



Universidad de Granada

FACULTAD DE CIENCIAS

MÁSTER EN ESTADÍSTICA APLICADA

MODELOS COMPARTIMENTALES

SIR-SIS

ENFOQUES DETERMINISTA Y ESTOCÁSTICO

Autora: Gabriela Alejandra Arguindegui

Director: Pedro Femia Marzo

Codirector: Antonio Martín Andrés

Septiembre 2021

Índice

Resumen	3
1. CAPÍTULO I: Preliminares	4
1.1. Introducción	4
1.2. Modelos compartimentales	6
2. CAPÍTULO II: Enfoque Determinista	8
2.1. Modelo SIR	9
2.2. Modelo SIS	11
2.3. Algunos parámetros de interés	13
2.3.1. Tasa de incidencia	13
2.3.2. Teorema del Umbral	15
2.3.3. Numero básico de reproducción y tasa de reproducción efectiva	16
2.3.4. Tamaño final de la epidemia	17
2.3.5. Número máximo de infectados	18
2.4. Simulación	19
2.4.1. Modelo SIR	20
2.4.2. Modelo SIS	24

3. CAPÍTULO III: Enfoque Estocástico	28
3.1. Modelo SIS	29
3.2. Modelo SIR	32
3.3. Algunos resultados importantes	33
3.3.1. Probabilidad de un brote	34
3.3.2. Tamaño final de una epidemia	35
3.4. Simulación	39
3.4.1. Modelo SIS	40
3.4.2. Modelo SIR	42
Conclusiones	47
Anexos	49
Anexo I: Enfoque Determinista	49
Modelo SIR	49
Modelo SIS	52
Anexo II: Enfoque Estocástico	53
Modelo SIS	53
Modelo SIR	56
Referencias	59

Resumen

En este trabajo se desarrollan los modelos compartimentales SIR y SIS en sus versiones más sencillas deterministas y estocásticas con tratamiento DTMC. Se comentan algunos parámetros o resultados de interés, como el número reproductivo básico, la tasa de reproducción efectiva, la tasa de incidencia, el número máximo de infectados en forma simultánea y el tamaño final de la epidemia, entre otros.

Mediante el uso del software R y a partir de datos no reales, se realizan simulaciones para poder observar cómo el cambio en las condiciones iniciales y en los parámetros principales, afectan el desarrollo y los efectos de una epidemia.

Palabras claves: Epidemia. Modelos compartimentales, deterministas, estocásticos. Brote epidémico. Número de básico de reproducción. Número de infectados.

1. CAPÍTULO I: Preliminares

1.1. Introducción

Cuando una enfermedad infecciosa, nueva o reemergente, aparece en el seno de una comunidad y el número de individuos infectados aumenta rápidamente, se dice que se manifiesta un brote epidémico.

El avance de la sociedad y la globalización, si bien traen consigo muchos beneficios para el hombre, también llevan a la naturaleza a situaciones extremas. Los altos niveles de contaminación y la deforestación que propician el cambio climático, el exterminio de especies y la escasa empatía del hombre, en general, por el medio ambiente, sumado a la falta de inversiones importantes en pro de una mayor sustentabilidad hacen que nos encontramos en estos últimos tiempos, quizás más que nunca, ante la necesidad de entender los avances de las enfermedades, endemias, epidemias o pandemias que atacan al hombre.

Desde la antigüedad, la humanidad estuvo expuesta a enfermedades que, de una forma u otra, cambiaron la dinámica individual y social. Los registros históricos relatan sobre las pestes sufridas por los egipcios durante el Éxodo y que fueron consideradas un castigo divino hasta que Hipócrates¹ realizó los primeros estudios sobre la transmisión de las enfermedades. Desde aquel momento en adelante los cinco continentes en uno u otro momento se vieron afectados por distintas enfermedades que se convirtieron en epidemias o pandemias, pasando por la Viruela, el Sarampión, la Peste Bubónica, el Tifus, el Cólera, la Gripe Española, la Gripe A, la Gripe Aviar, Gripe Asiática (H2N2), el SRAS, el Ébola, el Dengue² y el SARS-CoV-2, entre tantos otros.

¹Hipócrates de Cos (460 a.C – 370 a.C)

²Hoy en día endémico en gran parte de Argentina.

La epidemiología, ha incorporado herramientas de la biología, la medicina, la matemática y la estadística. Y está a cargo de realizar los estudios necesarios para poder conocer las características de las enfermedades que atacan a las poblaciones. En el contexto global actual, con la gran densidad de habitantes en las comunidades y la flexibilidad en las fronteras, el cambio de escenario es continuo. Cabe destacar que la situación sanitaria es peor en los países de escasos recursos, en muchos de los cuales los habitantes tienen menor acceso al sistema salud. En estas regiones los gobiernos no garantizan ni los insumos, ni la atención médica necesaria para subsanar los inconvenientes causados por un brote epidémico. Además, es en estos mismos lugares en los cuales el riesgo de contagio es mayor debido a la precariedad de la forma de vida.

Ante estas situaciones, la preocupación aumenta y puede verse reflejada en preguntas tales como:

- ¿Se producirá una epidemia? ¿o una pandemia?
- ¿Cuánto durará esta situación?
- ¿A cuántos individuos afectará?
- ¿Cuál será la tasa de contagio?
- ¿Cómo se propagará?
- ¿Cuál será la tasa de mortalidad?
- ¿Qué medidas de salud pública serán necesarias para detener el avance de la infección?
- ¿Qué variables sanitarias, sociales, económicas, demográficas, serán de mayor influencia?
- ¿Cómo se logrará la inmunidad? y ¿cuándo?

Algunas de las respuestas a estas preguntas se podrán obtener a partir de los estudios epidemiológicos analizados mediante modelos matemáticos, siendo estos una herramienta útil y económica que permite a los gobiernos tomar decisiones de salud pública adaptadas a las distintas situaciones [6].

Sin embargo, debido a la complejidad de las situaciones que se pretenden modelizar, la resolución no siempre es sencilla, es por ello necesario recurrir a distintas herramientas informáticas. En particular, el software estadístico R, es un buen instrumento para la resolución de modelos y el análisis de datos, ya que permite simular situaciones epidemiológicas y determinar resultados importantes.

1.2. Modelos compartimentales

Ya hace tiempo se formularon los primeros modelos compartimentales que, a pesar de su simplicidad, jugaron un papel muy importante en las investigaciones de la época y hasta la actualidad. Estos modelos se caracterizan por la división de la población de estudio en compartimentos mutuamente excluyentes, en general los individuos que conforman la población serán clasificados en:

- Susceptibles (S): individuos sanos que tienen la posibilidad de contraer la enfermedad.
- Infectados (I): individuos infectados/infecciosos³ que tiene la posibilidad de contagiar a individuos susceptibles.
- Removidos (R): individuos que no tienen la posibilidad de contagiarse, porque son inmunes o han fallecido y por lo tanto han salido del sistema.

³A pesar de ser conceptos distintos, en este trabajo se supondrá que todo individuo infectado es infeccioso.

A partir de los primeros modelos, se han ido desarrollando otros cada vez más específicos dependiendo de las características de la enfermedad que se pretenda estudiar, por supuesto esto genera modelos complejos, más detallados pero no siempre mejores, debido a la dificultad que presentan en las estrategias de resolución.

Para esquematizar el flujo de individuos entre los distintos estadios son útiles los diagramas en los que se observan las tasas de transferencia como así también las entradas y salidas de individuos del sistema. En la figura 1 se muestra el diagrama de transferencia de un modelo compartimental SIR con nacimientos y muertes.

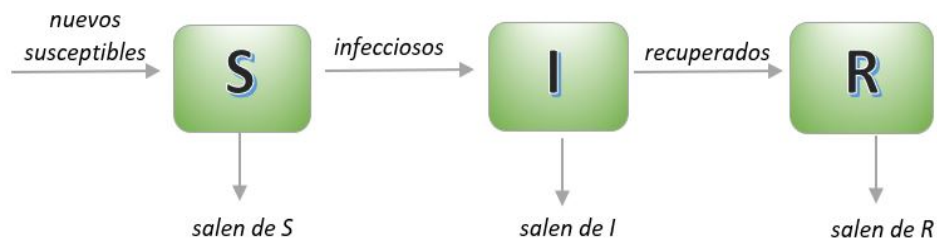


Figura 1: Diagrama de transferencia modelo SIR

2. CAPÍTULO II: Enfoque Determinista

Desde este enfoque el investigador trabajará con las variables de estado intervinientes, proponiendo un sistema de ecuaciones diferenciales que caracterizará la dinámica del movimiento poblacional entre los compartimentos, en función del tiempo. En general, considerando un intervalo de tiempo $[t; \Delta t]$ donde se calculará el cambio neto del número de individuos para cada estado como la diferencia entre los que ingresan y los que egresan, se pueden establecer las siguientes relaciones [11]:

- ΔS = número de nuevos susceptibles – número de nuevos infectados – número de individuos que salen del modelo desde S .
- ΔI = número de nuevos infectados (proviene de S) – número de nuevos recuperados – número de individuos que salen del modelo desde I .
- ΔR = número de nuevos removidos (proviene de R) – número de individuos que salen del modelo desde R .

Dividiendo todo por Δt y tomando límite para $\Delta t \rightarrow 0$, se obtienen las funciones derivadas:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta S(t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t} = S'(t)$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta I(t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} = I'(t)$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta R(t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{R(t + \Delta t) - R(t)}{\Delta t} = R'(t)$$

Dando lugar a un modelo dinámico que permitirá hallar las tasas de transferencia de un compartimento a otro y así poder estimar el número de susceptibles, infectados y removidos en función del tiempo.

2.1. Modelo SIR

Este primer modelo fue planteado por Ronald Ross (1857-1932), Anderson McKendrick (1876-1943) y William Kermack (1898-1970) y siendo uno de los más utilizados, ha sentado las bases para el desarrollo del resto de los modelos compartimentales. Este modelo presenta restricciones precisas [7]:

- Todo individuo infectado es infeccioso, no hay período de latencia.
- El tamaño total de la población permanece constante.

A pesar de tener un planteo sencillo fue útil para modelizar la duración de la epidemia de Peste en Bombay en el año 1906 y el número de contagios, incorporando patrones de transmisión [11]. Un diagrama general correspondiente a este tipo de modelos se muestra en la figura 2.



Figura 2: Diagrama de transferencia modelo SIR

Para este modelo, la transferencia de un compartimento a otro se rige mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{array} \right. \quad (1)$$

Con condiciones iniciales, $S(0) = S_0 > 0$; $I(0) = I_0 > 0$; $R(0) = 0$ y asumiendo un modelo cerrado sin nacimientos, migraciones o muertes, $N(t)$ será constante, con $I(0) = 1$ y $S(0) = N - 1$.

Y considerando los siguientes supuestos [6]:

- La transmisión se produce a través del contacto directo entre un individuo susceptible y un individuo infectado (transmisión horizontal)⁴.
- La población es homogénea y la enfermedad se transmite según la ley de acción de masas⁵. Así, la cantidad de contactos depende sólo del número de individuos en cada compartimento. Siendo la tasa de incidencia (nuevos infectados por unidad de tiempo) $\beta I(t)S(t)$ (con β coeficiente de transmisión).
- La tasa de transferencia de un compartimento a otro es proporcional al número de individuos del compartimento de origen. Así, la tasa de transferencia de enfermos a recuperados, tasa de recuperación, será $\gamma I(t)$.
- Las personas recuperadas no pueden reinfectarse, entonces la tasa de transferencia de recuperados a susceptibles es nula.
- Se supone que no hay llegada de nuevos susceptibles a la población, como así tampoco hay muertes por causas no relacionadas con la enfermedad. Los individuos que murieron a causa de la enfermedad son contabilizados como parte de la población.

