vacunación eficientes.

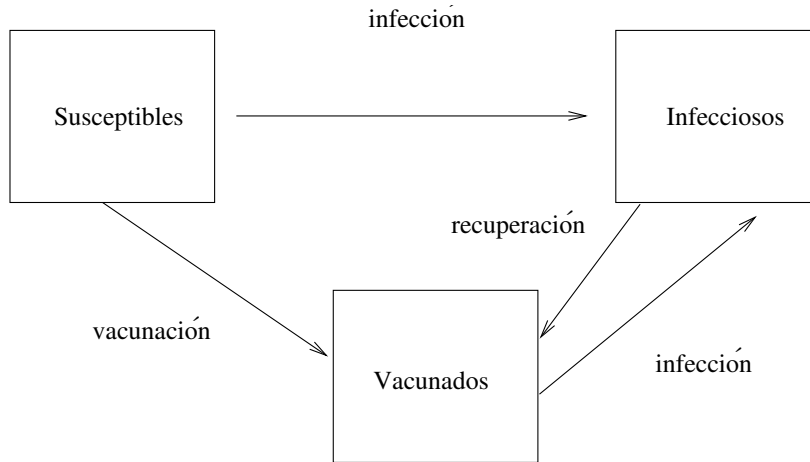


Figura 6: Modelo diagramático de una enfermedad en la que se aplica una estrategia de vacunación en la que la vacuna confiere inmunidad permanente. Los individuos infecciosos, una vez recuperados, se vuelven también inmunes. Sin embargo la vacuna no es 100 % eficaz y por ello un cierto porcentaje de los individuos vacunados todavía pueden enfermarse.

Para lograrlo tenemos que caracterizar y definir varias cosas. Primeramente debemos dar una definición adecuada de un número reproductivo en presencia de vacunación; seguidamente será necesario cuantificar el decremento en el número reproductivo logrado por la estrategia de la vacunación y, finalmente, habrá que asociar la estrategia de vacunación a sus costos que, en el ejemplo que trataremos en esta sección, están asociados a la edad de los individuos. La figura correspondiente al modelo del que nos ocuparemos es la 6.

Esta estructura no es compatible con enfermedades infecciosas venéreas de transmisión heterosexual, ni para la poliomielitis ni enfermedades macroparasíticas; sin embargo es todavía lo bastante general como para ilustrar el enfoque que nos interesa.

4.1. Enfoque

Primeramente definiremos el número reproductivo de vacunación como $R(\phi)$, es decir, R como función de ϕ . Si S denota el número de individuos susceptibles en la población entonces donde ϕS es la tasa a la que individuos susceptibles son vacunados. $R(\phi)$ satisface $R(0) = R_0$ y $R(\phi) \leq R_0$, es decir que en ausencia de vacunación este nuevo parámetro es exactamente el número reproductivo de la enfermedad y que en presencia de cualquier tipo de estrategia de vacunación ϕ , siempre se

obtiene un parámetro umbral menor que el valor del número reproductivo básico. En otras palabras, la vacuna en el peor de los casos deja todo como si no se hubiera aplicado. Karl Haderler de la Universidad de Tubingen encontró, en 1993, que el número reproductivo de vacunación puede descomponerse en dos sumandos, uno que es exactamente igual al número reproductivo básico, y otro que incorpora el efecto de la vacunación en la reducción de este último, es decir,

$$R(\phi) = R_0 - \frac{F(\phi)}{N}.$$

De hecho, el segundo término de esta expresión mide la reducción en el número reproductivo básico que puede alcanzarse usando la estrategia de vacunación ϕ . Además este término es función de la diferencia en las tasas de infección de individuos vacunados y no vacunados. Aclaremos brevemente el comentario anterior. Una vacuna tiene un parámetro llamado eficacia que mide el porcentaje de individuos que aun siendo vacunados, todavía pueden contraer la enfermedad. Una buena vacuna tiene una alta eficacia, es decir, el porcentaje de gente desprotegida aunque vacunada es muy pequeño, y aún esa gente desprotegida es menos susceptible a enfermarse que una gente que no ha sido vacunada. El objetivo entonces de una estrategia de vacunación es la de incrementar F para disminuir $R(\phi)$.

Para modelar esta situación deberemos, como hemos hecho en cada uno de los ejemplos discutidos antes, proponer varias simplificaciones. Las que haremos ahora son las siguientes. Supondremos que la población se encuentra en equilibrio demográfico con una estructura de edades estacionaria. Definiremos además un parámetro umbral de referencia que será denotado por \tilde{R} que es el número reproductivo de vacunación cuando toda la población, sin excepción alguna, ha sido vacunada. Supondremos además que los costos totales de la estrategia de vacunación dependen linealmente del número de vacunaciones efectuadas. Estos costos totales serán representados como $C(\phi)$.

Haderler diferenció dos casos. El primero ocurre cuando solamente se vacuna individuos susceptibles y el segundo cuando se vacuna cualquier individuo independientemente de su estado inmunológico. Haderler definió además esencialmente dos posibles escenarios de optimización: i) lograr una meta con costo mínimo (por ejemplo reducir $R(\phi)$ hasta un valor R^* minimizando $C(\phi)$); ii) lograr un óptimo con gasto limitado (por ejemplo, minimizar sujeto a $C(\phi) \leq c$).