⁴a diferencia de la transmisión vertical que se produce de madre a hijo, antes, durante o después del nacimiento

⁵ver pág.18

2.2. Modelo SIS

En ocasiones la inmunidad adquirida tras haber padecido la enfermedad no es permanente. Así un individuo recuperado/removido vuelve a ser susceptible. En este modelo las personas vuelven a ser susceptibles inmediatamente luego de sanar. La dinámica del modelo se puede representar mediante el diagrama de la figura 3

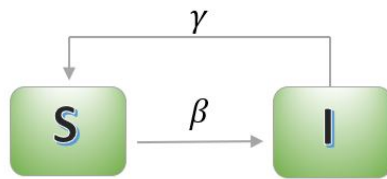


Figura 3: Diagrama de transferencia modelo SIS

Al igual que en el modelo SIR, la variable independiente es el tiempo en función del cual los individuos pasan de un compartimento a otro. Siendo el total poblacional $N = S + I$, con condiciones iniciales $N(0) = S(0) + I(0)$, las ecuaciones del modelo serán

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \end{cases} \quad (2)$$

A partir de las mismas, es posible reescribir la ecuación (2) como

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(N - I) - \gamma I$$

Siendo equivalente a

$$\frac{dI}{dt} = I(\beta N - \gamma) - \beta I^2$$

$$\frac{dI}{dt} = (\beta N - \gamma)I \left(1 - \frac{\beta I}{\beta N - \gamma}\right)$$

Con $r = \beta N - \gamma$ tasa de crecimiento y $\frac{(\beta N - \gamma)}{\beta} = \frac{r}{\beta} = K$, se obtiene la ecuación logística [7]

$$\frac{dI}{dt} = rI \left(1 - \frac{I}{K}\right) \quad (3)$$

De la ecuación anterior (3) es posible analizar dos situaciones:

- Si $r < 0$; $K < 0$ y por lo tanto

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &\leq rI(t) \\ \int \frac{dI}{I} &\leq r dt \\ \ln(I) &\leq rt + C \\ I(t) &\leq I(0)e^{rt} \end{aligned}$$

Y entonces para $t \rightarrow \infty$ será $I(t)$ estrictamente decreciente.

- Si $r > 0 \Rightarrow$

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= rI \left(1 - \frac{I}{K}\right) \\ \int \frac{dI}{I \left(1 - \frac{I}{K}\right)} &= \int r dt \end{aligned}$$

Reescribiendo y desarrollando por fracciones simples se tiene

$$\int \left(\frac{1}{I} + \frac{1}{K - I}\right) dI = \int r dt$$

$$\ln(I(t)) - \ln|K - I(t)| = rt + C$$

$$\ln \left(\frac{I(t)}{|K - I(t)|} \right) = rt + C$$

Con Valor inicial en $t = 0$; $\ln \left(\frac{I(0)}{|K - I(0)|} \right) = C \Rightarrow$

$$\ln \left(\frac{I(t)}{|K - I(t)|} \right) - \ln \left(\frac{I(0)}{|K - I(0)|} \right) = rt$$

$$\ln \frac{I(t)(K - I(0))}{I(0)(K - I(t))} = rt$$

$$\frac{I(t)(K - I(0))}{I(0)(K - I(t))} = e^{rt}$$

$$\frac{I(t)}{(K - I(t))} = \frac{I(0)}{(K - I(0))} e^{rt}$$

Llamando $B = \frac{I(0)}{K - I(0)}$ y reescribiendo para obtener $I(t)$

$$I(t) = \frac{BK e^{rt}}{1 + B e^{rt}}$$

Entonces $I(t) \rightarrow K$ cuando $t \rightarrow \infty$, indicando que el número de infectados aumentará hasta aproximarse a un valor K , y la epidemia no será erradicada, sino que se convertirá en una enfermedad endémica.

2.3. Algunos parámetros de interés

2.3.1. Tasa de incidencia

La tasa de incidencia se define como el número de individuos que pasan de susceptibles a infectados por unidad de tiempo. Si bien esta tasa puede variar dependiendo de distintos factores, en general para un modelo SIR simple se consideran las tasas derivadas de:

- La incidencia común, donde la tasa de nuevas infecciones es proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles y la proporción infectada de la población. Si N es el tamaño total de la población, $S(t)$ el número de susceptibles e $I(t)$ es el número de infecciosos en el momento t , se pueden definir las proporciones de individuos susceptibles e infecciosos como:

$$s(t) = \frac{S(t)}{N}$$

$$i(t) = \frac{I(t)}{N}$$

Si β es el número promedio de contactos por unidad de tiempo, entonces βi es el número promedio de contactos infecciosos con un individuo susceptible y $\beta i S$ será el número de nuevos individuos infecciosos por unidad de tiempo, que dependerá del número de susceptibles.

- La Ley de acción de masas, donde la tasa de nuevas infecciones es proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infectados. Esta ley supone que la población es homogénea, con baja densidad y un número constante de individuos. De igual forma que la ley de incidencia estándar propone que si N es el tamaño total de la población, $S(t)$ el número de susceptibles e $I(t)$ en el número de infecciosos en el momento t , entonces el número de contagios se dará por ηIS . Siendo η el coeficiente de acción de masa. Si se considera a $\beta = \eta N$, se obtiene

$$\eta IS = \frac{\beta}{N} IS$$

Sabiendo que $S = Ns$ e $I = Ni$, entonces

$$\eta IS = \frac{\beta}{N} NiNs$$

$$\eta IS = \beta i S$$

Si bien de las fórmulas se desprende que el número de individuos o la densidad de la población afecta la incidencia, en la experiencia se comprueba que la

influencia del tamaño poblacional es mínima y que la tasa de contagio no varía con el tamaño poblacional [10].

2.3.2. Teorema del Umbral

El teorema del umbral⁶ establece la existencia de un valor crítico del número de individuos susceptibles en una población, a partir del cual se podrá determinar la ocurrencia o no de una epidemia [11].

Partiendo de las ecuaciones del número de infectados dadas en (1) y (2), en términos de proporciones, puede suceder:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta i(t)s(t) - \gamma i(t) < 0$$

Y para ello

$$(\beta s(t) - \gamma) < 0$$

ya que $i(t) > 0$, entonces $s(t) < \frac{\gamma}{\beta}$, siendo $I'(t)$ estrictamente decreciente para todo momento t . Y como para $t = 0$, $s(0) \leq \frac{\gamma}{\beta} \Rightarrow s(t) \leq s(0) \leq \frac{\gamma}{\beta}$, por lo tanto, la epidemia no procederá.

En cambio, si

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta i(t)s(t) - \gamma i(t) > 0$$

entonces $s(t) > \frac{\gamma}{\beta}$, siendo $I'(t)$ estrictamente creciente para todo momento t . En particular para $t = 0$, $s(0) > \frac{\gamma}{\beta} \Rightarrow s(t) > \frac{\gamma}{\beta}$ para algún $t \in [0; \infty)$ por lo tanto, la epidemia avanzará sobre la población.

⁶Kermack y McKendrik (1927)

2.3.3. Numero básico de reproducción y tasa de reproducción efectiva

EL número básico de reproducción o más comúnmente R_0 es el número promedio de infecciones causadas por un individuo enfermo en una población de sólo susceptibles durante el tiempo en que este individuo permanece infeccioso [4].

Para todo modelo epidemiológico es posible determinar este parámetro, que es de gran interés porque permite estimar el comportamiento del proceso infeccioso en la población huésped en su momento inicial, cuando $t \rightarrow t_0$ y $s \rightarrow 1$. Siendo $\frac{1}{R_0} = \frac{\gamma}{\beta}$ y considerando, en términos de proporciones, que en un momento inicial $s(0) = 1$, se puede establecer que:

- Si $R_0 = \frac{\beta}{\gamma} < 1$, la situación mejora y la infección no se propaga.
- Si $R_0 = \frac{\beta}{\gamma} > 1$, la situación evoluciona desfavorablemente hacia una epidemia o incluso una pandemia.

A partir de R_0 , es posible definir la tasa de reproducción efectiva

$$R_E(t) = s(t)R_0$$

A diferencia del número reproductivo básico, la tasa de reproducción efectiva se relaciona directamente con el número de susceptibles en función del tiempo y, por lo tanto, sufrirá variaciones, incluso durante el mismo brote y en la misma población.

2.3.4. Tamaño final de la epidemia

Para un modelo SIR con tamaño de población constante, sin nacimientos ni muertes es posible calcular el tamaño final de la epidemia [7]. De esta forma, siendo el número de individuos susceptibles cuando $t \rightarrow \infty$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = S_\infty$$

A partir del sistema inicial dado en (1), dividiendo la tasa de susceptibles por la tasa de removidos, se tiene:

$$\frac{dS}{dR} = \left(\frac{-\beta S}{\gamma} \right)$$

Con $\frac{dR}{dt}$ estrictamente creciente y $\frac{dS}{dt}$ estrictamente decreciente. Integrando y resolviendo la expresión anterior

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

$$\ln S = \frac{-\beta}{\gamma} R + C$$

$$S = S(0)e^{-\frac{\beta}{\gamma}R}$$

Sabiendo que el número de removidos está limitado por el tamaño de la población

$$S = S(0)e^{-\frac{\beta}{\gamma}R} \geq S(0)e^{-\frac{\beta}{\gamma}N} > 0$$

Siendo $S_\infty > 0$, el tamaño final de la epidemia se podrá calcular como

$$R_\infty = N - S_\infty$$

Con

$$\lim_{t \rightarrow \infty} R(t) = R_\infty$$

el número de individuos removidos cuando $t \rightarrow \infty$

2.3.5. Número máximo de infectados

Dentro de los valores que es posible obtener a partir de un modelo epidemiológico, es de suma importancia poder determinar el número de personas enfermas en un momento dado, esto podrá ser contrastado con la capacidad asistencial del sistema de salud y ayudará a anticipar las medidas necesarias para que el sistema no colapse. También es importante tener en cuenta que las personas infectadas pueden ser sintomáticas o no y que el grado de afección de la enfermedad hará variar los requerimientos de atención.

Según [7], el número máximo de infectados, para un modelo SIR simple, es posible obtenerlo a partir de las ecuaciones que describen el modelo. Así realizando el cociente entre las ecuaciones del número de infectados y del número de susceptibles del modelo (1), se obtiene:

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

Reescribiendo e integrando

$$\int dI = \int \left(-1 + \frac{\gamma}{\beta S} \right) dS$$
$$I(t) = -S(t) + \frac{\gamma}{\beta} \ln S(t) + C$$

Con condiciones iniciales para $t = 0$, $(S(0); I(0))$ y siendo

$$C = I(0) + S(0) - \frac{\gamma}{\beta} \ln S(0)$$

entonces será

$$I(t) = -S(t) + \frac{\gamma}{\beta} \ln S(t) + I(0) + S(0) - \frac{\gamma}{\beta} \ln S(0)$$

Además, como $\frac{dI}{dt} = 0$, para algún $t \neq 0$ si $S(t) = \frac{\gamma}{\beta}$, entonces para dicho valor de t se debe verificar que el número de infectados es máximo.

Para esto se analiza la derivada segunda del número de infectados respecto al tiempo

$$\frac{d^2 I}{dt^2} = \beta \frac{dS}{dt} I + \beta \frac{dI}{dt} S - \gamma \frac{dI}{dt}$$

Reemplazando por las ecuaciones dadas en (1)

$$\frac{d^2 I}{dt^2} = -\beta^2 I^2 S + (\beta SI - \gamma I)(\beta S - \gamma)$$

Y siendo $S = \frac{\gamma}{\beta}$, simplificando resulta

$$\frac{d^2 I}{dt^2} = -\beta I^2 \gamma < 0$$

Por lo tanto, para algún $t \neq 0$ tal que $S(t) = \frac{\gamma}{\beta}$, el número de individuos infectados es máximo.

2.4. Simulación

A partir de las ecuaciones diferenciales que proponen los modelos deterministas SIR y SIS de ecuaciones (1) y (2), R utiliza la integración numérica para el cálculo de la estimación de distintos valores que pueden caracterizar el comportamiento de un brote epidémico, como el tamaño final la epidemia y el número máximo de infectados. Además, permite graficar la evolución de las variables, así como generar una tabla donde se pueden observar día a día los cambios en las proporciones de susceptibles, infectados y removidos, conforme el paso del tiempo.

Se proponen a continuación distintos ejemplos en los cuales es posible observar los efectos del cambio en la tasa de contagio y por lo tanto en R_0 . Los modelos serán cerrados, con población constante y normalizada, siendo la unidad de tiempo de un día. El parámetro β , tasa de transferencia del estado susceptible al estado infectado, tomará distintos valores considerando que varía de acuerdo con la densidad de población y situación sanitaria, estado habitacional, etc.

2.4.1. Modelo SIR

Ejemplo 1

En este ejemplo se consideró un período de tiempo de 90 días con el 99,9% de la población es susceptible y el 0,1% de infectados, suponiendo una tasa de recuperación $\gamma = 0,1$ y con tasa de contagio $\beta = 0,6$ y $R_0 = 6$.

	time	S	I	R
1	0	0.999	0.001	0.000
2	1	0.998	0.002	0.000
3	2	0.997	0.003	0.000
4	3	0.995	0.004	0.001
5	4	0.991	0.007	0.001
6	5	0.986	0.012	0.002

15	14	0.457	0.413	0.130
16	15	0.350	0.475	0.175
17	16	0.260	0.516	0.225
18	17	0.189	0.533	0.277
19	18	0.137	0.532	0.331
20	19	0.100	0.517	0.383
21	20	0.074	0.492	0.434
22	21	0.056	0.463	0.481
23	22	0.043	0.431	0.526

Figura 4: Tabla Ejemplo 1

En la Figura 4 se presenta parte de la tabla 1, en la cual es posible detectar el porcentaje máximo de infectados en un momento dado que es alcanzado durante el día 18 con el 53,3% de la población infectada simultáneamente. Este comportamiento se observa también en el gráfico de la Figura 5, donde se hace evidente la tendencia asintótica de las variable cuyos valores aproximan el tamaño final de la epidemia con un porcentaje de recuperados del 99,7%.

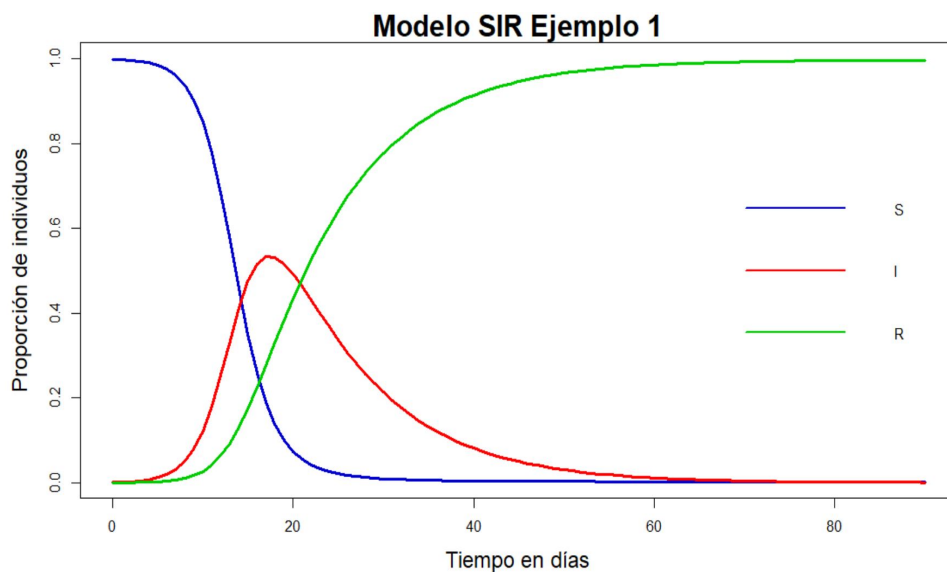


Figura 5: Tasa de contagio $\beta = 0,6$; tasa de recuperación $\gamma = 0,1$; número reproductivo básico $R_0 = 6$; susceptibles 99,9%; infectados 0,01%

Mediante una superposición de curvas se puede observar el comportamiento de un proceso epidémico en relación con el número de reproducción efectiva, R_E .

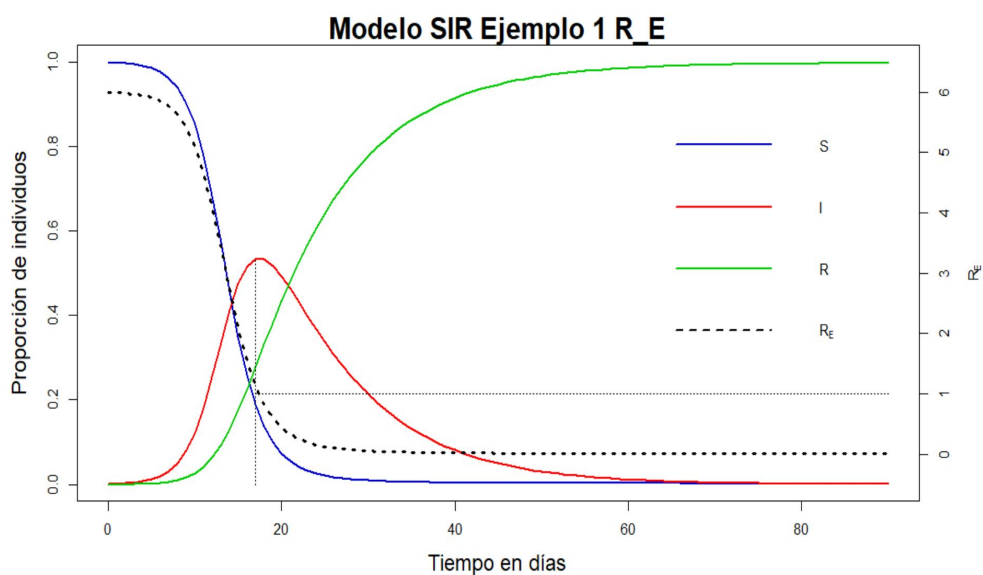


Figura 6: Relación entre R_E y la curva de infectados

En el gráfico anterior, Figura 6, el segundo eje vertical, a la derecha, representa los valores de R_E . Analizando la curva de infectados respecto de los valores de la tasa de reproducción efectiva, se hace evidente el cambio en el comportamiento de la proporción de infectados que llega a su máximo cuando $R_E = 1$, siendo la proporción de susceptibles remanentes $s = \frac{1}{R_0}$. Es importante para el control epidémico, mantener a la proporción de susceptibles por debajo del valor crítico $1 - \frac{1}{R_0}$, pudiéndose prevenir de esta forma un nuevo brote [8].

Ejemplo 2

Para este segundo ejemplo, se mantienen las proporciones de personas susceptibles e infectadas y el período de tiempo de 90 días. Siendo $\gamma = 0,1$, con tasa de contagio $\beta = 0,3$ y $R_0 = 3$.

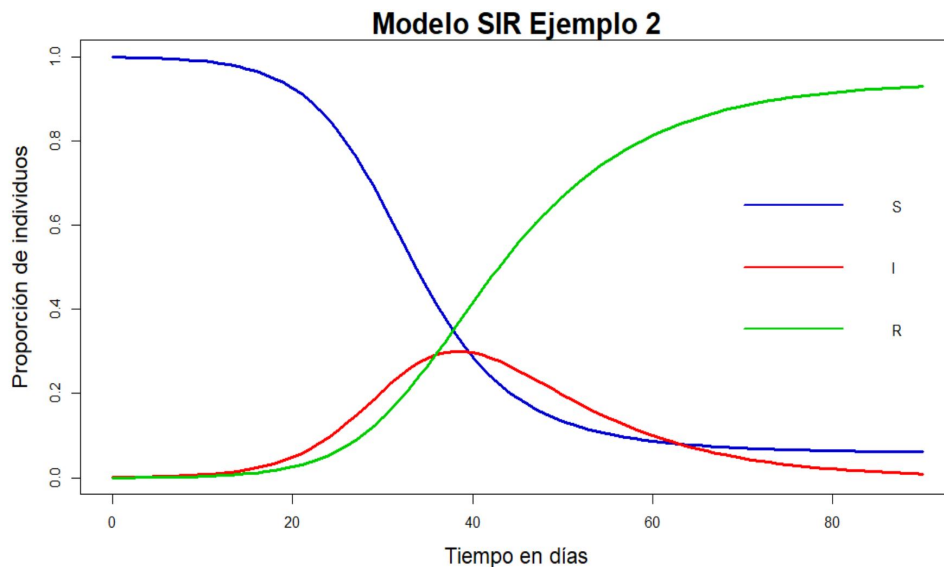


Figura 7: Tasa de contagio $\beta = 0,3$; tasa de recuperación $\gamma = 0,1$; número reproductivo básico $R_0 = 3$; susceptibles 99,9%; infectados 0,01%

En el gráfico de la Figura 7 se puede observar que al tener menor tasa de contagio no sólo aumentó el tiempo en el cual se alcanza la proporción máxima de infectados en un momento dado, sino que la misma no asciende

a los valores del ejemplo anterior, llegando al 30,1 % en el día 38. A la vez, se puede establecer que el porcentaje de personas afectadas durante toda la epidemia es del 93 % y así el 7 % restante de la población nunca contraerá la enfermedad.

Ejemplo 3

En este último ejemplo se proponen una disminución en la tasa de contagio siendo $\beta = 0,2$ y por lo tanto $R_0 = 2$, con una tasa de recuperación de $\gamma = 0,1$. Debido a que la evolución del proceso es más lenta se considerará un período de tiempo de 150 días.

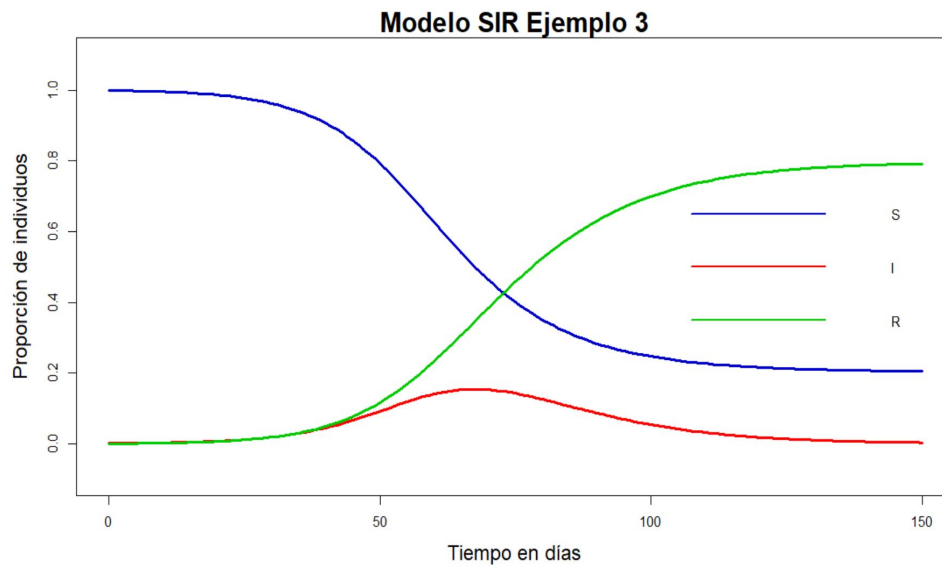


Figura 8: Tasa de contagio $\beta = 0,2$; tasa de recuperación $\gamma = 0,1$; número reproductivo básico $R_0 = 2$; susceptibles 99,9%; infectados 0,01 %

En este último gráfico de la figura 8, es posible visualizar dos situaciones que a nivel sanitario mejorarían la situación. El corrimiento horizontal del máximo de la curva de infectados hacia mayores valores del tiempo y la disminución en el número máximo de infectados, ambos cambios se deben a la disminución de $R_0 = 2$. Así el porcentaje máximo de infectados es del 15,4 % y es alcanzado durante los días 68 y 69, para luego disminuir. De la misma forma, se hace plausible una leve disminución en el final de la epidemia que alcanza un porcentaje total de infectados del 80 %.