En ambos casos, la estrategia óptima de vacunación resulta una de las dos siguientes:

- vacunar a toda la población exactamente a la edad A ,
- vacunar parte de la población a la edad A y el resto a la edad B .

Hadeler proporciona los valores de las edades A y B en general. Es interesante señalar que el problema de vacunación en edades óptimas rinde el mismo tipo de resultados que el problema de determinar las edades óptimas de pesca en la explotación de recursos pesqueros. De hecho, la estructura formal de los problemas de explotación y manejo de recursos son muy similares en estructura matemática a los de vacunación epidemiológica y dinámica metapoblacional en ecología.

5. Conclusiones

Las matemáticas en epidemiología y en general en las ciencias biológicas constituyen, además de una herramienta, una forma de pensar y estructurar predicciones, descripciones y explicaciones de procesos. Por ello, tanto en epidemiología como en otras áreas del conocimiento biológico, las matemáticas son utilizadas para modelar. El lenguaje de las matemáticas proporciona un medio que, libre de ambigüedades y exigente de definiciones precisas, permite aclarar y especificar mecanismos, funcionamientos y relaciones causales entre sus componentes, que determinan o se supone que determinan, la evolución de un fenómeno dado. Las hipótesis sobre las que el modelo es construido pueden estar ya aceptadas dentro de la teoría o teorías en los que el modelo se sustenta, o pueden ser hipótesis novedosas que requieren de verificación empírica o teórica.

Los modelos matemáticos de la epidemiología y en cualquier otra ciencia natural o social, no son construcciones abstractas aisladas ni pueden ser un fin en sí mismos. Existe siempre un marco teórico del cual cada modelo en particular se justifica puesto que las hipótesis con las que es elaborado provienen de éste y no de la imaginación de quién lo construye. El objetivo de cualquier teoría epidemiológica, está muy lejos de ser el de desarrollar una nueva teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales ordinarias adecuada y surgida del estudio de los perfiles de morbi-mortalidad. La matemática y la modelación matemática son herramientas, lenguajes y puntos de fuga, formas de ver el mundo, que dependen del marco teórico y evidencia empírica que les da origen.

Finalmente señalaremos que los modelos matemáticos en epidemiología sirven para interpretar tendencias epidemiológicas observadas, para coadyuvar en la recolección y organización de datos y para diseñar programas de control de enfermedades. Los modelos matemáticos en el área que nos concierne, no son ni más ni menos que una herramienta para pensar sobre fenómenos epidemiológicos y ecológicos en una forma precisa.

Referencias

- [1] R. M. Anderson and R. M. May, *Vaccination and herd immunity to infectious diseases*, *Nature* **318** (1985), 323–329.
- [2] N. G. Becker and D.N. Starczak, *Optimal vaccination strategies for a community of households*, *Mathematical Biosciences* **139** (1997), 117–132.
- [3] S. M. Blower and J. L. Gerberding, *Understanding, predicting and controlling the emergence of drugresistant tuberculosis: a theoretical framework*, *Journal of Molecular Medicine* **76** (1998), 624–636.
- [4] S. M. Blower and A. R. McLean, *Prophylactic vaccines, risk behavior change, and the probability of eradicating HIV in San Francisco*, *Science* **265** (1994), 1451–1454.
- [5] S. M. Blower, P. M. Small and P. C. Hopewell, *Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems*, *Science* **273** (1996), 497–500.
- [6] O. Diekmann, K. Dietz and J. A. P. Heesterbeek, *The basic reproductive ratio for sexually transmitted diseases: I. Theoretical considerations*, *Mathematical Biosciences* **107** (1991), 325–339.
- [7] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek and J. A. J. Metz, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, *Journal of Mathematical Biology* **28** (1990), 365–382.
- [8] D. Greenhalgh, *Vaccination campaigns for common childhood diseases*, *Mathematical Biosciences* **100**, (1990), 201–240.
- [9] M. Haber, I. M. Longini and M. E. Halloran, *Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population*, *International Journal of Epidemiology* **20** (1991), 300–310.

- [10] K. P. Hadeler, Models for endemic diseases, *Mathematics in biology and medicine*, V. Capasso, E. Grosso and S. L. Paveri-Fontana, eds., *Lecture Notes in Biomathematics* 57, Springer-Verlag, New York, 1985, pp. 127–134.
- [11] K. P. Hadeler and J. Muller, The effects of vaccination on sexually transmitted disease in heterosexual populations, in *Mathematical population dynamics*, O. Arino, D. Axelrod, M. Kimmel and M. Langlois, eds., *Third International Conference*, Vol. 1, Marcel Dekker, Winnipeg, 1995, pp.251–278.
- [12] H. W. Hethcote, *Qualitative analyses for communicable disease models*, *Mathematical Biosciences* **28** (1976), 335–356.
- [13] H. W. Hethcote, *Optimal ages of vaccination for measles*, *Mathematical Biosciences* **89** (1988), 29–52.
- [14] J. X. Velasco-Hernández and Y. H. Hsieh. *Modeling the effect of treatment and behavioral change in HIV transmission dynamics*, *Journal of Mathematical Biology* **32** (1994), 233–249.
- [15] D.J. Watts, S.H. Strogatz, *Collective dynamics of small-world networks*, *Nature* **393** (1998), 440–442.