2.4.2. Modelo SIS

Ejemplo 1

En este primer ejemplo se propone un $R_0 = 6$ con una tasa de contagio β de 0,6 con una tasa de recuperación $\gamma = 0,1$. Igual que en los ejemplos anteriores el sistema evoluciona en el tiempo mediod en días y la proporción inicial de infectados 0,1 % con el resto de la población susceptible.

	time	S	I
1	0	0.999	0.001
2	1	0.998	0.002
3	2	0.997	0.003
4	3	0.996	0.004
5	4	0.993	0.007
6	5	0.988	0.012
7	6	0.980	0.020
8	7	0.968	0.032
9	8	0.949	0.051
10	9	0.919	0.081
11	10	0.874	0.126
12	11	0.810	0.190

22	21	0.185	0.815
23	22	0.178	0.822
24	23	0.174	0.826
25	24	0.171	0.829
26	25	0.169	0.831
27	26	0.168	0.832
28	27	0.168	0.832
29	28	0.167	0.833
30	29	0.167	0.833
31	30	0.167	0.833

Figura 9: Tabla Ejemplo 1

En la tabla dada en la figura 9 se puede observa la evolución de las variables conforme pasa el tiempo. Debido a que el número básico de reproducción es elevado, el sistema rápidamente llega al equilibrio con una tasa alta de individuos infecciosos.

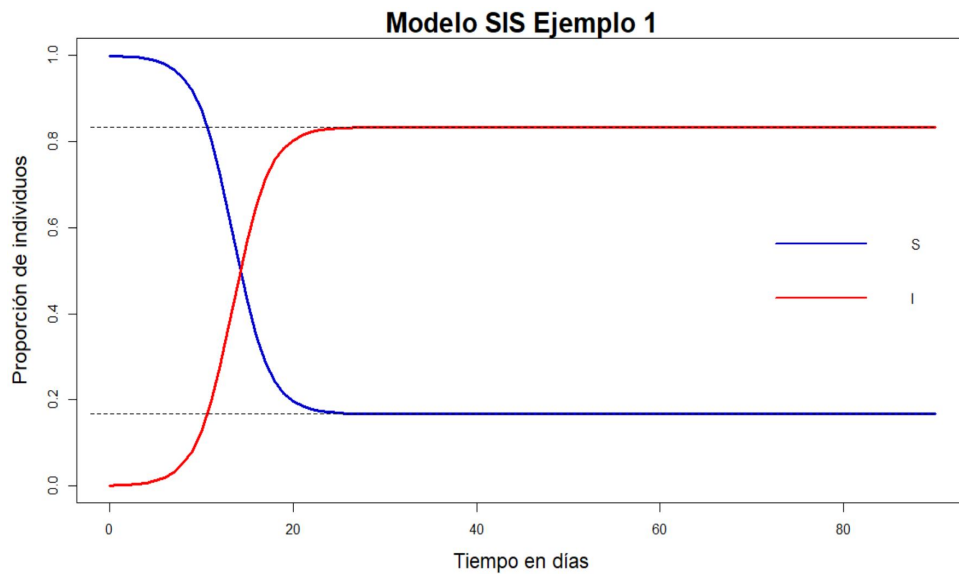


Figura 10: Tasa de contagio $\beta = 0,6$; tasa de recuperación $\gamma = 0,1$; número reproductivo básico $R_0 = 6$; susceptibles 99,9%; infectados 0,01%

La misma situación que se desprende de la tabla se puede ver en el gráfico de la figura 10. El comportamiento asintótico de las curvas estaría indicando el equilibrio del sistema, mostrando que el mismo se produce a los 28 días con un 83,3% de la población infectada y el resto susceptible.

Ejemplo 2

En este ejemplo las condiciones iniciales son iguales al ejemplo anterior con el mismo período de tiempo. Sin embargo el número reproductivo básico se reduce a la mitad, siendo en este caso $R_0 = 3$ con una tasa de contagio $\beta = 0,3$ y una tasa recuperación $\gamma = 0,1$.

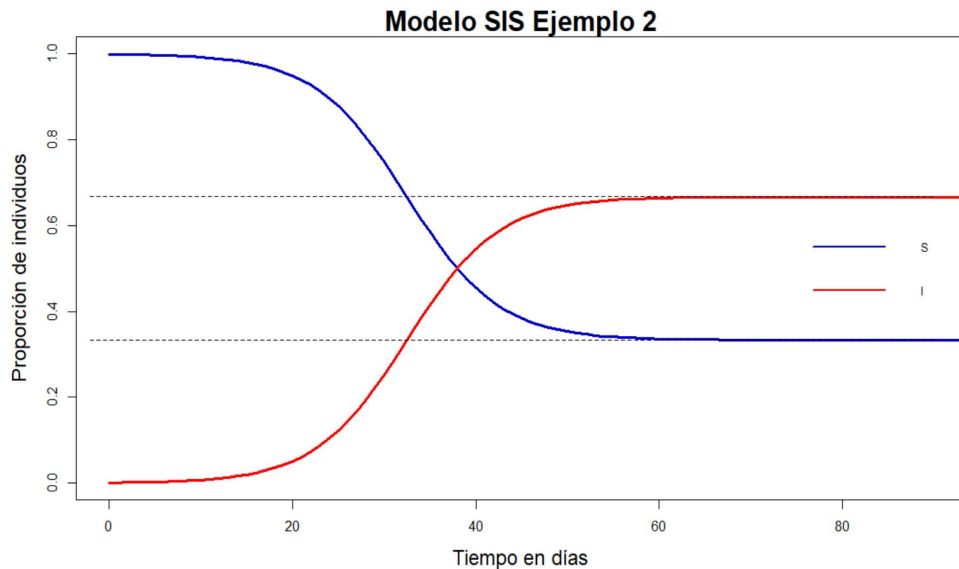


Figura 11: Tasa de contagio $\beta = 0,3$; tasa de recuperación $\gamma = 0,1$; número reproductivo básico $R_0 = 3$; susceptibles 99,9%; infectados 0,01%

En el gráfico de la figura 11 se puede ver que el comportamiento del sistema es similar al del ejemplo anterior, alcanzando el equilibrio en un número elevado de infectados. Pero en este caso, debido a la disminución considerada en R_0 , la proporción estable de individuos infectados es menor y además, la curva evoluciona hacia el mismo en forma más lenta, siendo necesario un período mayor a 40 días para que el sistema se acerque al equilibrio con más del 60%. El sistema continúa evolucionando hasta el día 74 donde alcanza el equilibrio definitivo con el 66,7% de la población infectada.

Ejemplo 3

En este ejemplo fue necesario extender el período de tiempo para poder observar la estabilidad del proceso, considerando un período de tiempo de 150 días. Con tasa de contagio $\beta = 0,2$, tasa de recuperación $\gamma = 0,1$, siendo $R_0 = 2$.

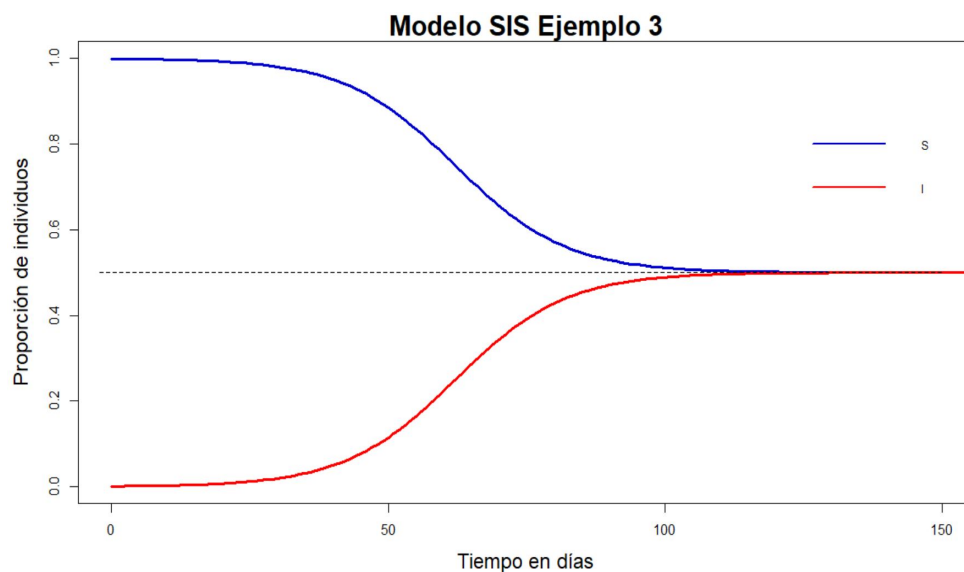


Figura 12: Tasa de contagio $\beta = 0,2$; tasa de recuperación $\gamma = 0,1$; número reproductivo básico $R_0 = 2$; susceptibles 99,9%; infectados 0,01%

De este último gráfico que se presenta en la figura 12, es posible deducir que las proporciones de susceptibles e infectados convergen al mismo valor. Con mayor exactitud, el proceso evoluciona hacia una igualdad de proporciones entre individuos susceptibles e infectados. La tendencia es lenta por lo que ya días antes del día 132 en que alcanza el equilibrio se puede ver un acercamiento a los valores finales.

3. CAPÍTULO III: Enfoque Estocástico

Si bien los primeros modelos compartimentales tuvieron un tratamiento determinista, siendo ampliamente estudiados y utilizados, es importante tener en cuenta la estocasticidad de los procesos epidemiológicos.

Cuando una infección ataca una población, distintos parámetros se interrelacionan para dar lugar o no, a un brote epidémico. Las características de la población, tanto a nivel cuantitativo como cualitativo son únicas para cada comunidad y en cada momento. La imposibilidad de replicar exactamente los mismos patrones que originan dicha situación determina la naturaleza estocástica de estos procesos.

Un proceso estocástico es un conjunto de variables aleatorias $\{X_t(s)/t \in T \wedge s \in S\}$ donde S es el espacio muestral de las variables aleatorias y T es un conjunto de índices. Siendo que $X_t(s)$ denota para cada t una única variable aleatoria determinando para cada s una función definida en T [1].

En este capítulo se trabajará con aquellos procesos estocásticos en los cuales el estado actual depende únicamente del estado inmediato anterior. Estos procesos cumplen con la propiedad de Markov⁷ que se define como

$$P\{X_{t+1} = j | X_t = i\} = P\{X_{t+1} = j | X_t = i, X_{t-1} = i_1, X_{t-2} = i_2, \dots, X_0 = i_t\}$$

Con $t = 0, 1, 2, \dots$ para toda secuencia j, i, i_1, \dots, i_t [9].

Dependiendo de la clasificación de las variables intervinientes (variables de estado y tiempo) en discretas o continuas, es posible determinar el tipo de proceso que se estudiará

- un proceso DTMC considera la variable de estado y el tiempo como discretos.

⁷Markov Andréi (Rusia, 1856-1922)

- un proceso CTMC considera la variable de estado discreta y el tiempo continuo.

A continuación, se describen los modelos SIS y SIR con tratamiento DTMC. Con $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ variables aleatorias discretas con espacio $S(t); I(t); R(t) \in \{0; 1; 2; \dots; N\}$. Estas variables evolucionan en el tiempo, también considerado discreto, así $t \in \{0; \Delta t; 2\Delta t; \dots\}$.

3.1. Modelo SIS

Este modelo depende de una única variable que es el número de individuos infecciosos dado que en la población se encuentran dos estados posibles, infecciosos y susceptibles. De forma tal que con una población constante de tamaño N , se tiene que $N(t) - I(t) = S(t)$ para cualquier momento t .

Siendo la función de probabilidad asociada a la variable aleatoria $I(t)_{t=0}^{\infty}$

$$p_i(t) = P\{I(t) = i\}$$

Para $i = 0; 1; 2; \dots; N$ y $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ donde

$$\sum_{i=0}^N p_i(t) = 1$$

Se tomarán intervalos de tiempo infinitesimales $\Delta t \rightarrow 0$ con la intención de simplificar el tratamiento para que el cambio, si se produce, sólo sea en un individuo.

Así para los estados contiguos $I(t) = i$ e $I(t + \Delta t) = j$, los posibles sucesos serán:

- $(i \rightarrow i + 1)$, se produce una nueva infección.
- $(i \rightarrow i - 1)$, un individuo se recupera o muere.
- $(i \rightarrow i)$, no se producen cambios.

Con probabilidad general de transición

$$p_{ji}(t + \Delta t|t) = P\{I(t + \Delta t) = j|I(t) = i\}$$

Así, partiendo del sistema de ecuaciones (2) para un modelo determinista SIS, la probabilidad particular de transición de un estadio a otro estará definida por

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta i(N-i)}{N} \Delta t & j = i + 1 \\ (b + \gamma)i \Delta t & j = i - 1 \\ 1 - \left[\frac{\beta i(N-i)}{N} + (b + \gamma)i \right] \Delta t & j = i \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Siendo $\beta > 0$ la tasa de contagios, $\gamma > 0$ la tasa de recuperados y $b \geq 0$ la tasa de nacimientos.

Con la intención de simplificar la notación se propone [4]

$$p_{ji}(\Delta t) = \begin{cases} b(i) \Delta t & j = i + 1 \\ d(i) \Delta t & j = i - 1 \\ 1 - [b(i) + d(i)] \Delta t & j = i \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (4)$$

Con $b(i) \Delta t = \frac{\beta i(N-i)}{N} \Delta t$ probabilidad de un nuevo individuo infectados y $d(i) \Delta t = (b + \gamma)i \Delta t$ probabilidad de que un individuo se recupere o muera. Además, debido a que se contemplan todos los posibles cambios de estado durante un tiempo Δt , entonces debe ser $[b(i) + d(i)] \Delta t \leq 1$ para que las probabilidades de transición estén acotadas en el intervalo $[0; 1]$ [1].

Siendo este un proceso markoviano, las probabilidades de transición para el tiempo $(t + \Delta t)$ a partir de un tiempo t se pueden expresar como

$$p_i(t + \Delta t) = p_{i-1}(t) b(i-1) \Delta t + p_{i+1}(t) d(i+1) \Delta t + p_i(t) (1 - (b(i) + d(i)) \Delta t) \quad (5)$$

Con $i = 1, 2, \dots, N$.

Si los estados están ordenados podremos definir la matriz de transición $P(\Delta t)$, que resulta ser una matriz estocástica

$$P(\Delta t) = \begin{pmatrix} 1 & d(1)\Delta t & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 - (b+d)(1)\Delta t & d(2)\Delta t & \dots & 0 & 0 \\ 0 & b(1)\Delta t & 1 - (b+d)(2)\Delta t & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b(2)\Delta t & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d(N-1)\Delta t & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 - (b+d)(N-1)\Delta t & d(N)\Delta t \\ 0 & 0 & 0 & \dots & b(N-1)\Delta t & 1 - d(N)\Delta t \end{pmatrix}$$

Y a partir de un vector de probabilidad inicial $p(0)$ la expresión dada en (5) se puede expresar en forma matricial como

$$p(t + \Delta t) = P(\Delta t)p(t) = P^{(n+1)}(\Delta t)p(0) \quad (6)$$

Con $t = 0; \Delta t; 2\Delta t; \dots$ y $p(t) = (p_0(t); p_1(t); p_2(t); \dots; p_N(t))^T$.

Mediante un digrafo es posible representar los estados i para los individuos infectados, donde $i = 0; 1; 2; \dots; N$, siendo $i = 0$ el estado absorbente e $i \neq 0$ los estados transitorios.

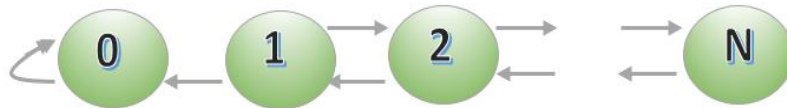


Figura 13: Digrafo Modelo SIS

Cualquier estado transitorio se puede alcanzar a partir de otro estado con las mismas características y el estado absorbente se puede alcanzar desde un estado transitorio con $p_{01} > 0$. Mientras que para los estados transitorios la matriz de transición cumple $P^n = p_{ij}^n$, siendo p_{ij}^n el elemento $(i; j)$ de la n -ésima potencia de la matriz P^n y entonces

$$\lim_{n \rightarrow \infty} p_{ij}^n = 0$$

Para cualquier estado j y cualquier estado transitorio i .

De esta última expresión y lo expuesto en (6) se puede observar que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = (1; 0; 0; \dots; 0)^T$$

Siendo $t = 0; \Delta t; 2\Delta t; \dots$

De esta forma se establece una de las características principales de estos modelos, ya que el sistema tiende al equilibrio sin enfermedad dejando de lado el número básico de reproducción [3]. Pero a pesar de esto, es posible que el sistema se demore en llegar al equilibrio, dependiendo de las variables intervinientes, los parámetros que de ellas dependen y las condiciones iniciales.

3.2. Modelo SIR

En este modelo, al igual que en los casos anteriores se considera el tamaño de la población constante con $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Siendo las variables de estado el número de individuos infectados y el número de individuos susceptibles, el modelo se define como $\{S(t); I(t)\}_{t=0}^{\infty}$ con probabilidad conjunta

$$p_{(s,i)}(t) = P\{S(t) = s; I(t) = i\}$$

De forma análoga a lo ocurrido para el modelo anterior, se considera Δt lo suficientemente pequeño para que en dicho período ocurra un único cambio de estado. Las posibilidades de ocurrencia $(s \rightarrow s-1; i \rightarrow i+1); (s \rightarrow s; i \rightarrow i-1); (s \rightarrow s+1; i \rightarrow i-1); (s \rightarrow s+1; i \rightarrow i); (s \rightarrow s; i \rightarrow i)$ y la probabilidad de transición quedará definida en forma general por

$$P_{[(s+k; i+j)|(s; i)]}(\Delta t) = P\{(\Delta S; \Delta I) = (k; j) | (S(t); I(t)) = (s; i)\}$$

Con $\Delta S = S(t + \Delta t) - S(t)$, y basados en el modelo determinista las probabilidades de transición serán

$$P_{(s+k;i+j)(s;i)} = \begin{cases} \frac{\beta is}{N} \Delta t & (k; j) = (-1; 1) \\ \gamma i \Delta t & (k; j) = (0; -1) \\ bi \Delta t & (k; j) = (1; -1) \\ b(N - s - i) \Delta t & (k; j) = (1; 0) \\ 1 - \frac{\beta is}{N} \Delta t - [\gamma i + b(N - s)] \Delta t & (k; j) = (0; 0) \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Con $\beta > 0$, tasa de contagios; $\gamma > 0$, tasa de recuperados y $b \geq 0$, tasa de nacimientos, las probabilidades de transición para el tiempo $(t + \Delta t)$ dependerán de las probabilidades en el tiempo t , siendo

$$\begin{aligned} p_{(s;i)}(t + \Delta t) = & p_{(s+1;i-1)}(t) \frac{\beta}{N} (i - 1)(s + 1) \Delta t + p_{(s;i+1)}(t) \gamma (i + 1) \Delta t \\ & + p_{(s-1;i+1)}(t) b (i + 1) \Delta t + p_{(s-1;i)}(t) b (N - s + 1 - i) \Delta t \\ & + p_{(s;i)}(t) \left(1 - \left[\frac{\beta}{N} is + \gamma i + b(N - s) \Delta t \right] \right) \end{aligned}$$

El estado absorbente en este modelo está dado por $(N; 0)$ siendo N el número de susceptibles y cero el número de infectados, con $p_{[(N;0)|(N;0)]}(\Delta t) = 1$, y el resto serán estados transitorios [1].

3.3. Algunos resultados importantes

Los modelos estocásticos permiten la estimación de ciertos parámetros mediante el cálculo de probabilidades. Entre las aplicaciones se destaca la posibilidad de

- calcular la probabilidad de un brote epidémico
- estimar el tamaño final de una epidemia.

3.3.1. Probabilidad de un brote

Cuando se presenta un brote epidémico, la población es vulnerable y el brote tendrá que ser controlado o al menos las autoridades sanitarias deberán hacer todo lo posible para mejorar la situación. Estos acontecimientos pueden ser estudiados por un modelo de los vistos anteriormente.

Siendo $I(t)$ la variable aleatoria de estado del número de individuos infectados $\{0; 1; 2; \dots\}$, en función del tiempo t , donde $I(t) = 0$ es el estado absorbente y todos los demás estados son transitorios, si $I(t) = i$ en un momento t dado, en el siguiente instante $(t + \Delta t)$, las posibles situaciones serán $(i + 1)$ con probabilidad p o bien $(i - 1)$ con probabilidad q , con $p + q = 1$.

Si se define $I(t) = i_0 > 0 \Rightarrow$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(I(t) = 0) = \begin{cases} 1 & \text{si } p \leq q \\ \left(\frac{q}{p}\right)^{i_0} & \text{si } p > q \end{cases} \quad (7)$$

Siendo las probabilidades de transición las dadas en (4) y, reemplazando en (7), b por p y d por q , la probabilidad de absorción es 1 si $b \leq d$. Pero dicha probabilidad decrece si $b > d$, con probabilidad $\left(\frac{d}{b}\right)^{i_0}$. Y de esta forma, la probabilidad de un brote estará dada por el complemento de la expresión (7), siendo:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(I(t) > 0) = \begin{cases} 0 & \text{si } b \leq d \\ 1 - \left(\frac{d}{b}\right)^{i_0} & \text{si } b > d \end{cases}$$

En términos de R_0 , y considerando $R_0 = \frac{b}{d}$, es posible calcular la probabilidad de un brote epidémico como:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(I(t) > 0) = \begin{cases} 0 & \text{si } R_0 \leq 1 \\ 1 - \left(\frac{1}{R_0}\right)^{i_0} & \text{si } R_0 > 1 \end{cases}$$

Esta última expresión permite estimar la probabilidad de un brote para los modelos estocásticos SIS y SIR, resultando mejor la estimación, si en el estado inicial la población es grande y el número de infectados es pequeño [1].

3.3.2. Tamaño final de una epidemia

Si bien las esperanzas de las variables aleatorias son una buena aproximación al tamaño final de una epidemia, no siempre su cálculo es sencillo. Se proponen a continuación dos formas distintas para estimar dicha medida dependiendo del modelo que se considere.

Modelo SIS

En un modelo SIS estocástico es posible obtener la esperanza de la variable $I(t)$ que denotaremos como $E(I(t))$, y será una forma simple de acceder a una estimación del tamaño final de la epidemia.

A partir de la definición de esperanza para toda variable discreta

$$E(I(t)) = \sum_{i=0}^N ip_i(t)$$

Multiplicando en (5) ambos miembros por i se obtiene:

$$ip_i(t + \Delta t) = ip_{i-1}(t)b(i-1)\Delta t + ip_{i+1}(t)d(i+1)\Delta t + ip_i(t)(1 - (b(i) + d(i))\Delta t)$$

Con

$$E(I(t + \Delta t)) = \sum_{i=0}^N ip_i(t + \Delta t)$$

Será entonces

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^N ip_i(t + \Delta t) &= \sum_{i=0}^N ip_{i-1}(t)b(i-1)\Delta t + \sum_{i=0}^{N-1} ip_{i+1}(t)d(i+1)\Delta t + \\ &\quad \sum_{i=0}^N ip_i(t) - \sum_{i=0}^N ip_i(t)b(i)\Delta t - \sum_{i=0}^N ip_i(t)d(i)\Delta t \end{aligned}$$

Siendo $b(i) = \frac{\beta i(N-i)}{N}$ y $d(i) = (b + \gamma)i$

$$\begin{aligned} E(I(t + \Delta t)) &= E(I(t)) + \sum_{i=0}^N p_{i-1}(t) \frac{\beta}{N} (i-1)(N-(i-1))\Delta t - \\ &\quad \sum_{i=0}^{N-1} p_{i+1}(t)(b + \gamma)(i+1)\Delta t \\ E(I(t + \Delta t)) &= E(I(t)) + (\beta - (b + \gamma))\Delta t E(I(t)) - \frac{\beta}{N}\Delta t E(I^2(t)) \end{aligned}$$

Dado que

$$E(I^2(t)) - E^2(I(t)) = V(I(t)) \geq 0$$

será

$$E(I^2(t)) \geq E^2(I(t))$$

por lo tanto

$$\frac{E(I(t + \Delta t)) - E(I(t))}{\Delta t} \leq (\beta - (b + \gamma))E(I(t)) - \frac{\beta}{N}E^2(I(t))$$

Y con $\Delta t \rightarrow 0$, la expresión anterior es $\frac{dE(I)}{dt}$

$$\frac{dE(I)}{dt} \leq (\beta - (b + \gamma))E(I(t)) - \frac{\beta}{N}E^2(I(t))$$

$$\frac{dE(I)}{dt} \leq \frac{\beta}{N}E(I(t))[N - E(I(t))] - (b + \gamma)E(I(t))$$

Esta última expresión es equivalente a la ecuación diferencial que define el modelo determinista para el estado infeccioso, sustituyendo $E(I(t))$ por $I(t)$ y $N - E(I(t))$ por $S(t)$, se concluye que la solución para el número esperado de individuos infectados en el proceso estocástico es menor a la solución de la ecuación determinista[1].

Modelo SIR

Para un modelo SIR el cálculo del tamaño final asociado a la esperanza puede ser poco accesible dado que el mismo depende de momentos de orden superior, pero es posible obtener resultados mediante otros métodos como los modelos de urnas [6] o mediante el uso de matrices de Markov [1], método con el que se trabaja a continuación.

Con variables de estados $\{S(t); I(t)\}$, donde $(s; i)$ serán los posibles pares de valores para el número de individuos susceptibles e infectados respectivamente, la finalización de la epidemia se dará cuando $I(t) = 0$ estado absorbente con $\{S; 0\}_{t=0}^{N-i_0}$ [1].

Partiendo de la probabilidad de transición entre los estados en el conjunto $\{(s; i) : s = 0, 1, \dots, N; i = 0, 1, \dots, N - s\}$, se define la matriz de transición T a partir de dos situaciones posibles: el individuo susceptible se infecta $(s - 1; i + 1)$, o bien el individuo infectado se recupera $(s; i - 1)$.

- Si el individuo infectado se recupera $(s; i - 1)$, lo hace con probabilidad

$$p_s = \frac{\gamma i}{\gamma i + \frac{\beta}{N} i s} = \frac{\gamma}{\gamma + \frac{\beta}{N} s}$$

para $s = 0; 1; 2; \dots$

- Mientras que un individuo susceptible se infecta con probabilidad $p_I = 1 - p_S$.

Para un ejemplo sencillo [1], considera un tamaño poblacional de $N=3$, los estados de la matriz serán

$$(s; i) \in \{(3; 0); (2; 0); (1; 0); (0; 0); (2; 1); (1; 1); (0; 1); (1; 2); (0; 2); (0; 3)\}$$

Siendo T la matriz estocástica

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & p_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & p_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & p_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ - & - & - & - & - & - & - & - & - & - & - \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & p_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & p_0 & 0 & 0 \\ - & - & - & - & - & - & - & - & - & - & - \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 - p_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 - p_1 & 0 & 0 & 0 & p_0 & 0 \\ - & - & - & - & - & - & - & - & - & - & - \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 - p_1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Donde se observan las probabilidades de transición entre los estados, en las primeras cuatro filas se tienen las probabilidades de los estados absorbentes.

Y, si bien, el tamaño final de la epidemia estará dado formalmente por

$$\lim_{t \rightarrow \infty} T^t p(0)$$

no será necesario calcular el límite ya que este converge cuando $t = 2N - 1$ [1].

Así para el ejemplo $T^{2N-1} = T^5$

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & p_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & p_1^2(1-p_2) & p_1 & 0 & p_1^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & (1-p_2)(1-p_1^2) & 1-p_1 & 1 & 1-p_1^2 & 1 & 1 & 1 \\ - & - & - & - & - & - & - & - & - & - & - \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ - & - & - & - & - & - & - & - & - & - & - \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ - & - & - & - & - & - & - & - & - & - & - \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

A partir del resultado se puede observar que las probabilidades para el tamaño final serán

$$P(I = 1) = p_2$$

$$P(I = 2) = p_1^2(1 - p_2)$$

$$P(I = 3) = (1 - p_1^2)(1 - p_2)$$

3.4. Simulación

Con R es posible obtener resultados y realizar simulaciones para los procesos estocásticos markovianos. En los ejemplos se proponen las probabilidades

iniciales de transición, con población normalizada de $N = 1$, de los cuales inicialmente, sólo el 0,001 % de los individuos estarán infectados y el resto serán susceptibles. En el caso del modelo SIR se presentan ejemplos numéricos con distintas probabilidades iniciales de transición y se observan las diferencias en la evolución del proceso. Mientras para el modelo SIS se generan muestras aleatorias a partir de una única matriz inicial.

3.4.1. Modelo SIS

Ejemplo

En este caso las probabilidades iniciales de transición serán $P(I|S) = 0,3$; $P(S|S) = 0,7$; $P(S|I) = 0,6$; $P(I|I) = 0,4$. Se generarán mediante R un número de muestras aleatorias, a partir de las cuales el programa simula distintos procesos aleatorios. En el gráfico de la figura 14, a la izquierda se observa el digrafo del estado inicial y a la derecha el digrafo correspondiente al estado estacionario.

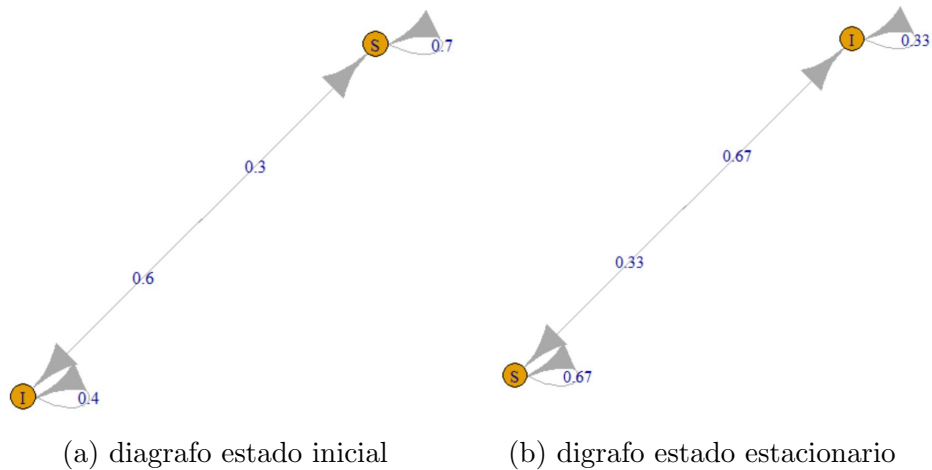


Figura 14: Digrafos Modelo SIS

A partir de la generación de 100 muestras aleatorias, podremos observar en los gráficos siguientes, figura 15 y figura 16, que en un primer momento las

trayectorias de las variables susceptibles e infectados son muy distintas pero se estabilizan hacia un sistema estacionario con una proporción e infectados del 33,3 %

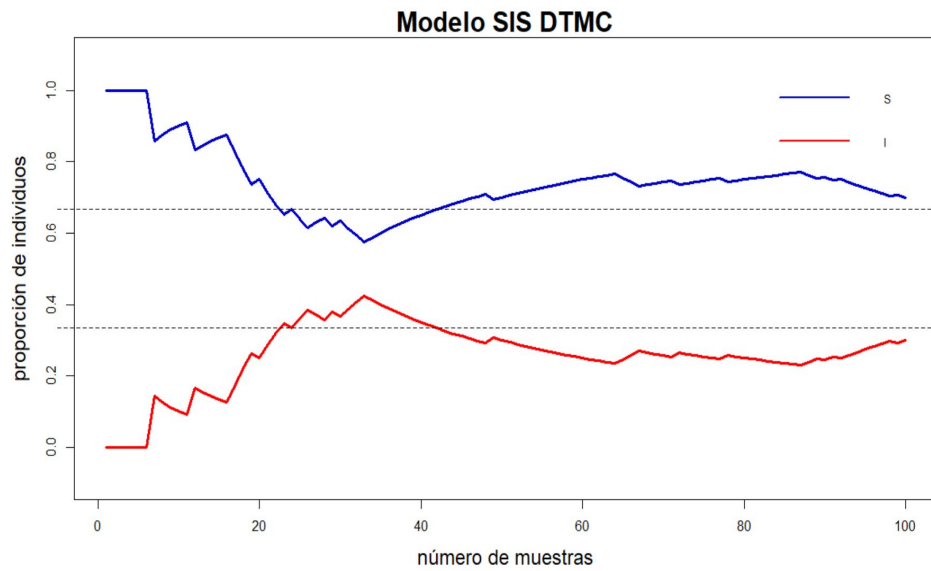


Figura 15: Camino aleatorio 1

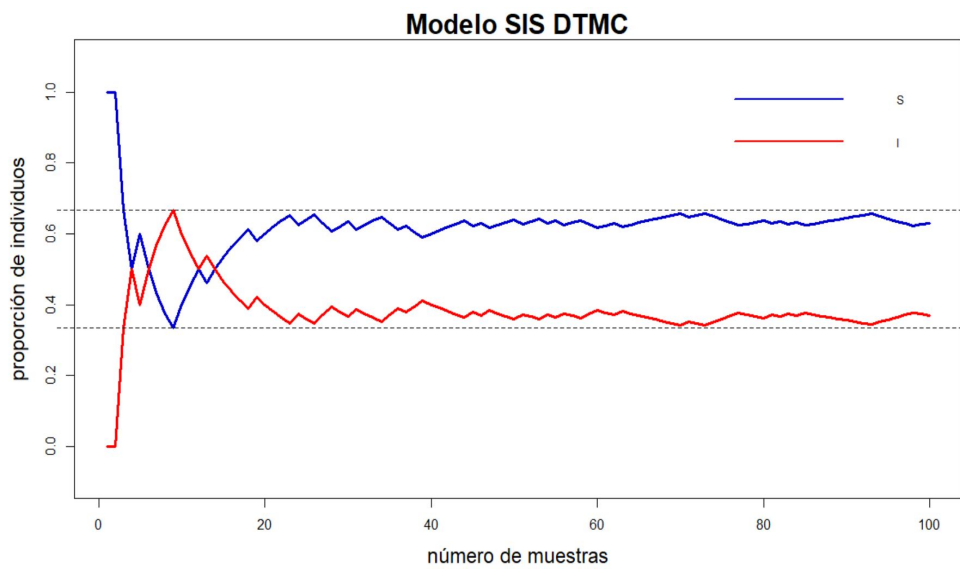


Figura 16: Camino aleatorio 2

Los modelos estocásticos nos permiten trabajar con una estimación del

error. En el siguiente gráfico, figura 17, se observa la magnitud del error cometido por la estimación en función del número de muestras. Es posible concluir que aunque el número de muestras no sea elevado, el error es muy pequeño.

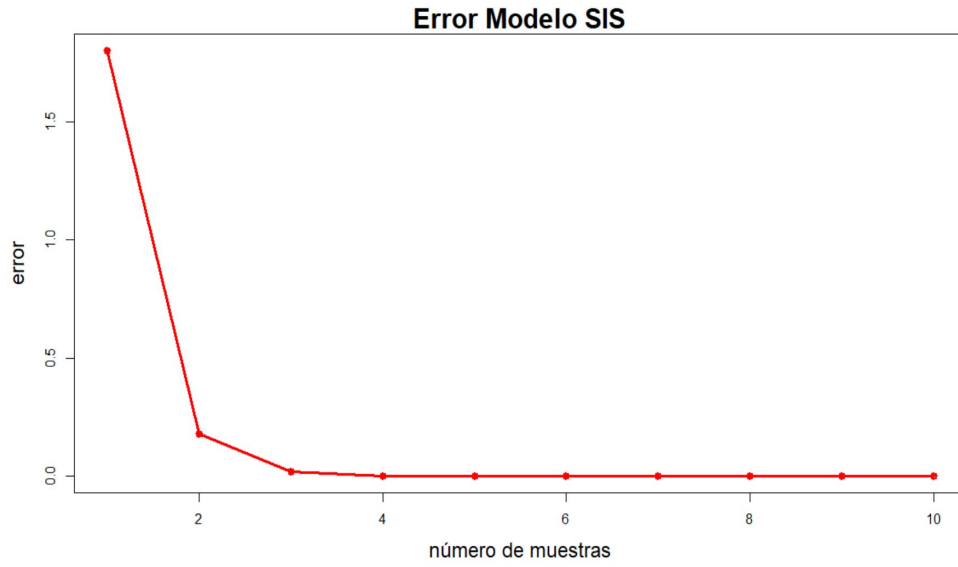


Figura 17: Modelo SIS disminución del error a partir del número de muestras

3.4.2. Modelo SIR

Ejemplo 1

En este caso las probabilidades iniciales de transición serán $P(I|S) = 0,6$; $P(S|S) = 0,4$; $P(R|I) = 0,1$; $P(I|I) = 0,9$; $P(R|R) = 1$. En la figura 18 se observa la matriz de transición dada por las probabilidades iniciales y, a continuación el digrafo que representa las mismas, figura 19.

	S	I	R
S	0.4	0.6	0.0
I	0.0	0.9	0.1
R	0.0	0.0	1.0

Figura 18: Matriz de transición inicial ejemplo 1

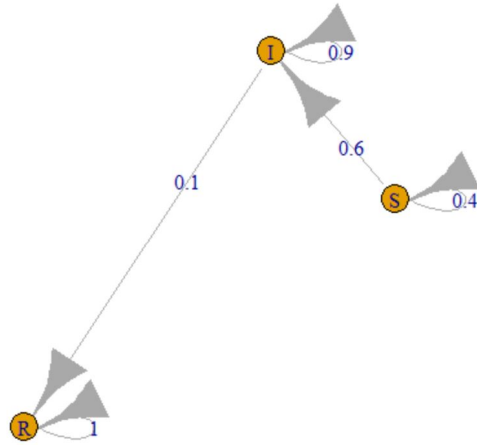


Figura 19: Digrafo con probabilidades iniciales ejemplo 1

A partir de las probabilidades asignadas y considerando 75 etapas, es posible determinar la evolución del sistema. Esto se puede observar en la tabla de la figura 20. Esta tabla es similar a la vista en el modelos SIR determinista y, permite advertir que el sistema se estabiliza cuando el total de los individuos está recuperado/removido y esto sucede en el paso 74.

	timestep	S	I	R
1	0	999	1	0
2	1	400	600	0
3	2	160	780	60
4	3	64	798	138
5	4	26	756	218
6	5	10	696	294
7	6	4	633	363
8	7	2	572	426
9	8	1	516	484
10	9	0	465	535
11	10	0	418	582

71	70	0	1	999
72	71	0	1	999
73	72	0	1	999
74	73	0	1	999
75	74	0	0	1000
76	75	0	0	1000

Figura 20: Tabla Ejemplo 1

Una conclusión similar se obtiene del gráfico de la figura 21, que muestra la trayectoria de las tres variables, susceptibles, infectados y removidos, con el 100 % de la población recuperada en el estado estacionario. En este ejemplo el número máximo de infectados en un tiempo dado se alcanza rápidamente en la tercera etapa con el 79,8 % de la población infectada.

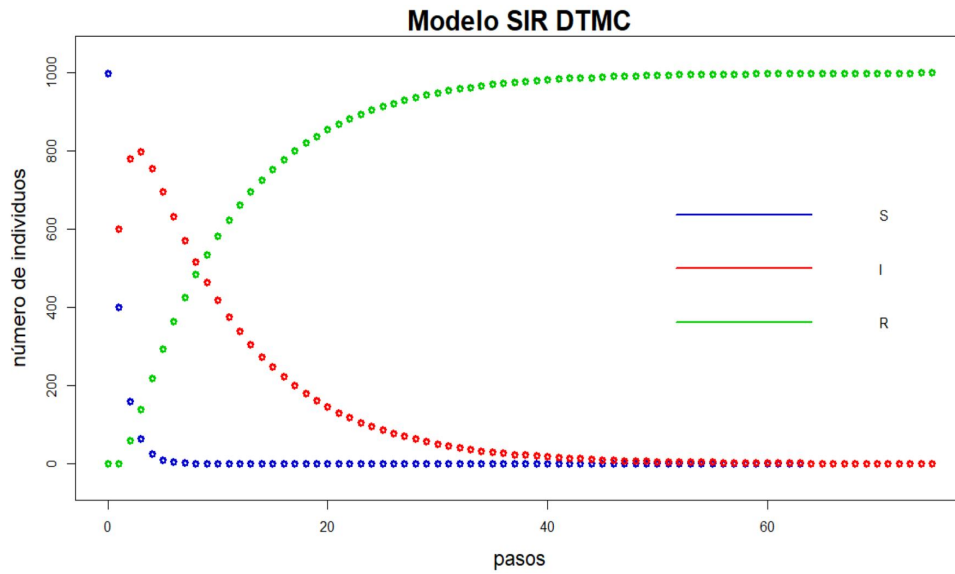


Figura 21: Ejemplo 1: $P(I|S) = 0,6$; $P(S|S) = 0,4$; $P(R|I) = 0,1$; $P(I|I) = 0,9$; $P(R|R) = 1$; $R_0 = 6$

Ejemplo 2

Para este último ejemplo se propone una mayor probabilidad de permanencia en el estado susceptible. $P(I|S) = 0,3$; $P(S|S) = 0,7$; $P(R|I) = 0,1$; $P(I|I) = 0,9$; $P(R|R) = 1$. En el gráfico de la figura 22 se comprueba que el sistema evoluciona más lentamente y, debido a ello es que se consideran 100 etapas.

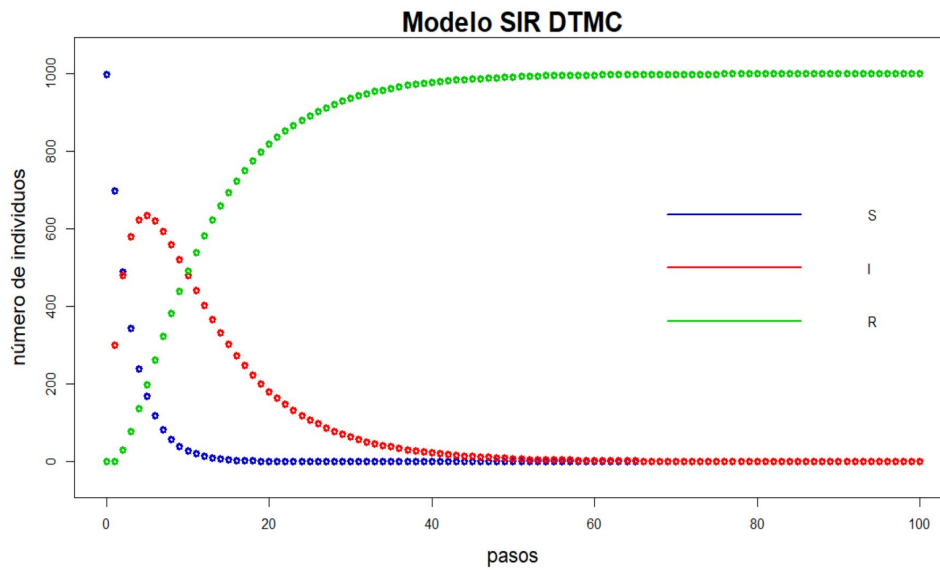


Figura 22: Ejemplo 2: $P(I|S) = 0,3$; $P(S|S) = 0,7$; $P(R|I) = 0,1$; $P(I|I) = 0,9$; $P(R|R) = 1$; $R_0 = 3$

Además el número máximo de infectados disminuye debido a que el valor de R_0 es menor, llegando al 63,4% de la población infectada en el paso 5. Mientras que el número de susceptibles se agota en el paso 22 y por lo tanto el sistema evoluciona, al igual que en el ejemplo anterior, hacia el equilibrio libre de enfermedad, manteniendo por un lapso de tiempo al menos un individuo enfermo.

Conclusiones

En las secciones anteriores se han detallado los conceptos básicos sobre los modelos compartimentales SIS y SIR, en sus versiones determinista y estocástica. Se estudiaron algunos resultados de interés como: el tamaño final de una epidemia, el número máximo de infectados en un momento dado y la probabilidad de un brote epidémico, entre otros. Prestando especial atención a la influencia que tienen los parámetros del modelo en los resultados obtenidos.

Quizás una pregunta que debería realizarse es *¿cuál es el mejor enfoque para estudiar el comportamiento de una epidemia?*, pero la respuesta no es sencilla. Ambas líneas de trabajo aportan ventajas y desventajas al momento de plantear una investigación epidemiológica.

Los modelos deterministas están ampliamente estudiados. Una de sus ventajas más relevante es la posibilidad de obtener resultados importantes y relativamente precisos a partir de cálculos algo más sencillos que los propuestos por los modelos estocásticos. Además, el cálculo numérico permite que los modelos deterministas puedan involucrar un mayor número de variables generando modelos más realistas.

Desde el enfoque estocástico, para que un modelo pueda ser desarrollado matemáticamente debe ser un modelo demasiado simple, corriendo el riesgo entonces, de que el modelo no represente la realidad. Sin embargo, los modelos estocásticos son preferibles, siempre que su análisis sea posible. De hecho, la naturaleza de los procesos epidemiológicos es estocástica, siendo más indicado establecer la probabilidad de la transmisión de una enfermedad que asegurar el contagio entre dos o más individuos [13].

De ser posible, sería conveniente trabajar con ambos enfoques en forma conjunta, partiendo de un modelo originalmente determinista, proponiendo

las ecuaciones diferenciales correspondientes, para luego estudiar la convergencia de los resultados obtenidos mediante un modelo estocástico. Estos últimos permiten, además, un estudio del error que siempre es necesario en las estimaciones.

ANEXOS

Se presentan a continuación los códigos en R de las simulaciones realizadas en las secciones anteriores.

Anexo I: Enfoque Determinista

Modelo SIR

```
#Paquetes (deSolve/rootSolve)
library(deSolve)
#Modelo, definicion de parametros y condiciones iniciales
Modelo.SIR=function(t, y, parametros){
  S=y[1]
  I=y[2]
  R=y[3]
  beta=parametros["beta"]
  gamma=parametros["gamma"]
  N=parametros["N"]
  dS = - beta * S * I / N
  dI = beta * S * I / N- (gamma) * I
  dR = gamma * I
  resultados=c(dS, dI, dR)
  list(resultados)}
tiempos = seq(0, 90,by=1)

#Parametros y valores iniciales
parametros = c(N = 1, beta = 0.6, gamma = 0.1)
iniciales = c(S=0.999, I=0.001, R = 0)
salida = ode(y = iniciales, times = tiempos,
func = Modelo.SIR, parms = parametros)
```

```

salida=as.data.frame(salida)

#Tabla
head(round(salida , 3),90)

#Graficos
palette("R3")
par(mar = c(5,5,2,5))

plot(x = salida$time , y = salida$S ,
      ylab = "Proporcion de individuos",
      xlab = "Tiempo en dias", type = "l",
      lwd = 3, col = "blue3",cex.lab=1.5)
lines(x = salida$time , y = salida$I , lwd = 3, col = "red")
lines(x = salida$time , y = salida$R , lwd = 3, col = "green3")
legend("right", legend = c("S", "I", "R"),
      col = c("blue3", "red", "green3"),lty = 1,lwd=2,bty = "n")
title("Modelo SIR Ejemplo 1",cex.main=2)

#Calculo R0
R0 = parametros["beta"]/(parametros["gamma"])
R0<-with(as.list(parametros),{beta/gamma})
print(paste('R0=',R0),quote = TRUE)

#Grafico con R_E
par(mar = c(5,5,2,5))

plot(x = salida$time , y = salida$S ,
      ylab = "Proporcion de individuos",
      xlab = "Tiempo en dias", type = "l", lwd = 2,
      col = "blue3",xlim=c(0,90),ylim=c(0,1),cex.lab=1.5)
lines(x = salida$time , y = salida$I , lwd = 2, col = "red")
lines(x = salida$time , y = salida$R , lwd = 2, col = "green3")

```

```

legend(60,0.95, legend = c("S", "I", "R", expression(R[E])),
      col = c("blue3", "red", "green3", "black"),
      lty = c(1,1,1, 2),lwd=2,bty = "n")
title("Modelo SIR Ejemplo 1 R_E",cex.main=2)

xx = salida$time[which.max(salida$I)]
lines(c(xx,xx), c(0,max(salida$I)), lty =3,lwd=1)
par(new = TRUE)
plot(x = salida$time, y = R0*salida$S, type = "l", lty = 3,
     lwd = 3, col = "black", axes = FALSE, xlab = NA,
     ylab = NA, ylim = c(-0.5, 6.5), xlim = c(0, 90))
lines(c(xx, 90), c(1,1), lty = 3,lwd=1)
axis(side = 4)
mtext(expression(R[E]), side = 4, line = 3)

#Tamano final de la Epidemia
library(rootSolve)

parms = c(N = 1, beta =0.6, gamma = 0.1)
equil=runsteady(y=c(S=0.999, I=0.001, R=0),
              times=c(0,90), func=Modelo.SIR,
              parms=parametros)

#Equilibrio
round(equil$y, 3)

#Dependencia de R_0
R0 = seq(0.1, 6, length=50)
beta= R0 * 0.1
f = rep(NA, 50)
for(i in seq(from=1, to=50, by=1)){
  equil=runsteady(y=c(S=0.999, I=0.001,
                    R=0), times=c(0,120), func=Modelo.SIR,
                parms=c(N=1, beta=beta[i], gamma=0.1))

```

```

      f[i]=equil$y["R"]
plot(R0, f , type="l", xlab=expression(R[0]),lwd=3,
      col="blue3",ylab="f=1-e(-(R_0)")
curve(1-exp(-x), from=1, to=6, add=TRUE, col="red",lwd=3,lty=2)
title(cex.main=1,"Aproximacion del Tamano Final de la Epidemia")

#Funcion
f=function(x, R0){exp(-(R0*(1-x))) - x}
1-uniroot(f, lower = 0, upper = 1-1E-9,
          tol = 1e-9, R0=6)$root

#Aproximacion numerica y error
exp(-6)-uniroot(f, lower = 0, upper = 1-1E-9,
                tol = 1e-9, R0=6)$root

```

Modelo SIS

```

#Paquetes(deSolve/rootSolve)
library(deSolve)
Modelo.SIS=function(t, y, parametros){
  S=y[1]
  I=y[2]
  beta=parametros["beta"]
  gamma=parametros["gamma"]
  N=parametros["N"]
  dS = - beta * S * I / N+(gamma) * I
  dI = beta * S * I / N- (gamma) * I
  #dR = gamma * I
  resultados=c(dS, dI)
  list(resultados)}
tiempos = seq(0, 90,by=1)

```

```

#Parametros y valores iniciales
parametros = c(N = 1, beta = 0.6, gamma = 0.1)
iniciales = c(S=0.999, I=0.001)
salida = ode(y = iniciales, times = tiempos,
            func = Modelo.SIS,
            parms = parametros)
salida=as.data.frame(salida)

#Tabla
head(round(salida, 3),90)

#Graficos
par(mar = c(5,5,2,5))
plot(x = salida$time, y = salida$S, cex.lab=1.5,
     ylab = "Proporcion de individuos",
     xlab = "Tiempo en dias", type = "l", lwd = 3, col = "blue3",
     ylim=c(0,1), xlim=c(0,90))
lines(x = salida$time, y = salida$I, lwd = 3, col = "red")
legend("right", legend = c("S", "I"), col = c("blue3", "red"),
      lty = 1, bty="n", lwd=2)
title(cex.main=2,"Modelo SIS Ejemplo 1")
segments(x0=-2,x1=90,lty=2,col="black",0.833)
segments(x0=-2,x1=90,lty=2,col="black",0.167)

#Calculo R0
R0 = parametros["beta"]/(parametros["gamma"])
R0<-with(as.list(parametros),{beta/gamma})
print(paste('R0=',R0),quote = TRUE)

```

Anexo II: Enfoque Estocásticos

Modelo SIS


```

#paquetes markovchain
library(markovchain)
#Matriz de transicion inicial
P <- matrix(data = c(0.7,0.3,0.6,0.4),
            ncol = 2, byrow = TRUE)

#Modelo
DTMC.SIS <- new("markovchain", name = "MODELO SIS",
              states = c("S", "I"), transitionMatrix = P)
DTMC.SIS

#Estado inicial
initialState <- c(999,1)

#Caracteristicas del modelo
summary(DTMC.SIS)

#Digrafo con las probabilidades iniciales de transicion
plot(DTMC.SIS)

#Evolucion del sistema en cada paso
sis.df <- data.frame("timestep" = numeric(),
                    "S" = numeric(), "I" = numeric(),
                    stringsAsFactors=FALSE)
for (i in 0:timesteps) {
  newrow <- as.list(c(i,round(as.numeric
    (initialState * DTMC.SIS ^ i),0)))
  sis.df[nrow(sis.df) + 1, ] <- newrow}
sis.df

#Informacion sobre el sistema
is.irreducible(DTMC.SIS)
is.accessible(DTMC.SIR,from = "S",to="I")

```

```

period(DIMC.SIS)
absorbingStates(DIMC.SIS)
transientStates(DIMC.SIS)
steadyStates(DIMC.SIS)

#Aleatoriedad

#Generacion de 100 muestras aleatorias con estado inicial S
y<-rmarkovchain(100,DIMC.SIS,t0="S")
DIMC.SISFit<-markovchainFit(y)

#Digrafo con probabilidades de estado transitorio
plot(DIMC.SISFit$estimate)

#Convergencia
DIMC.SIS^100
plot(DIMC.SIS^100)

samples <- rmarkovchain(100, DIMC.SIS)

#Proporcion de cada estado acumulada en cada paso
yS <- cumsum(samples=="S") / seq_along(samples)
yI <- cumsum(samples=="I") / seq_along(samples)

#Graficos
par(mar = c(5,5,2,5))
plot(yS, type="l", col="blue3", ylim=c(-0.1,1.1),
      ylab="proporcion de individuos",xlab="numero de muestras",
      cex.lab=1.5,lwd=3)
lines(yI, col="red",lwd=3)
legend(70,1.1, legend = c("S", "I"), col = c("blue3", "red"),
      cex=0.8,lty = 1,bty="n", lwd=2)
title("Modelo SIS DIMC",cex.main=2)

```

```

#Valores estacionarios teoricos
segments(x0=-5,x1=105,lty=2,col="black",
steadyStates(DIMC.SIS)[1])
segments(x0=-5,x1=105,lty=2,col="black",
steadyStates(DIMC.SIS)[2])

#Error en la estimacion
err <- function(n, mc) {if (!isTRUE(all(n > 0 && n == floor(n))))
  stop("'n' must only contain positive integer values")}
  res <- numeric(length(n))
  for (i in 1:length(n)) {
    Pn <- (mc^n[i])@transitionMatrix
    Pn1 <- (mc^(n[i]-1))@transitionMatrix
    res[i] <- sum(abs(Pn - Pn1))} return(res)}

#Representacion del error
x <- 1:10
y <- err(x, DIMC.SIS)
plot(x,y,xlab="numero de muestras", ylab="error", type="o",
cex.lab=1.5,col="red",lwd=3)
title("Error Modelo SIS",cex.main=2)

```

Modelo SIR

```

#Paquetes markovchain
library(markovchain)

#Estado inicial
DIMC.SIR <- new("markovchain", states=c("S","I","R"),
transitionMatrix=matrix(data=c(0.4,0.6,0,0,0.9,0.1,0,0,1),
byrow=TRUE, nrow=3), name="SIR")

```

```

initialState <- c(999,1,0)
timesteps <- 75

summary(DIMC.SIR)

#Matriz de transicion inicial
show(DIMC.SIR)

#Diagrama de transferencia inicial
plot(DIMC.SIR, package="diagram")

#Evolucion del sistema
sir.df <- data.frame("timestep" = numeric(),
                    "S" = numeric(), "I" = numeric(),
                    "R" = numeric(), stringsAsFactors=FALSE)
for (i in 0:timesteps) {
newrow <- as.list(c(i,round(as.numeric
                        (initialState * DIMC.SIR ^ i),0)))
sir.df[nrow(sir.df) + 1, ] <- newrow}

#Tabla
sir.df

#Graficos
par(mar = c(5,5,2,5))

plot(sir.df$timestep, sir.df$S, xlab="pasos",
     ylab="numero de individuos",cex.lab=1.5,
     lwd=3,ylim=c(-50,1050),col="blue3")
points(sir.df$timestep, sir.df$I, col="red",lwd=3)
points(sir.df$timestep, sir.df$R, col="green3",lwd=3)
legend("right", legend = c("S", "I", "R"), col = c("blue3",
            "red", "green3"),bty="n",lwd=2)

```

```

title(cex.main=2,"Modelo SIR DIMC")

#Resumen del estado final del sistema
absorbingStates(DIMC.SIR)

transientStates(DIMC.SIR)

steadyStates(DIMC.SIR)
ab.state <- absorbingStates(DIMC.SIR)
occurs.at <- min(which(sir.df[,ab.state]
                      ==max(sir.df[,ab.state])))
ab.state
occurs.at

```

Referencias

- [1] Allen, L.J.S.(2008). Mathematical epidemiology: An introduction to Stochastic Epidemic Models. 2nd. ed. Luddbok, Texas. Springer.
- [2] Allen, L. J. S. (2015). Stochastic Population and Epidemic Models. Springer.
- [3] Allen, L.J.S, Burgin, A.M.(2000). A comparison of deterministic and stochastic SIS and SIR model in discrete time. Mathematical Biosciences.
- [4] Brauer, F. Van den Driessche, P. Wu, J. (2008). Mathematical Epidemiology Springer-Verlag.
- [5] Kermack, W. & McKendrick, A.(1927). A contribution to mathematical theory of epidemics . Proc. Roy. Soc. London.
- [6] Brauer, F., & Castillo - Chávez, C. (2014). Modelos De La Propagación De Enfermedades Infecciosas. Universidad Autonoma de Occidente.
- [7] Martcheva, M. (2015). An Introduction to Mathematical Epidemiology. Springer.
- [8] Bjørnstad, O. N. (2018). Epidemics Models and Data using R. Springer.
- [9] Montgomery,D., & Hines,W.(2008). Probability and Estatistics in Engineering. 4ta. ed. Cecsá.
- [10] Hethcote, H. W. (2000). The Mathematics of Infectious Diseases. Society for Industrial and Applied Mathematics. 42(4), 599-653.
- [11] Li, M. Y. (2018). An Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases. (Volumen 2). Springer.
- [12] Britton, T. (2010). Stochastic epidemic models: A survey. Mathematical Biosciences, 225(1), 24–35.
- [13] Anderson, H. & Britton, T. (2000). Stochastic epidemic models and Their Statistical Analysis. Springer.

- [14] Fernández del Viso, D.S. (2018). Modelos Mecanísticos Determinísticos con Ecuaciones Diferenciales. Rpubs. Recuperado de: <https://rpubs.com/dsfernandez/422937>.
- [15] Radziwill, N. (2015). A Discrete Time Markov Chain (DTMC) SIR Model in R. Quality and Innovation. Recuperado de: <https://qualityandinnovation.com/2015/12/08/a-discrete-time-markov-chain-dtmc-sir-model-in-r/>.
- [16] Úcar, I. Serrano, P. Hernández, J. García Avilés, G. (2018). Teoría de Redes -Práctica 3. Recuperado de: http://www.it.uc3m.es/gigarcia/index_files/labs/03-R-es.html.